

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Roberta Condé de Assis

**APLICAÇÃO DE SISTEMAS AQUOSOS BIFÁSICOS PARA EXTRAÇÃO DE
CONTAMINANTES EMERGENTES E ESTUDO DA EFICIÊNCIA DE
REMOÇÃO EM ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA**

BELO HORIZONTE

2021

UFMG/ICEX/DQ. 1.458

T. 665

Roberta Condé de Assis

**APLICAÇÃO DE SISTEMAS AQUOSOS BIFÁSICOS PARA EXTRAÇÃO DE
CONTAMINANTES EMERGENTES E ESTUDO DA EFICIÊNCIA DE
REMOÇÃO EM ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Guilherme Dias Rodrigues

COORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo Mathias Orlando

BELO HORIZONTE

2021

Ficha Catalográfica

A848a Assis, Roberta Condé de
2021 Aplicação de sistemas aquosos bifásicos para
T extração de contaminantes emergentes e estudo da
eficiência de remoção em etapas do tratamento de água
[manuscrito] / Roberta Condé de Assis. 2021.
[xvii], 110 f. : il.

Orientador: Guilherme Dias Rodrigues.
Coorientador: Ricardo Mathias Orlando.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química analítica - Teses. 2. Química ambiental
- Teses. 3. Poluentes - Teses. 4. Fármacos - Teses. 5.
Extração (Química) - Teses. 6. Preparação de amostra
(Química) - Teses. 7. Água - Purificação - Teses. 8.
Poluentes orgânicos aquáticos - Teses. I. Rodrigues,
Guilherme Dias, Orientador. II. Orlando, Ricardo
Mathias, Coorientador. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Aplicação de Sistemas Aquosos Bifásicos para Extração de Contaminantes Emergentes e Estudo da Eficiência de Remoção em Etapas do Tratamento de Água"

Roberta Condé de Assis

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Guilherme Dias Rodrigues - Orientador
UFMG

Prof. Ricardo Mathias Orlando - Coorientador
UFMG

Profa. Leticia Malta Costa
UFMG

Prof. Bruno Gonçalves Botelho
UFMG

Profa. Liliane Catone Soares
UFOP

Prof. Marcene A. Leal de Oliveira
UFJF

Belo Horizonte, 27 de agosto de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Leticia Malta Costa**, Professora do Magistério Superior, em 27/08/2021, às 18:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Dias Rodrigues, Professor do Magistério Superior**, em 27/08/2021, às 18:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcene Augusto Leal de Oliveira, Usuário Externo**, em 27/08/2021, às 18:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Goncalves Botelho, Professor do Magistério Superior**, em 27/08/2021, às 18:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Liliane Catone Soares, Usuário Externo**, em 27/08/2021, às 18:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Mathias Orlando, Professor do Magistério Superior**, em 27/08/2021, às 18:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0928615** e o código CRC **49115CA7**.

Agradecimentos

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPEMIG, pelo apoio financeiro;

Ao programa de pós-graduação em Química da UFMG pela oportunidade de realização deste trabalho e a todos os professores e funcionários do Departamento de Química;

Gostaria de agradecer também à UFV e à UFMG pela minha formação como Química e como pessoa. Reconheço todo meu esforço, mas tenho certeza de que sem a existência da universidade pública e de qualidade não chegaria tão longe;

Ao meu coorientador Ricardo, por todo o apoio, ideias e incentivos;

Ao Guilherme, que foi mais que meu orientador nestes seis anos. Se tornou um exemplo, um amigo. Aprendi muito com você, obrigada por tudo;

À professora Renata da UFV e seu aluno de mestrado Lucas, por toda ajuda nesta última etapa do meu trabalho. Muito obrigada pela disponibilidade;

Ao Serviço Autônomo de Água e Esgoto (SAAE) de Viçosa, meu local de trabalho, que permitiu o uso de equipamentos, produtos e do local para realização da segunda etapa do meu projeto;

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e estiveram do meu lado esses anos. Agradeço principalmente aos meus amigos de Viçosa, que foram minha família aqui em BH, em especial à Fabíola e à Talita.

E aos amigos do Lab214, muito obrigada pela parceria e amizade. Em especial à Daniela, Junielly e Mariana! Obrigada por tudo, vocês fizeram meus dias muito mais alegres;

À minha família, em especial ao meu pai Roberto e a minha mãe Vera. Vocês sempre acreditaram em mim e sempre me incentivaram na minha jornada. Espero sempre orgulhar vocês!

Quero agradecer também à minha irmã Tamires, pode-se dizer que hoje um pedacinho desta conquista também é dela! Obrigada! Agradecer também ao meu cunhado Pedro por toda animação com minhas conquistas;

Ao Manuel, por estar do meu lado, me apoiar, me dar força e ser minha fonte de calma nos momentos que mais precisei. Obrigada!

E a todos aqueles que acreditaram em mim, me deram apoio e motivação. Obrigada!

Sumário

Agradecimentos	iii
Sumário	v
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	xiii
Siglas e Abreviações	xiv
Resumo	xvi
Abstract	xvii
CAPÍTULO 1 – Revisão Bibliográfica	1
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. CONTAMINANTES EMERGENTES	3
1.2. ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA	7
1.2.1. CAPTAÇÃO	8
1.2.2. PRÉ-OXIDAÇÃO	9
1.2.3. PRÉ-ALCALINIZAÇÃO	10
1.2.4. COAGULAÇÃO/FLOCULAÇÃO	10
1.2.5. DECANTAÇÃO	11
1.2.6. FILTRAÇÃO	12
1.2.7. DESINFECÇÃO	12
1.2.8. FLUORETAÇÃO	13
1.2.9. AJUSTE DE pH	13
1.3. FÁRMACOS	14

1.4. PROCEDIMENTOS DE PREPARO E TRATAMENTO DE AMOSTRAS PARA DETERMINAÇÃO DE CE _s	16
1.4.1. SISTEMA AQUOSO BIFÁSICO	20
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
CAPÍTULO 2 - Aplicação do sistema aquoso bifásico para extração e determinação de fármacos em amostras aquosas	40
1. INTRODUÇÃO	41
1.1. COMPOSTOS DE INTERESSE	41
1.1.1. IBUPROFENO	41
1.1.2. PARACETAMOL	42
1.1.3. CIPROFLOXACINO	43
1.1.4. NORFLOXACINO	44
1.1.5. AMOXICILINA	45
1.2. APLICAÇÃO DO SAB NA DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS	47
2. OBJETIVOS	50
2.1. OBJETIVO GERAL	50
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
3. EXPERIMENTAL	51
3.1. EQUIPAMENTOS	51
3.2. REAGENTES	51
3.3. COMPOSIÇÃO DO SAB E PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO	52
3.4. FATORES OTIMIZADOS NA EXTRAÇÃO	54
3.5. AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE PARTIÇÃO	55

3.6. APLICAÇÃO DO MÉTODO OTIMIZADO EM AMOSTRAS DE ÁGUA	57
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
4.1. ESPECTROS DOS FÁRMACOS	58
4.2. OTIMIZAÇÃO DOS FATORES DO SAB	59
4.2.1. INFLUÊNCIA DO POLÍMERO	60
4.2.2. INFLUÊNCIA DO ELETRÓLITO	62
4.2.3. INFLUÊNCIA DO pH DO MEIO	64
4.2.4. INFLUÊNCIA DO COMPRIMENTO DA LINHA DE AMARRAÇÃO	66
4.2.5. INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA DO SISTEMA	67
4.2.6. INFLUÊNCIA DA RAZÃO DAS MASSAS DAS FASES	69
4.3. PARÂMETROS TERMODINÂMICOS	72
4.4. ESTUDO DE PARTIÇÃO EM AMOSTRAS DE ÁGUA	75
5. CONCLUSÃO	78
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
CAPÍTULO 3 - Estudo de porcentagem de remoção de fármacos em água bruta empregando etapas do tratamento de água	84
1. INTRODUÇÃO	85
1.1. REMOÇÃO DE CEs NAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ÁGUA	85
2. OBJETIVOS	88
2.1. OBJETIVO GERAL	88
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	88
3. EXPERIMENTAL	88
3.1. EQUIPAMENTOS	88

3.2. REAGENTES	89
3.3. ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA	89
3.3.1. SIMULAÇÃO DAS ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA	90
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	95
4.1. PRÉ-OXIDAÇÃO	98
4.2. PRÉ-ALCALINIZAÇÃO	100
4.3. COAGULAÇÃO/FLOCULAÇÃO E DECANTAÇÃO	101
4.4. FILTRAÇÃO	102
4.5. DESINFECÇÃO	103
5. CONCLUSÃO	107
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
APÊNDICE	111

Índice de Figuras

Figura 1.1 Esquema das etapas constituintes do tratamento convencional completo da água	8
Figura 1.2 Imagem do equipamento <i>Jar Test</i> , FlocControl III 6 provas (Marca PoliControl).	11
Figura 1.3 Fontes de resíduos de fármacos em águas superficiais e lençóis freáticos (Stuart <i>et al.</i> , 2012 - Adaptada).	16
Figura 1.4 Número total de publicações de diferentes técnicas de extração de CEs usadas no estudo e desenvolvimento de métodos. Pesquisa realizada na página da Web of Science: tópico de pesquisa “Emerging Contaminants”; e: “SPE; QuEChERS; SPME; LLE; MAE; SLE; ATPS”. Acessado em Junho de 2021 (Assis <i>et al.</i> , 2021 - Adaptada).	18
Figura 1.5 Número de publicações e citações ao longo dos anos (1985-2020) que contêm o tópico “aqueous two-phase system”. Pesquisa realizada na página da Web of Science. Acessado em junho de 2021 (Assis <i>et al.</i> , 2021 - Adaptada).	19
Figura 1.6 Composições para um ponto de mistura do sistema aquoso bifásico L64 + Na ₂ SO ₄ + H ₂ O, a 25,0 °C (2ª LA), sendo ● a representação do L64 e ● do Na ₂ SO ₄ (Rodrigues, 2012 - Adaptada).	21
Figura 1.7 Diagrama de fases de um SAB constituído por polímero e eletrólito (Rodrigues, 2012).	22
Figura 1.8 Diagrama de fase apresentando sistemas de diferentes pontos (A, B, C e D) de misturas globais (Rodrigues, 2012).	23
Figura 1.9 Esquema de formação de micelas: (a) molécula de copolímero tribloco formado por blocos de óxido de propileno (PO) e óxido de etileno (EO);	25

(b) sistema aquoso bifásico formado por copolímero tribloco e sal; (c) complexo metálico (Rodrigues, 2008 - Adaptada).

Figura 1.10 Estruturas químicas de alguns ILs usados em SAB (Li et al., 2010). 26

$R_1=H, CH_3; R_2=CH_3, C_2H_5, C_4H_9, C_6H_{13}, C_8H_{17}, OH^-C_2H_4^-, C_6H_6^-CH_2^-, allyl;$
 $X=Cl^-, Br^-, BF_4^-, CH_3CO_2^-, MeSO_4^-, EtSO_4^-, CH_3SO_3^-, CF_3SO_3^-, N(CN)_2^-, HSO_4^-$

Figura 2.1 Estrutura química do ibuprofeno 42

Figura 2.2 Estrutura química do paracetamol 43

Figura 2.3 Estrutura química do ciprofloxacino 44

Figura 2.4 Estrutura química do norfloxacino 44

Figura 2.5 Estrutura química da amoxicilina 45

Figura 2.6 Foto dos medicamentos utilizados nesse trabalho, ordenados da esquerda para direita: cloridrato de ciprofloxacino, norfloxacino, paracetamol, ibuprofeno e amoxicilina. 52

Figura 2.7 Representação do procedimento experimental. 54

Figura 2.8 Espectros dos fármacos solubilizados em água deionizada e nos respectivos polímeros/copolímeros: A) paracetamol e ibuprofeno; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina. 58

Figura 2.9 Efeito da natureza do polímero/copolímero (L35, L64 e PEO1500) formador do SAB ($Na_2SO_4 + H_2O$) na partição dos fármacos, em $pH = 2,00$: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina. 60

Figura 2.10 Efeito da natureza do eletrólito formador do SAB ($Li_2SO_4 \cdot H_2O, MgSO_4 \cdot 7H_2O, Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O, Na_2C_4H_4O_6 \cdot 2H_2O, Na_2CO_3, Na_2SO_4$) na partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina. 62

- Figura 2.11** Efeito da influência do pH (2,00; 4,00; 6,00; 8,00; 10,00) do meio 64
na partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e
norfloxacino; C) amoxicilina.
- Figura 2.12** Efeito dos cinco comprimentos das linhas de amarração (1° CLA, 2° 66
CLA, 3° CLA, 4° CLA, 5° CLA) nas composições de SAB otimizadas no processo
de partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e
norfloxacino; C) amoxicilina.
- Figura 2.13** Influência da temperatura (10,0; 25,0; e 40,0 °C) do sistema na 68
partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e
norfloxacino; C) amoxicilina.
- Figura 2.14** Influência da razão das massas das FI e FS ($m_{FI}/m_{FS} = 1/1, 2/1, 3/1,$ 69
4/1 e 5/1) na partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B)
ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.
- Figura 2.15** Gráfico de $\ln K \times 1/T$ para cada fármaco estudado (ibuprofeno, 73
paracetamol, ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina), nas temperaturas
iguais a 10,0, 25,0 e 40,0 °C.
- Figura 2.16** Espectros dos ensaios dos brancos de fase superior (A) e inferior 75
(B) das três amostras estudadas: água de torneira, de lagoa e água filtrada de
ETA.
- Figura 3.1** Imagem do equipamento *Jar Test* contendo 2L da água bruta do Rio 91
Turvo Sujo em cada um dos seis jarros.
- Figura 3.2** Imagem do simulador de um filtro contendo no funil um papel de 93
filtro quantitativo e uma pequena quantidade de carvão ativado em pó.
- Figura 3.3** Imagem dos frascos de coleta contendo cerca de 100 mL das alíquotas 94
de água retiradas a cada etapa simulada do tratamento de água.

Figura 3.4 Espectro da solução branco (jarro 1) em cada etapa do tratamento de água simulada: Etapa 1 – fortificação, Etapa 2 – pré-oxidação, Etapa 3 – pré-alcalinização, Etapa 4 – coagulação, Etapa 5 – filtração e Etapa 6 – desinfecção.	95
Figura 3.5 Espectro da etapa de fortificação (Etapa 1) dos fármacos estudados em água bruta: ciprofloxacino, paracetamol e amoxicilina na concentração inicial de fortificação igual a 140 mg L ⁻¹ e norfloxacino na concentração inicial de fortificação de 80 mg L ⁻¹ .	98
Figura 3.6 Resultados de porcentagem de remoção por etapa e as globais dos quatro fármacos estudados ao simular cinco etapas do tratamento de água.	99
Figura 3.7 Imagem do equipamento de <i>Jar Test</i> após a etapa de decantação da água.	102
Figura 3.8 Imagem do processo de filtração utilizado na etapa de filtração da água.	103
Figura 3.9 Porcentagens de remoção global dos quatro fármacos após todas as etapas de tratamento estudadas.	106

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 Média de concentração detectada (ng L^{-1}) de alguns contaminantes emergentes já determinados em diferentes países.	5
Tabela 2.1 Algumas propriedades dos fármacos estudados e exemplos de seus principais metabólitos (Open Chemistry database; Hancu <i>et al.</i> , 2012; Petrie <i>et al.</i> , 2015).	46
Tabela 2.2 Estudos sobre a porcentagem de extração ou coeficiente de partição de alguns fármacos utilizando SAB em amostras aquosas.	49
Tabela 2.3 Composição dos sistemas de polímero, sal e água dos SAB estudados.	53
Tabela 2.4 Condições otimizadas do SAB no estudo de partição dos fármacos e os valores máximos dos coeficientes de partição.	71
Tabela 2.5 Valores dos parâmetros termodinâmicos (ΔpG , ΔpH e ΔpS) determinados no processo de partição dos fármacos empregando SAB.	74
Tabela 2.6 Valores dos coeficientes de partição (K) dos fármacos estudados em: água de torneira, de lagoa, água filtrada de uma ETA e em água deionizada (seção 5.2.6).	76
Tabela 3.1 Principais parâmetros (cor, pH e turbidez) da água bruta utilizada nos dois experimentos.	97
Tabela 3.2 Resultados de CRL nas águas contendo os fármacos estudados após a etapa de desinfecção.	104
Tabela 3.3 Resultados de %R por etapa dos quatro fármacos estudados ao simular cinco etapas do tratamento de água.	105

Siglas e Abreviações

ATPS – *Aqueous Two-Phase System*

CEs – Contaminantes emergentes

CFI – Composição da Fase Inferior

CFS – Composição da Fase Superior

CG – Composição Global

CLA – Comprimento da Linha de Amarração

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CMC – Concentração Micelar Crítica

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente

CRL – Cloro Residual Livre

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

E. Coli – *Escherichia Coli*

EC – *European Commission*

ETAs – Estações de Tratamento de Água

ETE – Estação de Tratamento de Esgoto

FI – Fase Inferior

FS – Fase Superior

K_{ow} – Coeficiente de Partição octanol/água

LA – Linha Amarração

LB – Linha Binodal

L64 – Polietileno Glicol e Polipropileno Glicol

OE – Óxido de Etileno

OP – Óxido de Propileno

PAC – Policloreto de Alumínio

PAN – 1-(2-piridil-azo)-2-naftol

Pc – Ponto Crítico

PEG – Polietileno Glicol

pK_a – Constante de Dissociação Ácida

POA – Processos Oxidativos Avançados

SAAE – Serviço Autônomo de Água e Esgoto

SAB – Sistema Aquoso Bifásico

SNIS – Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento

SPE – *Solid-Phase Extraction*

TLL – *Tie-Line Length*

US EPA – *United States Environmental Protection Agency*

USGS – *United States Geological Survey*

uC – Unidade de Cor

uT – Unidade de Turbidez

VMP – Valores Máximos Permitidos

Resumo

Os contaminantes emergentes (CEs) são uma classe de compostos persistentes no meio ambiente, constituída por fármacos, pesticidas, drogas ilícitas, hormônios, retardadores de chama, surfactantes, dentre outros, que não são eliminados do ambiente por tratamentos convencionais dos corpos d'água e provocam efeitos adversos nos organismos aquáticos. O sistema aquoso bifásico (SAB) é uma técnica de extração líquido-líquido baseado nos preceitos da química verde, que pode ser utilizado para extração de compostos traços. Nesse trabalho, a proposta foi utilizar o SAB como preparo de amostras para determinação de cinco fármacos: ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina. A avaliação desse estudo foi realizada pelo coeficiente de partição (K) de cada fármaco ao variar alguns fatores do sistema, como: o valor de pH do meio, o eletrólito e o polímero formador, o comprimento da linha de amarração (CLA), a temperatura do sistema e razão mássica entre as fases inferior e superior do SAB. Valores de K entre 9,3 e 1×10^3 foram obtidos para os cinco fármacos estudados em solução aquosa. O SAB também se mostrou eficiente (K entre 2,5 e 74,2) na partição dos fármacos estudados, fortificados em água potável, água superficial e água filtrada de uma estação de tratamento de água. A remoção desses fármacos em água bruta foi estudada ao simular as principais etapas de um tratamento de água, como: pré-oxidação, pré-alcalinização, coagulação/floculação, decantação, filtração e desinfecção. As etapas de filtração e pré-alcalinização foram as mais eficientes para a remoção dos fármacos estudados.

Palavras-chave: sistema aquoso bifásico, contaminantes emergentes, fármacos, extração, tratamento de água.

Abstract

Emerging contaminants are a class of compounds persistent in the environment, consisting of pharmaceuticals, pesticides, illicit drugs, hormones, flame retardants, surfactants, among others, which are not eliminated from the environment by conventional treatments of water bodies and cause effects on aquatic organisms. The aqueous two-phase system (ATPS) is a liquid-liquid extraction technique based on the precepts of green chemistry, which has also been used for the extraction of trace compounds. In this study, the proposal is to use ATPS as a sample preparation technique for the determination of five pharmaceuticals: ibuprofen, paracetamol, ciprofloxacin, norfloxacin and amoxicillin. The evaluation of this study was performed through the partition coefficient (K) of each pharmaceutical by varying some factors of the system, such as: the pH value of the medium, ATPS-forming electrolyte and the polymer, the tie-line length (TLL), the system temperature and the mass ratio between the bottom and top phases of the ATPS. Values of K between 9.3 and 1×10^3 were obtained for the five pharmaceuticals studied in aqueous solution. The ATPS also proved to be efficient (K between 2.5 and 74.2) in the partition of the studied pharmaceuticals when applied to drinking water, surface water and filtered water from a water treatment plant. The removal of these pharmaceuticals in raw water was studied by simulating the main steps of a water treatment, such as: pre-oxidation, pre-alkalinization, coagulation/flocculation, decantation, filtration, and disinfection. The filtration and pre-alkalinization steps were the most efficient for the removal of the studied pharmaceuticals.

Keywords: aqueous two-phase system, emerging contaminants, pharmaceuticals, extraction, water treatment.

CAPÍTULO 1 – Revisão Bibliográfica

1. INTRODUÇÃO

Contaminantes emergentes (CEs) é a definição dada aos compostos utilizados nas indústrias, agricultura, ou no uso pessoal, sejam no âmbito da saúde ou dos cosméticos, que causam efeitos ao ecossistema ainda não totalmente definidos (Stuart *et al.*, 2012). Alguns exemplos dessas substâncias são: pesticidas, fármacos, drogas ilícitas, retardadores de chama, surfactantes, entre outros (Diaz-Cruz *et al.*, 2009; Petrie *et al.*, 2015). Os CEs têm sido estudados recentemente devido à sua permanência no ambiente. Pesquisas vêm relatando a presença desses compostos em corpos d'água e as possíveis consequências para o ecossistema e para a saúde animal e humana (Petrovic *et al.*, 2003; Archer *et al.*, 2017).

A presença dessas substâncias nas águas se deve geralmente ao descarte incorreto de medicamentos vencidos, por exemplo, por excreção de animais e seres humanos que as consomem ou pelo despejo de águas residuárias não tratadas. O tratamento convencional das águas pode não ser suficiente para remover completamente os CEs, que continuam a ser encontrados em concentrações na ordem de pg, ng e $\mu\text{g L}^{-1}$ (Westerhoff *et al.*, 2005).

Estudos com o objetivo de determinar/monitorar os CEs nos corpos d'água estão se intensificando, porém não há ainda um valor máximo permitido (VMP) na legislação brasileira para a grande maioria desses compostos. As técnicas mais comumente empregadas para remoção dos CEs das águas são, por exemplo: o fenômeno de adsorção, a extração em fase sólida e os processos oxidativos avançados (POA) (Rodil *et al.*, 2012; Ibanez *et al.*, 2013).

1.1. CONTAMINANTES EMERGENTES

As substâncias denominadas contaminantes emergentes (CEs) não são, necessariamente, substâncias que surgiram recentemente. Os CEs podem ser compostos descobertos ou sintetizados há muito tempo, porém são denominados assim por causarem efeitos emergentes, como por exemplo, a resistência bacteriana. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (US EPA, *United States Environmental Protection Agency*) define contaminantes emergentes como poluentes presentes em frequências e níveis preocupantes em águas, podendo causar efeitos adversos na saúde das pessoas. E por isso, podem ser candidatos às legislações futuras (US EPA, 2011).

Outra definição de contaminantes emergentes de suma importância é a da Agência de Pesquisa Geológica dos Estados Unidos (USGS, *United States Geological Survey*), órgão que trata de pesquisas relacionadas à ocorrência desse tema. Segundo a USGS, contaminantes emergentes são produtos de ocorrência natural ou que são produzidos industrialmente que podem, mesmo em baixos níveis de concentração, causar riscos à saúde (reais ou suspeitos) humana ou animal (USGS, 2012).

A expansão da industrialização juntamente com o aumento do consumo e utilização de diversos compostos, tanto por parte do setor produtivo como dos consumidores, provocaram um aumento significativo da quantidade de compostos classificados como contaminantes emergentes.

Por exemplo, uma das grandes consequências da segunda guerra mundial foi a utilização de agrotóxicos como arma química, antes dos mesmos serem usados na agricultura (Kobayashi e Hochman, 2016). Alguns agrotóxicos, como o diclorodifeniltricloroetano (DDT - $C_{14}H_9Cl_5$), são exemplos de CEs conhecidos há muitos anos. No Brasil, a sua fabricação, importação, exportação, manutenção em estoque e comercialização foram proibidas em 2009 por ser, dentre outros aspectos, cancerígeno

(Ministério da Justiça, 2009). Atualmente, devido também ao estilo de vida da grande maioria das pessoas, a lista de compostos classificados como CEs, principalmente os sintetizados industrialmente, tem crescido rapidamente.

Como exemplos de contaminantes emergentes, têm-se: pesticidas (diquat, atrazina, aldrina, etc); produtos de cuidado pessoal (triclosan, bisfenol A, etilparabeno, etc); fármacos (ibuprofeno, amoxicilina, diclofenaco, etc); drogas ilícitas (anfetamina, cocaína, metilenedioximetanfetamina, etc); surfactantes (nonilfenol, octilfenol, alquilbenzeno sulfonato de sódio, etc); retardadores de chama (éteres de difenilapolibromados, hexabromociclododecano, tetrabromobisphenol A, etc); hormônios (progesterona, testosterona, 17 β -estradiol, etc); cafeína; aditivos alimentares (trietil-citrato, 2 e 3-terc-butil-4-hidroxianisol, mentol, etc); líquidos iônicos (piridínio, pirrolidina, morfolina, etc); entre outros (Diaz-Cruz *et al.*, 2009; Petrie *et al.*, 2015; Stuart *et al.*, 2012).

Embora os CEs sejam encontrados em níveis de concentração da ordem de μg , ng ou até pg L^{-1} no ambiente, esses compostos ganharam maior destaque na pesquisa desde a década de 90 (Petrovic *et al.*, 2003). Nesse período, as substâncias mais polares começaram a ser mais utilizadas e, conseqüentemente, mais sintetizadas industrialmente. Além disso, as substâncias mais persistentes até esse momento já eram bastante conhecidas, como por exemplo, os pesticidas, e algumas já proibidas.

Na Tabela 1 estão apresentados exemplos de alguns trabalhos onde foram detectados contaminantes emergentes em diferentes corpos d'água.

Tabela 1.1 Média de concentração detectada (ng L^{-1}) de alguns contaminantes emergentes já determinados em diferentes países.

Compostos		Amostra	Concentração (ng L^{-1})	Técnica	Referência
Pesticidas	Atrazina	Água superficial	3	LC-MS ²	Loos <i>et al.</i> , 2010
	Metalocloro	Água potável	194	GC-ITMS	Vryzas <i>et al.</i> , 2012
Fármacos	Amoxicilina	Água superficial	17	LC-MS ²	Locatelli <i>et al.</i> , 2011
	Diclofenaco	Água residuária	100	HPLC-MS	Queiroz <i>et al.</i> , 2014
Produtos de cuidado pessoal	Triclosan	Água superficial	35	GC-MS	Matamoros <i>et al.</i> , 2012
	Bisfenol A	Água potável	51,23	LC-MS ²	Valcárcel <i>et al.</i> , 2018
Drogas ilícitas	Cocaína	Água residuária	52,36	HPLC-MS ²	Cosenza <i>et al.</i> , 2018
	Anfetamina	Água residuária	86,4	LC-MS ²	Boles <i>et al.</i> , 2016
Hormônios	Estrona	Água superficial	4,55	LC-MS	Rodriguez-Mozaz <i>et al.</i> , 2004
	17 α -etinilestradiol	Água potável	100	GC-MS	Sodré <i>et al.</i> , 2010

LC-MS²: *liquid chromatography tandem mass spectrometry*

LC-MS: *liquid chromatography mass spectrometry*

GC-ITMS: *Gas chromatography ion trap mass spectrometry*

GC-MS: *Gas chromatography mass spectrometry*

HPLC-MS²: *High Performance Liquid Chromatography tandem mass spectrometry*

HPLC-MS: *High Performance Liquid Chromatography mass spectrometry*

O primeiro trabalho desenvolvido no Brasil sobre os CEs foi o de Marcus Stumpf e colaboradores (1997), onde os autores aplicaram métodos analíticos para determinação de resíduos orgânicos em águas na Região dos Lagos, Rio de Janeiro (Stumpf *et al.*, 1997). Outro estudo pioneiro desenvolvido no Brasil foi o de Vera Lanchote e colaboradores (2000). Nesse trabalho, os autores descrevem dois métodos para análises de resíduos de atrazina, simazina e ametrina em águas residuárias e subterrâneas de Ribeirão Preto, São Paulo (Lanchote *et al.*, 2000). Após esses trabalhos iniciais, surgiram

muitos estudos sobre CEs em diferentes matrizes aquosas do Brasil (Sodre *et al.*, 2010; Moreira *et al.*, 2011).

Os resultados dos trabalhos relacionados aos CEs comprovam os baixos valores de concentração da maioria dos compostos encontrados em matrizes aquosas analisadas em vários países. Apesar disso, os CEs podem gerar consequências preocupantes para o ecossistema. Alguns estudos sobre efeitos causados pela persistência dos CEs nas águas citam, por exemplo: anormalidades reprodutivas, efeitos na produção de espermatozoides, resistência bacteriana, danos morfológicos, danos a descendentes, efeitos carcinogênicos e até ocorrência de óbitos em animais (Thayer *et al.*, 2012; Robinson *et al.*, 2003; Panter, Thompson e Sumpter, 2000; Schriks *et al.*, 2010).

Geralmente os CEs mais estudados, a fim de observar suas toxicidades e as consequências da persistência desses no ambiente, são os alquilfenóis, hormônios, antibióticos e agrotóxicos (WHO, 2011). Raquel Jacob e colaboradores, em 2016, avaliaram a toxicidade de trinta fármacos muito utilizados pela população. Nesse estudo, apenas um medicamento não foi considerado tóxico nos testes realizados com a bactéria *Aliivibrio Fischeri*, o maleato de dexclorfeniramina (Jacob *et al.*, 2016).

Diante do conhecimento da toxicidade de vários CEs existe a necessidade de que os valores máximos de concentração desses compostos em águas sejam contemplados nas legislações vigentes. Atualmente, alguns CEs possuem sua concentração conhecida em determinadas matrizes devido somente à pesquisa. Alguns agrotóxicos (atrazina, aldrina, tebuconazol, alacloro, profenofós e clordano, por exemplo), utilizados e conhecidos há mais tempo, já possuem valores máximos permitidos na água para consumo humano (Anexo XX da Portaria de Consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017 alterado pela Portaria GM/MS Nº 888, de 4 de maio de 2021), e muitos estão na lista de substâncias prioritárias da Comissão Europeia (EC, *European Commission*) (EC, 2011).

A procedência dos CEs em águas se deve, principalmente, ao despejo de esgotos domésticos não tratados, ou sem o devido tratamento nos corpos d'água. O Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS) mostra que somente cerca de 49,1% do esgoto de todo o país é tratado. E essa desigualdade aumenta quando se compara o tratamento realizado por regiões brasileiras, sendo o centro-oeste a região com a maior porcentagem de esgoto tratado (SNIS, 2019).

Outras maneiras de contaminação ocorrem, por exemplo, devido ao despejo de esgotos hospitalares, agropecuários e efluentes industriais. Essa contaminação dos corpos d'água por CEs prejudica o tratamento da água que será utilizada para o abastecimento público.

O tratamento de água convencional utilizado pela maioria das estações de tratamento de águas (ETAs) brasileiras não são capazes de remover eficientemente a maioria dos CEs das águas (Benotti *et al.*, 2009; Rodriguez-Mozaz *et al.*, 2004; Westerhoff *et al.*, 2005).

1.2. ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA

O tratamento da água possui como objetivos principais a remoção de partículas que causam, principalmente, as enfermidades denominadas doenças de veiculação hídrica (amebíase, giardíase, gastroenterite, febre tifoide, hepatite infecciosa, cólera etc.) além daquelas que conferem turbidez e cor na água (de Mendonça e Seroa da Motta, 2007; DATASUS, 2015; Uhr, *et al.*, 2016; Ministério da Saúde, 2006). Além disso, dependendo do teor de impurezas na água, o tratamento é ainda classificado como simples, convencional (o mais comum) ou avançado.

O tratamento simples se baseia na desinfecção da água e geralmente ocorre em águas superficiais classificadas como classe especial ou classe 1 (CONAMA 357/2005)

e nas águas subterrâneas. Já o tratamento convencional, constituído das seguintes etapas: coagulação, floculação, decantação e filtração, como pode ser observado no fluxograma da Figura 1.1 é o mais comum de ser utilizado nas águas superficiais. E o tratamento avançado, possui algumas etapas adicionais, como por exemplo: adição de carvão ativado, oxidação, alcalinização e adição de agentes complexantes (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017). Vale ressaltar que as etapas de desinfecção, fluoretação e ajuste de pH (quando necessário) são comuns em todos os tipos de tratamento.

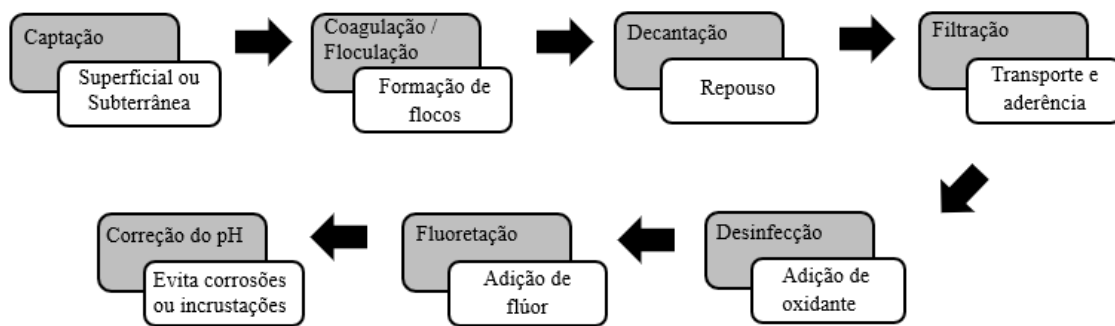


Figura 1.1 Esquema das etapas constituintes do tratamento convencional completo da água.

A seguir estão apresentadas, em ordem, as principais e mais utilizadas etapas do tratamento de água, incluindo algumas etapas do tratamento avançado.

1.2.1. CAPTAÇÃO

A captação da água bruta pode ocorrer de forma superficial, pelos rios, lagos ou represas, ou ainda através dos lençóis subterrâneos, a partir de poços rasos ou profundos. Ambas as formas de captação possuem vantagens e desvantagens, como: vazão disponível, qualidade da água, complexidade do tratamento necessário, necessidade de

técnicos qualificados, entre outras (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017). Assim, a escolha do local de captação da água depende de vários fatores e, por isso, muitos sistemas de abastecimento de água utilizam atualmente um sistema híbrido, realizando a captação tanto de forma superficial como subterrânea.

A primeira pode ocorrer por gravidade ou através de bombeamento e a segunda, por perfurações de poços artesianos. A água após a captação, passa por um processo físico para separação de sólidos grosseiros da água bruta, chamado de gradeamento, antes de ser direcionada à estação de tratamento.

1.2.2. PRÉ-OXIDAÇÃO

Esta etapa constitui o tratamento avançado da água, mais comumente utilizado em determinadas épocas do ano junto ao tratamento denominado convencional, com o objetivo de diminuir, principalmente, odor e cor da água. Entretanto, o emprego dessa etapa utilizando o oxidante cloro gasoso ou derivados de cloro exige bastante cautela, devido principalmente, a possível formação de trihalometanos (THM) e/ou subprodutos de reação (2,4,6-triclorofenol, ácidos haloacéticos, bromato e clorito, por exemplo) na água (USEPA, 1999; Singer, 1999). A formação destes compostos, considerados poluentes ambientais e potencialmente cancerígenos, ocorre devido à reação da matéria orgânica presente na água, como as substâncias húmicas, com o oxidante derivado de cloro adicionado.

Outros desinfetantes estudados para evitar a formação desses subprodutos, são o permanganato de potássio, peróxido de hidrogênio, ozônio e radiação ultravioleta (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017). Entretanto, apesar da eficiência comprovada destas alternativas (Heller, L. 2004), alguns fatores como preço, infraestrutura e manutenção, tornam o uso dessas estratégias não tão comuns em ETAs brasileiras.

1.2.3. PRÉ-ALCALINIZAÇÃO

Os objetivos desta etapa são o de otimizar a reação química que ocorre na próxima etapa do tratamento (ajuste do pH de coagulação), e assim, melhorar o processo de floculação; e de propiciar a precipitação de alguns íons metálicos bastante comuns em água bruta, como ferro e manganês (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017). Geralmente, a precipitação e conseqüentemente a remoção de metais e contaminantes inorgânicos em geral presentes em água, são obtidas com valores de pH elevados, sendo que para cada íon há um valor de pH ótimo de precipitação.

Portanto, a utilização desta etapa é recomendada dependendo da composição da água bruta e do pH de coagulação necessário. Quando se deseja aumentar o valor de pH da água, utiliza-se geralmente o hidróxido de cálcio.

1.2.4. COAGULAÇÃO/FLOCULAÇÃO

A coagulação é compreendida como um processo de alteração da força iônica da água, considerando que em geral as impurezas possuem cargas negativas e os coagulantes mais utilizados são sais que, em solução, liberam espécies químicas de alumínio ou ferro (sulfato ou cloreto férrico, sulfato de alumínio e policloreto de alumínio, por exemplo). Assim, através da atração eletrostática, os coagulantes eliminam as forças de repulsão originalmente presentes na água (Amirtharajah e Mills, 1992; Eckenfelder, 1989).

A adição do coagulante é realizada no canal de entrada da ETA, chamado de calha Parshall, onde a água e os produtos adicionados se encontram em um processo de mistura rápida. Nesse momento, ocorre a formação de espécies hidrolisadas com cargas positivas e reações entre o coagulante e as impurezas da água (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017). Com a diminuição da velocidade da água no decorrer do seu percurso na ETA ocorre a formação de flocos e, por isso, a etapa subsequente é chamada de floculação.

Para determinar as dosagens ótimas dos reagentes, como a do coagulante e do alcalinizante a serem utilizados na ETA utiliza-se o teste de jarros (*Jar Test*). Nele ocorre a simulação do processo de coagulação, floculação e decantação da água a partir da aplicação das dosagens dos reagentes a serem testadas (Krasner e Amy, 1995; Westerhoff *et al.*, 2005). Esse procedimento é realizado nas ETAs de forma rotineira e sempre que alterações físico-químicas na água bruta são observadas. É composto por jarros, agitadores com controle de velocidade, tubos aplicadores e coletores de amostras assim como apresentado na Figura 1.2.



Figura 1.2 Imagem do equipamento *Jar Test*, FlocControl III 6 provas (Marca PoliControl).

1.2.5. DECANTAÇÃO

Nesta etapa ocorre a separação das fases líquida e sólida, os flocos formados se sedimentam no fundo dos decantadores por ação da gravidade, formando o que é chamado de lodo de decantação. Assim, quanto mais eficiente for a etapa anterior, os flocos irão se apresentar mais aglutinados e mais pesados, o que é essencial para melhor e mais rápida clarificação da água (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017).

O decantador é geralmente dividido em zonas, as quais são destinadas a diferentes funções no processo de separação das fases: zona de entrada ou turbilhamento, onde a

água ainda possui uma certa velocidade, a zona de decantação, onde os flocos começam a descer para o fundo do decantador, a zona de repouso onde o lodo se deposita e a zona de ascensão, onde a água segue para a próxima etapa (de Carvalho e Santos, 2015).

1.2.6. FILTRAÇÃO

O processo de filtração geralmente é o último com o objetivo de remoção de impurezas e, por isso ocorre uma diminuição significativa do odor e sabor da água. Ele consiste em reter as partículas suspensas que não foram decantadas previamente. Por esse motivo, há a necessidade de lavagem dos filtros das ETAs, normalmente com introdução de ar e/ou água no sentido contrário de seu funcionamento (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017).

Nas ETAs brasileiras os componentes mais comuns utilizados no meio filtrante são pedregulho, areia e carvão antracito. A escolha do meio filtrante depende de fatores como granulometria, porosidade e dureza dos grãos para obtenção de eficientes mecanismos de aderência e transporte das impurezas (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017; de Carvalho e Santos, 2015). Além disso, o parâmetro turbidez, nesta etapa, deve ser obrigatoriamente menor que 0,5 uT nos tratamentos que utilizam a tecnologia de filtração rápida (Ministério da Saúde, 2021).

1.2.7. DESINFECÇÃO

A utilização desta etapa é obrigatória na água a ser distribuída, pois garante a eliminação de microrganismos patogênicos, como bactérias, vírus e protozoários, através de reações de oxidação e da lise celular.

Os produtos mais utilizados na etapa de desinfecção nas ETAs são os mesmos utilizados na etapa de pré-oxidação, como o hipoclorito de sódio ou cálcio. Para que não

haja proliferação de microrganismos ao longo do sistema de distribuição, a legislação estabelece que haja uma concentração residual de cloro livre na água de 0,2 – 5,0 mg L⁻¹ (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017; Ministério da Saúde, 2021).

1.2.8. FLUORETAÇÃO

A fluoretação da água de abastecimento possui como único objetivo o auxílio na prevenção de cáries dentárias da população. Desde 1953, a fluoretação na água para consumo humano é obrigatória no Brasil (FUNASA, 2012).

O valor máximo permitido de íons fluoreto na água é de 1,5 mg L⁻¹, já que altas dosagens a longo prazo contribuem para o desenvolvimento de toxicidade crônica, podendo gerar perda de capacidade urinária e fluorose, por exemplo (FUNASA, 2012; Ministério da Saúde, 2021).

A concentração recomendada de íons fluoreto na água depende diretamente das temperaturas máximas do ar. Dessa forma, em regiões mais quentes, a recomendação é de menores dosagens, e em regiões mais frias, recomenda-se maiores concentrações de íons fluoretos na água (Portaria nº 635/GM/MS, 1975). Os produtos químicos mais utilizados em ETAs para fluoretação de águas de abastecimento são o fluossilicato de sódio (Na₂SiF₆) e o ácido fluossilícico (H₂SiF₆) (FUNASA, 2012).

1.2.9. AJUSTE DE pH

Quando necessário, geralmente ajusta-se o pH da água com um composto alcalinizante, por exemplo o hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂). A elevação do pH tem como intuito evitar corrosões nas tubulações do sistema de distribuição, já que o bicarbonato associado ao cálcio presente na água, se transforma em carbonato, originando a dureza temporária. Assim, as corrosões são evitadas devido a película de carbonato, chamada de

película protetora, que é formada na parte interna das tubulações (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017; FUNASA, 2014).

O ajuste de pH das águas utilizadas nas indústrias, em caldeiras, por exemplo, também é uma ação muito importante. Isso porque um elevado pH contribui para deposição de material (incrustações) nas tubulações e um baixo valor de pH para a corrosão do sistema (Pourabdollah, 2021).

Após todas as etapas de tratamento, a água tratada deve atender aos padrões de potabilidade do Ministério da Saúde, obedecendo ao Anexo XX da portaria de consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017 alterado pela Portaria GM/MS Nº 888, de 4 de maio de 2021 (Ministério da Saúde, 2021), que exige que os resultados de todas as análises realizadas, na frequência correta, estejam abaixo dos VMP.

Quando o tratamento da água não é eficiente para remoção dos contaminantes, estes chegam novamente ao nosso consumo, seja através da água potável ou de alimentos por fontes indiretas completando todo o ciclo de persistência.

1.3. FÁRMACOS

Dentre a lista de contaminantes emergentes existentes, os fármacos se destacam com grande número de trabalhos relacionados a essa categoria. O elevado consumo da população mundial juntamente com o descarte incorreto dos produtos farmacêuticos contribuem para os altos valores de concentração encontrados nos corpos d'água.

O primeiro estudo envolvendo fármacos em águas brasileiras foi o de Marcus Stumpf e colaboradores, em 1999. Os autores detectaram resíduos de fármacos e seus metabólitos em esgoto bruto, águas residuárias tratadas e águas fluviais no estado do Rio de Janeiro. Nesse trabalho, encontraram valores de concentração de até $0,5 \mu\text{g L}^{-1}$ (Stumpf *et al.*, 1999). Hoje, já é possível encontrar vários estudos na literatura relacionados à

pesquisa de fármacos em águas brasileiras (Almeida e Weber, 2005; Martins *et al.*, 2008; Queiroz *et al.*, 2014; Montagner, Vidal, e Acayaba, 2017).

Alternativas para diminuir ao menos o excesso no uso de medicamentos estão surgindo cada vez mais. Alguns exemplos são: devolução de medicamentos vencidos às farmácias; produção de antibióticos, por exemplo, com o número exato de comprimidos necessários; doação de medicamentos com maior cautela; prescrição obrigatória de determinados produtos farmacêuticos; entre outros (ANVISA, 20/2011). Além disso, a responsabilidade do consumidor ou do comprador, no caso da medicina veterinária, perante a automedicação, também contribui muito para redução de resíduos.

Segundo o Conselho Nacional de Saúde (CNS), o Brasil está entre os dez países que mais consomem medicamentos no mundo, e dentre eles se destacam os anticoncepcionais, analgésicos, descongestionantes nasais, anti-inflamatórios e alguns antibióticos (CNS, 2005).

Esses contaminantes chegam aos corpos d'água principalmente pela urina ou fezes dos consumidores através dos esgotos tratados ou não. Eles podem também ser erroneamente descartados em vasos sanitários, ou através dos efluentes de indústrias farmacêuticas, como pode ser visto no fluxograma abaixo (Figura 1.3). Alguns desses compostos são encontrados nas águas na sua forma inalterada ou eles podem reagir com outros componentes e estarem hidrolisados ou como metabólitos.

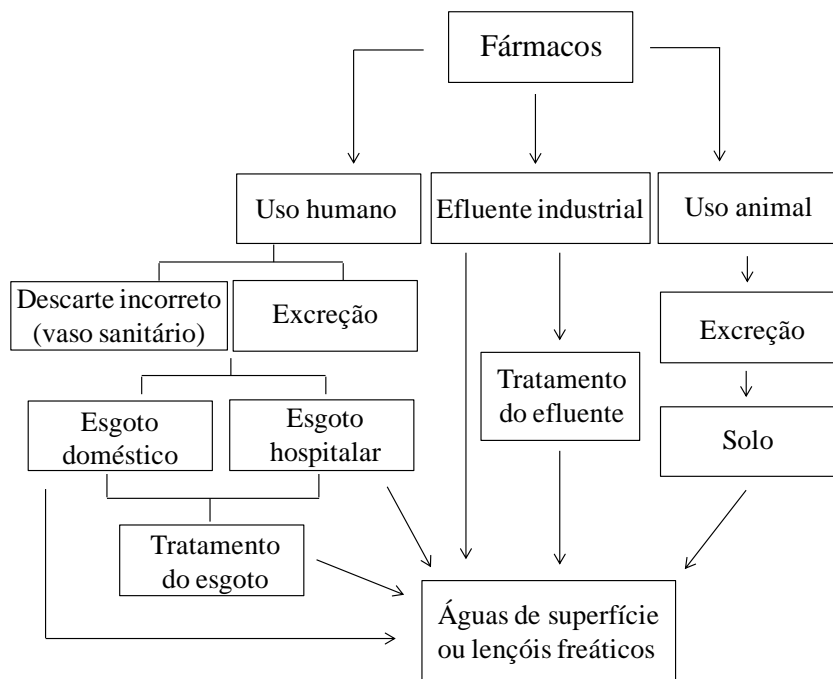


Figura 1.3 Fontes de resíduos de fármacos em águas superficiais e/ou lençóis freáticos (Stuart *et al.*, 2012 - Adaptada).

1.4. PROCEDIMENTOS DE PREPARO E TRATAMENTO DE AMOSTRAS PARA DETERMINAÇÃO DE CES

A análise desses compostos em situações desafiadoras (baixo nível de concentração e alto número de interferências) cria dificuldades únicas para instrumentação analítica e técnicas de preparo de amostras. A extração e pré-concentração desses compostos, além da remoção de interferentes para posterior determinação em matrizes ambientais, têm sido realizadas por procedimentos bem consolidados na literatura, como: extração em fase sólida (SPE - *solid-phase extraction*) (Rodil *et al.*, 2012; Sodr e *et al.*, 2010;), extração líquido-líquido convencional (LLE - *liquid-liquid extraction*) (Wei *et al.*, 2015), microextra o em fase sólida (SPME - *solid-phase microextraction*) (Padron *et al.*, 2014; Vila *et al.*, 2018), extra o sólido-líquido (SLE -

solid-liquid extraction), extração rápida, fácil, barata, eficaz, robusta e segura (QuEChERS - *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe*) (Nannou, Boti e Albanis, 2019), extração assistida por micro-ondas (MAE - *microwave-assisted extraction*) (Llompert, Celeiro e Dagnac, 2019) e, mais recentemente, por sistemas aquosos bifásicos (SAB ou ATPS - *aqueous two-phase systems*) (Li *et al.*, 2009; Xie *et al.*, 2011).

Essas técnicas apresentam resultados eficientes e já bem consolidados para extração ou degradação de diversos analitos, inclusive para os CEs. Entretanto, elas apresentam algumas desvantagens, como: alto custo; alto consumo de energia elétrica; uso de grande volume de solventes orgânicos e, conseqüentemente, grande quantidade de resíduos; possibilidade de formação de subprodutos com maior grau de toxicidade; riscos de armazenamento de reagentes; entre outras desvantagens. Uma demonstração geral do uso dessas técnicas de extração na determinação de CEs é apresentada a seguir. A Figura 1.4 mostra o número total de publicações (até a data: 19/06/2021) referentes a cada técnica citada acima a partir da pesquisa realizada na página da Web of Science: tópico de pesquisa “Emerging Contaminants”; e: “SPE; QuEChERS; SPME; LLE; MAE; SLE; ATPS”.

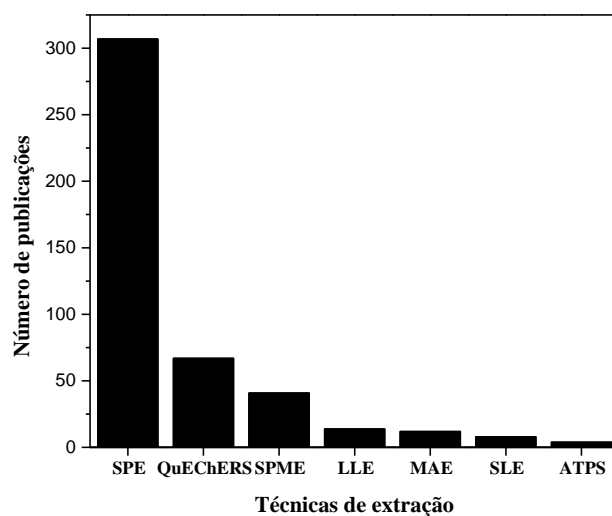


Figura 1.4 Número total de publicações de diferentes técnicas de extração de CEs usadas no estudo e desenvolvimento de métodos. Pesquisa realizada na página da Web of Science: tópico de pesquisa “Emerging Contaminants”; e: “SPE; QuEChERS; SPME; LLE; MAE; SLE; ATPS”. Acessado em Junho de 2021 (Assis *et al.*, 2021 – Adaptada).

A Figura 1.4 mostra uma maior preferência dos pesquisadores pelas técnicas mais consolidadas na literatura e por técnicas com alta capacidade de pré-concentração, se destacando a técnica SPE, o que se justifica pelas baixas concentrações dos CEs no ambiente.

Rodil e colaboradores desenvolveram um método analítico para determinação de diversos compostos considerados emergentes em amostras de água, na região da Espanha. Para isso, as amostras foram submetidas a cartuchos de SPE, eluídas com metanol e analisadas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial. Dentre os CEs trabalhados, o ácido salicílico, ibuprofeno e o benzofen-4-ona (composto do filtro UV) foram os encontrados em maior concentração (Rodil *et al.*, 2012). Fernando

Sodré e colaboradores, também estudaram a determinação de CEs empregando SPE. Os autores detectaram seis contaminantes emergentes (cafeína, bisfenol A, colesterol, estigmasterol, estrona e 17 β -estradiol) empregando SPE, na qual a eluição foi realizada por acetona e metanol e a análise por cromatografia gasosa em amostras de água potável na cidade de Campinas – SP (Sodré *et al.*, 2010).

O SAB foi recentemente desenvolvido como um procedimento de preparo de amostras. Ele representa uma alternativa às técnicas convencionais de extração amplamente utilizadas na extração de diferentes analitos em diferentes amostras. Como pode ser visto na Figura 1.5, fica evidente, com base no número de citações e publicações que envolvem SAB desde 1985, que o interesse por esta técnica tem crescido significativamente.

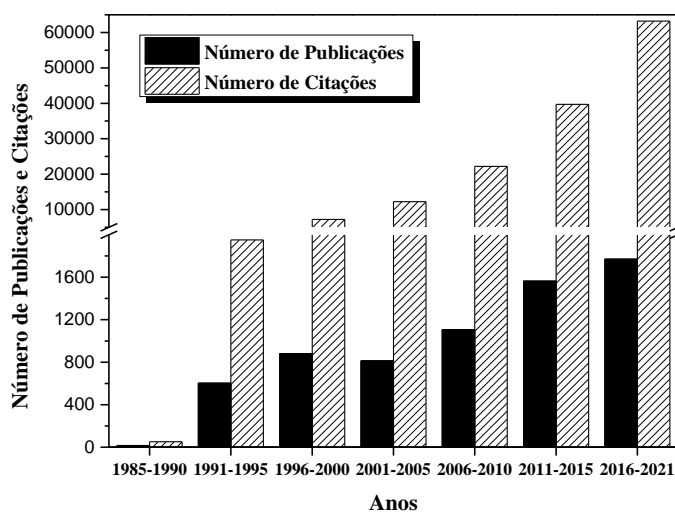


Figura 1.5 Número de publicações e citações ao longo dos anos (1985-2020) que contêm o tópico “aqueous two-phase system”. Pesquisa realizada na página da Web of Science. Acessado em Junho de 2021 (Assis *et al.*, 2021 – Adaptada).

1.4.1. SISTEMA AQUOSO BIFÁSICO

O Sistema Aquoso Bifásico (SAB ou ATPS – *Aqueous Two-phase System*) é uma técnica de extração líquido-líquido que não faz o uso de solventes orgânicos. Foi descoberta acidentalmente por Martinus Willem Beijerinck em 1896 (Beijerinck, 1896) ao misturar soluções aquosas de gelatina e amido, ou de gelatina e ágar e, perceber, que sob determinada temperatura e concentração, havia a formação de um sistema turvo e, que esse sistema se separava em duas fases após o repouso. Porém, a utilização do SAB se tornou mais abrangente após os trabalhos, principalmente, de Zvarova e colaboradores, em 1984, e de Rogers e colaboradores, em 1993. Zvarova publicou o primeiro artigo sobre partição de íons metálicos e Rogers confirmou a influência de vários parâmetros do sistema (composição do sistema, temperatura e natureza dos polímeros e eletrólitos) na extração de metais (Zvarova *et al.*, 1984; Rogers *et al.*, 1993).

Até o ano de 2008, o SAB era restrito ao uso de agentes complexantes hidrofílicos. Ao utilizarem copolímeros triblocos (moléculas com caráter anfifílico) na fase superior do sistema, Rodrigues e colaboradores comprovaram que era possível a extração de íons metálicos empregando agentes complexantes insolúveis em água, como o 1-nitroso-2-naftol (1N2N) (Rodrigues *et al.*, 2008). Os copolímeros triblocos, por exemplo, o L64, em condições específicas de temperatura, pressão e composição, formam micelas no meio (agregados caracterizados por uma coroa hidrofílica e um núcleo hidrofóbico). Esse agregado possibilita a solubilização de espécies de baixa solubilidade em água. Em consequência deste trabalho, a partir de 2008, houve um grande avanço na viabilidade do SAB para a extração de íons metálicos.

O SAB é composto majoritariamente por água e é formado por duas fases heterogêneas, sendo essas fases compostas por dois polímeros distintos (Zaslavsky, 1995); um polímero e um eletrólito (Rodrigues *et al.*, 2010); ou dois tipos diferentes de

eletrólitos (de Alvarenga *et al.*, 2015). Sob condições termodinâmicas específicas, o SAB possui normalmente a fase superior (FS) rica em polímero e a fase inferior (FI) rica em eletrólito quando a composição do sistema é polímero + eletrólito como o apresentado na Figura 1.6.

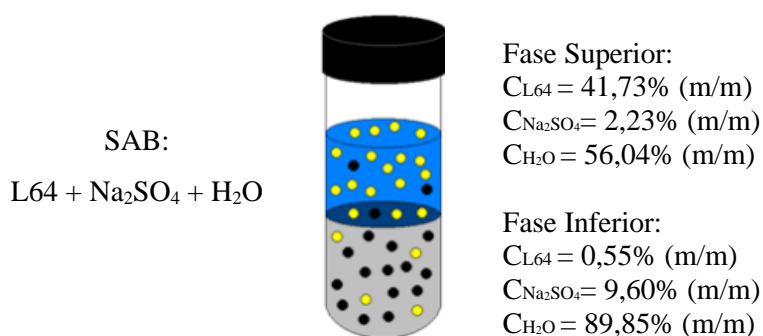


Figura 1.6 Composições para um ponto de mistura do sistema aquoso bifásico L64 + Na₂SO₄ + H₂O, a 25,0 °C (2^a LA), sendo ● a representação do L64 e ● do Na₂SO₄ (Rodrigues, 2012 - Adaptada).

Esse sistema já foi empregado em diversas metodologias analíticas para extração e/ou partição de vários analitos, como: proteínas (Azevedo *et al.*, 2009), DNA (Ribeiro *et al.*, 2002), nanopartículas (Long e Keating, 2006), corantes (Borges *et al.*, 2016) e metais (Leite *et al.*, 2017; Bulgariu e Bulgariu, 2008; de Oliveira *et al.*, 2017). Isso porque o SAB apresenta diversas vantagens, como a simplicidade e o uso de reagentes não tóxicos; a similaridade ao ambiente celular, já que é composto majoritariamente por água (Niphadkar *et al.*, 2015); apresenta baixa tensão interfacial (Albertsson, 1956); possibilidade de aplicação em larga escala, devido ao baixo tempo requerido para separação das fases; possui capacidade de extrair tanto espécies neutras quanto carregadas para a fase superior (Rodrigues *et al.*, 2013); etc.

Para a obtenção da composição do sistema bifásico, ou seja, da concentração do eletrólito na fase inferior e da concentração do polímero na fase superior, utiliza-se o diagrama de fases retangular. Esse diagrama (Figura 1.7), expressa as concentrações em porcentagem mássica, % (m/m), sendo o eixo das abscissas a concentração de sal e o eixo das ordenadas a concentração de polímero.

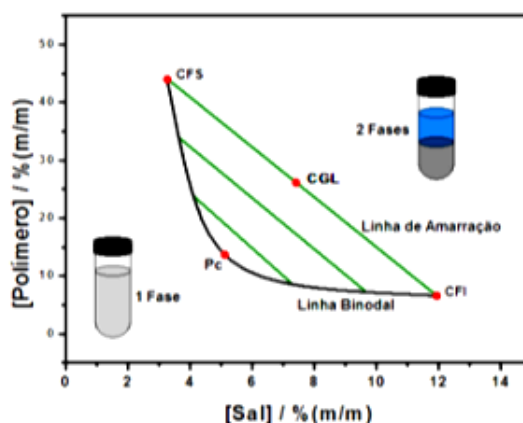


Figura 1.7 Diagrama de fases de um SAB constituído por polímero e eletrólito (Rodrigues, 2012).

Na Figura 1.7 é possível observar informações sobre as características do sistema no diagrama de fases, como as composições globais (CG), a composição da fase superior (CFS), a composição da fase inferior (CFI) e o ponto crítico (Pc). A linha que separa as regiões homogêneas das heterogêneas é chamada linha binodal (LB). Os sistemas cujas composições globais se encontram acima da linha binodal, apresentam duas fases imiscíveis e aqueles com composições globais abaixo desta linha, se apresentam como sistemas monofásicos. Já em cima da LB (uma região de desvio das composições do sistema) há um equilíbrio entre os pontos de mistura monofásicos e bifásicos (Rodrigues, 2012).

Além dessas informações, obtêm-se também do diagrama de fases as chamadas linhas de amarração (LA). Essas linhas são retas que ligam pontos de mistura globais às suas composições de fases correspondentes (CFS e CFI). Na Figura 1.8, esses pontos de mistura são exemplificados pelos pontos A, B, C e D.

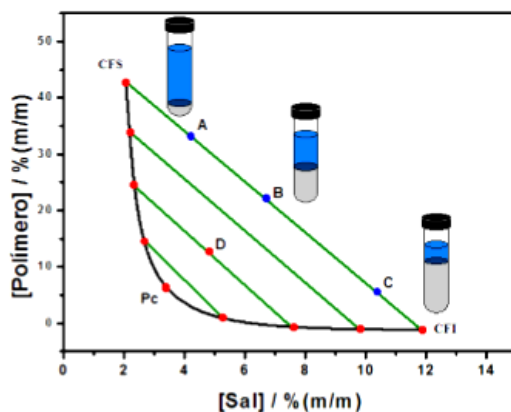


Figura 1.8 Diagrama de fase apresentando sistemas de diferentes pontos (A, B, C e D) de misturas globais (Rodrigues, 2012).

Pontos de mistura em uma mesma LA possuem as mesmas CFS e CFI como pode ser concluído pela Figura 1.8. Isso significa que em uma LA as propriedades termodinâmicas intensivas (índice de refração, condutividade, densidade, composição, entre outras) de cada fase são constantes, porém as propriedades termodinâmicas extensivas, como volume e massa, variam (Rodrigues, 2012). Essa afirmação é exemplificada pelos pontos A, B e C, cujos volumes de fases superior e inferior são diferentes. Uma consequência favorável de essas propriedades extensivas não serem constantes é que os sistemas podem ser escolhidos para finalidades distintas. Por exemplo, o ponto C, por possuir menor volume de FS, pode ser utilizado para pré-

concentração do analito no sistema, já o ponto A, por possuir maior volume de FS, é capaz de extrair maior quantidade do analito sem que haja saturação dessa fase.

Contudo, pontos de mistura em outra LA, como o ponto D ainda na Figura 1.8, apresentam também propriedades termodinâmicas intensivas diferentes. Nesse ponto, as CFS e CFI são menores, e à medida que se diminuem essas composições, ou seja, diminuem a LA no diagrama, as composições se tornam cada vez mais próximas. Isso acontece até que as composições se igualem no Pc e o sistema seja monofásico.

Uma grandeza utilizada para definir essa diferença de composições e, conseqüentemente, expressar a diferença entre as propriedades termodinâmicas intensivas das fases é o comprimento da linha de amarração (CLA). Esse parâmetro é calculado a partir dos valores de composição de polímero e sal, nas fases superior e inferior, de acordo com a Equação 1.1:

$$CLA = [(C_p^S - C_p^I)^2 + (C_s^S - C_s^I)^2]^{1/2} \quad \text{Eq. 1.1}$$

onde C_p^S e C_p^I são as concentrações de polímero e C_s^S e C_s^I são as concentrações do sal em % m/m nas fases superior e inferior, respectivamente. Portanto, quanto maior o valor do CLA maior será a diferença das propriedades termodinâmicas intensivas das fases.

A maioria dos estudos que empregam SAB para partição/extração de diferentes analitos faz o uso de copolímeros triblocos (Rodrigues *et al.*, 2008). Os polímeros podem ser classificados em homopolímeros, quando contêm apenas uma unidade monomérica, por exemplo, o PEG (polietileno glicol), ou em copolímeros quando contêm duas ou mais unidades monoméricas diferentes, por exemplo, o L64 (polietileno glicol e polipropileno glicol). De acordo com a disposição de seus monômeros, os copolímeros podem ainda ser divididos em quatro classes: em bloco, alternado, estatístico e enxertado. Já, os

copolímeros em bloco podem ainda ser classificados em: dibloco, tribloco, multibloco e estrela (Yokoyama, 1992).

Esses copolímeros sob condições específicas de temperatura, pressão e concentração, a qual deve estar acima da concentração micelar crítica (CMC), se agregam de formas variadas (esféricas, cilíndricas, lamelares e em disco) para formação de micelas (Figura 1.9). Como esses copolímeros são anfifílicos, ou seja, possuem um bloco de caráter apolar (hidrofóbico) e outro de caráter polar (hidrofílico), esse agregado molecular, em solução aquosa, apresenta o núcleo hidrofóbico (parte interna) e a coroa hidrofílica (parte externa) que impossibilita, por exemplo, o contato direto entre o solvente e o bloco insolúvel (Rodrigues *et al.*, 2008).

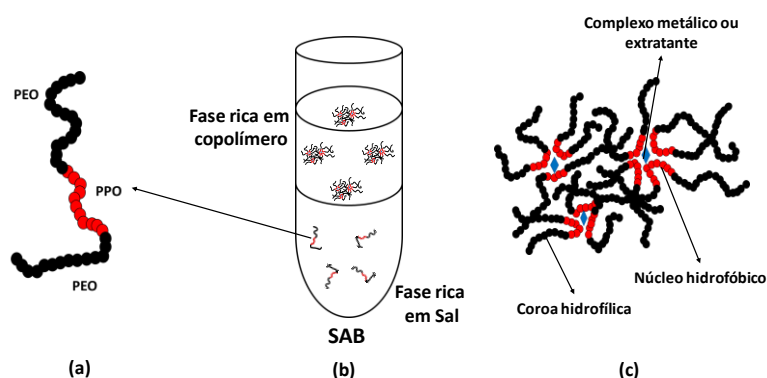


Figura 1.9 Esquema de formação de micelas: (a) molécula de copolímero tribloco formado por blocos de óxido de propileno (OP) e óxido de etileno (OE); (b) sistema aquoso bifásico formado por copolímero tribloco e sal; (c) complexo metálico (Rodrigues, 2008 - Adaptada).

A Figura 1.9 apresenta o copolímero tribloco L64 $((OE)_{13}(OP)_{30}(OE)_{13})$, de massa molar 2900 g mol^{-1} , o qual é constituído por óxidos de propileno (OP – parte hidrofóbica) e óxidos de etileno (OE – parte hidrofílica). A partir da formação de micelas

pelos copolímeros é possível a solubilização de agentes extratantes hidrofóbicos e seus respectivos complexos nos sistemas aquosos bifásicos (Rodrigues *et al.*, 2008).

Em 2012, Lemos e colaboradores estudaram o comportamento de extração de cobre em um SAB formado pelo copolímero tribloco L35 + MgSO₄ + H₂O na presença de 1-(2-piridil-azo)-2-naftol (PAN) como agente extratante. Foram avaliados a natureza do eletrólito formador do sistema, a quantidade de PAN utilizada, além do valor de pH do meio. Os resultados para recuperação de Cu(II) na amostra de um lixiviado de minério apresentaram uma recuperação de (90±1)% (de Lemos *et al.*, 2012).

Mais recentemente, alguns estudos têm utilizado líquidos iônicos (ILs) como componentes do SAB para a extração/purificação de vários analitos em sistemas formados por IL + sal + água (Vargas *et al.*, 2019; Zhang, Deng, e Xhen, 2010; Li *et al.*, 2010; Oppermann, Stein e Kragl, 2011; Freire *et al.*, 2012; Yao e Yao, 2017). O primeiro líquido iônico à temperatura ambiente, o nitrato de etilamônio, foi descrito por Walden em 1914. Esses compostos possuem estrutura iônico-covalente, baixa volatilidade e inflamabilidade em condições ambientais, alta estabilidade e viabilidade funcional devido à presença de diferentes cátions e ânions em sua estrutura (Han e Armstrong, 2007). A Figura 1.10 mostra exemplos de ILs que são amplamente usados na composição de SAB.

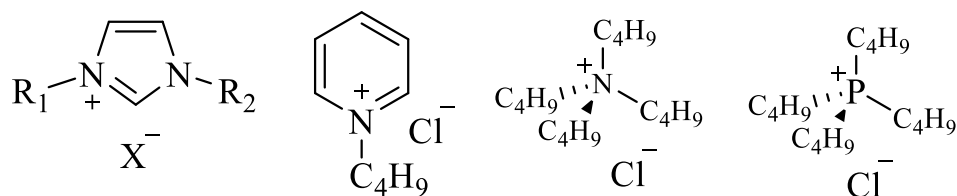


Figura 1.10 Estruturas químicas de alguns ILs usados em SAB (Li *et al.*, 2010).

R₁=H, CH₃; R₂=CH₃, C₂H₅, C₄H₉, C₆H₁₃, C₈H₁₇, OH-C₂H₄⁻, C₆H₆⁻CH₂⁻, allyl;

X=Cl⁻, Br⁻, BF₄⁻, CH₃CO₂⁻, MeSO₄⁻, EtSO₄⁻, CH₃SO₃⁻, CF₃SO₃⁻, N(CN)₂⁻, HSO₄⁻.

A viabilidade funcional é uma excelente forma de adaptação deste componente a fim de aumentar a eficiência de extração dos analitos. Isso porque a interação entre o analito e o IL depende da sua estrutura, por exemplo, depende da presença de um anel aromático ou grupos alquil ou átomos de hidrogênio, entre outros (Li *et al.*, 2010).

A eficácia de extração dos analitos empregando SAB é avaliada através da porcentagem de extração (%E), apresentada na Eq. 1.2:

$$\%E = \frac{n^{FS}}{n^{Total}} \times 100 \quad \text{Eq. 1.2}$$

Onde n^{FS} é o número de mols do analito na fase superior e n^{Total} é o número de mols do analito no sistema.

Outro critério para avaliar a eficiência de extração dos analitos para a fase superior também pode ocorrer através do coeficiente de partição (K), obtido pela Eq. 1.3:

$$K = \frac{C_{FS}}{C_{FI}} \quad \text{Eq. 1.3}$$

Onde C_{FS} e C_{FI} correspondem à concentração do analito na fase superior e inferior do sistema, respectivamente.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albertsson, P. A. (1956). Chromatography and partition of cells and cell fragments. *Nature*, 177(4513), 771-774.
- Almeida, G.A., Weber, R.R. (2005). Fármacos na Represa Billings. *Revista Saúde e Ambiente*, 6, 7-13.
- Amirtharajah, A., Mills, K.L. (1992). Rapid-mix design for mechanisms of alum coagulation. *Journal American Water Works Association*, 74, 210-216.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Nota técnica sobre a RDC nº 20/2011, Orientações de procedimentos relativos ao controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição isoladas ou em associação.
- Archer, E., Petrie, B., Kasprzyk-Hordern, B., Wolfaardt, G.M. (2017). The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters. *Chemosphere*, 174, 437-446.
- Assis, R.C., Mageste, A.B., de Lemos, L.R., Orlando, R.M., Rodrigues, G.D. (2021). Application of aqueous two-phase system for selective extraction and clean-up of emerging contaminants from aqueous matrices. *Talanta*, 223, 121697.
- Azevedo, A. M., Rosa, P. A. J., Ferreira, I. F., Aires-Barros, M. R. (2009). Chromatography-free recovery of biopharmaceuticals through aqueous two-phase processing. *Trends in Biotechnology*, 27(4), 240-247.
- Beijerinck, M.W. (1896). “Uebereineeigentümlichkeit der iöslichenstärke”, *Zbl,Bakt, II Natur*, 627, 697 – 699.

- Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in US Drinking Water. *Environmental Science & Technology*, 43(3), 597-603.
- Boles, T. H., Wells, M. J. M. (2016). Analysis of amphetamine and methamphetamine in municipal wastewater influent and effluent using weak cation-exchange SPE and LC-MS/MS. *Electrophoresis*, 37(23-24), 3101-3108.
- Borges, G. A., Silva, L. P., Penido, J. A., de Lemos, L. R., Mageste, A. B., Rodrigues, G. D. (2016). A method for dye extraction using an aqueous two-phase system: Effect of co-occurrence of contaminants in textile industry wastewater. *Journal of Environmental Management*, 183, 196-203.
- Bulgariu, L., Bulgariu, D. (2008). Extraction of metal ions in aqueous polyethylene glycol-inorganic salt two-phase systems in the presence of inorganic extractants: Correlation between extraction behaviour and stability constants of extracted species. *Journal of Chromatography A*, 1196, 117-124.
- CNS, Conselho Nacional de Saúde, Consumo de medicamentos, (2005) <http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm> Acessado em 05/2021.
- CONAMA, Conselho Nacional do Meio Ambiente, Resolução nº 357, de 17 de março de 2005.
- Cosenza, A., Maida, C. M., Piscionieri, D., Fanara, S., Di Gaudio, F., Viviani, G. (2018). Occurrence of illicit drugs in two wastewater treatment plants in the South of Italy. *Chemosphere*, 198, 377-385.
- DATASUS - Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil, disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>> Acessado em 05/2021.

- de Alvarenga, J. M., Fideles, R. A., da Silva, M. V., Murari, G. F., Taylor, J. G., de Lemos, L. R., Rodrigues, G. D., Mageste, A. B. (2015). Partition study of textile dye Remazol Yellow Gold RNL in aqueous two-phase systems. *Fluid Phase Equilibria*, 391, 1-8.
- De Carvalho, C.C.G., dos Santos, M.F. (2015). Manual de operação e manutenção de estação de tratamento de água. Alcon Química Ltda, Guaçuí-ES, 46 p.
- de Lemos, L. R., Santos, I. J. B., Rodrigues, G. D., da Silva, L. H. M., da Silva, M. C. H. (2012). Copper recovery from ore by liquid-liquid extraction using aqueous two-phase system. *Journal of Hazardous Materials*, 237, 209-214.
- De Mendonça, M.J.C., da Motta, R.S. (2007). Saúde e Saneamento no Brasil. *planejamento e políticas públicas*, 30, 15-30.
- de Oliveira, W. C. M., Rodrigues, G. D., Mageste, A. B., de Lemos, L. R. (2017). Green selective recovery of lanthanum from Ni-MH battery leachate using aqueous two-phase systems. *Chemical Engineering Journal*, 322, 346-352.
- Di Bernardo, L., Dantas, A.D.B., Voltan, P.E.N. (2017). *Métodos e Técnicas de Tratamento de Água*, 3ª ed., 1246p.
- Diaz-Cruz, M. S., Garcia-Galan, M. J., Guerra, P., Jelic, A., Postigo, C., Eljarrat, E., Farre, M., de Alda, M.J.L., Petrovic, M., Barcelo, D. (2009). Analysis of selected emerging contaminants in sewage sludge. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 28(11), 1263-1275.
- EC, European Commission, Review of priority substances under the WFD, <http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pri_substances.htm> (2011) Acessado em 05/2021.
- Eckenfelder, W.W. (1989). *Industrial Water Pollution Control*. New York, 2ª ed.

- Freire, M. G., Claudio, A. F. M., Araujo, J. M. M., Coutinho, J. A. P., Marrucho, I. M., Lopes, J. N. C., Rebelo, L. P. N. (2012). Aqueous biphasic systems: a boost brought about by using ionic liquids. *Chemical Society Reviews*, 41(14), 4966-4995.
- FUNASA, Fundação Nacional da Saúde (2012). Manual de fluoretação da água para consumo humano, Ministério da Saúde.
- FUNASA, Fundação Nacional da Saúde (2014). Manual de Controle da Qualidade da Água para Técnicos que Trabalham em ETAS, Ministério da Saúde.
- Han, X., Armstrong, D. W. (2007). Ionic Liquids in Separations. *Accounts of Chemical Research*, 40 (11), 1079-1086.
- Heller, L. (2004). Tratamento de águas de abastecimento de (oo)cistos de *Giardia* e *Criptosporidium*. In: Seminário sobre Novas Tendências no tratamento e na qualidade da água para consumo humano. Belo Horizonte-MG.
- Ibanez, M., Gracia-Lor, E., Bijlsma, L., Morales, E., Pastor, L., Hernandez, F. (2013). Removal of emerging contaminants in sewage water subjected to advanced oxidation with ozone. *Journal of Hazardous Materials*, 260, 389-398.
- Iqbal, M., Tao, Y. F., Xie, S. Y., Zhu, Y. F., Chen, D. M., Wang, X., Huang, L., Peng, D., Sattar, A., Shabbir, M. A. B., Hussain, H. I., Ahmed, S., Yuan, Z. (2016). Aqueous two-phase system (ATPS): an overview and advances in its applications. *Biological Procedures Online*, 18 (1).
- Jacob, R. S., Santos, L. V. D., de Souza, A. F. R., Lange, L. C. (2016). A toxicity assessment of 30 pharmaceuticals using *Aliivibrio fischeri*: a comparison of the acute effects of different formulations. *Environmental Technology*, 37(21), 2760-2767.

- Kobayashi, E. M., Hochman, G. (2016). From pathological to hygienic: the modern homes and the printed press in Brazil in the post-Second World War. *Interface-Comunicação Saude Educação*, 20(59), 967-979.
- Krasner, S.W., Amy, G. (1995). Jar-test evaluations of enhanced coagulation. *American Water Works Association.*, 87, 93-107.
- Lanchote, V.L., Bonato, P.S., Cerdeira, A.L., Santos, N.A.G., de Carvalho, D., Gomes, M.A. (2000). HPLC screening and GC-MS confirmation of triazine herbicides residues in drinking water from sugar cane area in Brazil. *Water Air and Soil Pollution*, 118, 329-337.
- Leite, D. da S., Carvalho, P. L. G., de Lemos, L. R., Mageste, A. B., Rodrigues, G. D. (2017). Hydrometallurgical separation of copper and cobalt from lithium-ion batteries using aqueous two-phase systems. *Hydrometallurgy*, 169, 245-252.
- Li, C. X., Han, J., Wang, Y., Yan, Y. S., Xu, X. H., Pan, J. M. (2009). Extraction and mechanism investigation of trace roxithromycin in real water samples by use of ionic liquid-salt aqueous two-phase system. *Analytica Chimica Acta*, 653, 178-183.
- Li, Z. Y., Pei, Y. C., Wang, H. Y., Fan, J., Wang, J. J. (2010). Ionic liquid-based aqueous two-phase systems and their applications in green separation processes. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 29(11), 1336-1346.
- Llompart, M., Celeiro, M., Dagnac, T. (2019). Microwave-assisted extraction of pharmaceuticals, personal care products and industrial contaminants in the environment. *Trac-Trends in Analytical Chemistry* 116, 136-150.
- Locatelli, M. A. F., Sodre, F. F., Jardim, W. F. (2011). Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography-Electrospray Tandem

- Mass Spectrometry. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 60(3), 385-393.
- Long, M. S., Keating, C. D. (2006). Nanoparticle conjugation increases protein partitioning in aqueous two-phase systems. Analytical Chemistry, 78(2), 379-386.
- Loos, R., Locoro, G., Contini, S. (2010). Occurrence of polar organic contaminants in the dissolved water phase of the Danube River and its major tributaries using SPE-LC-MS2 analysis. Water Research, 44(7), 2325-2335.
- Martins, A.F., Vasconcelos, T.G., Henriques, D.M., Frank, C.D., Konig, A., Kummerer, K. (2008). Concentration of ciprofloxacin in Brazilian hospital effluent and preliminary risk assessment: A case study. Clean-Soil Air Water, 36, 264-269.
- Matamoros, V., Arias, C. A., Nguyen, L. X., Salvado, V., Brix, H. (2012). Occurrence and behavior of emerging contaminants in surface water and a restored wetland. Chemosphere, 88(9), 1083-1089.
- Ministério da Justiça, Lei nº 11,936, de 14 de maio de 2009, <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Lei/L11936.htm> Acessado em 05/2021.
- Ministério da Saúde (2006). Vigilância e Controle da Qualidade da Água para Consumo Humano. Brasília-DF, 213 p.
- Ministério da Saúde, Anexo XX da portaria de consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017 alterado pela Portaria GM/MS Nº 888, de 4 de maio de 2021. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

- Montagner, C.C., Vidal, C., Acayaba, R.D. (2017). Emerging contaminants in aquatic matrices from Brazil: current scenario and analytical, ecotoxicological and legislative aspects. *Quimica Nova*, 40, 1094-1110.
- Moreira, M., Aquino, S., Coutrim, M., Silva, J., Afonso, R. (2011). Determination of endocrine-disrupting compounds in waters from Rio das Velhas, Brazil, by liquid chromatography/high resolution mass spectrometry (ESI-LC-IT-TOF/MS). *Environmental Technology*, 32, 1409-1417.
- Nannou, C.I., Boti, V.I., Albanis, T.A. (2019). A modified QuEChERS approach for the analysis of pharmaceuticals in sediments by LC-Orbitrap HRMS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 411 (7), 1383-1396.
- Niphadkar, S. S., Vetal, M. D., Rathod, V. K. (2015). Purification and Characterization of Polyphenol Oxidase From Waste Potato Peel by Aqueous Two-Phase Extraction. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, 45(7), 632-649.
- Oppermann, S., Stein, F., Kragl, U. (2011). Ionic liquids for two-phase systems and their application for purification, extraction and biocatalysis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 89(3), 493-499.
- Padron, M. E. T., Afonso-Olivares, C., Sosa-Ferrera, Z., Santana-Rodriguez, J. J. (2014) Microextraction Techniques Coupled to Liquid Chromatography with Mass Spectrometry for the Determination of Organic Micropollutants in Environmental Water Samples. *Molecules* 19 (7), 10320-10349.
- Panter, G. H., Thompson, R. S., Sumpter, J. P. (2000). Intermittent exposure of fish to estradiol. *Environmental Science & Technology*, 34(13), 2756-2760.
- Petrie, B., Barden, R., Kasprzyk-Hordern, B. (2015). A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research*, 72, 3-27.

- Petrovic, M., Gonzalez, S., Barcelo, D. (2003). Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 22(10), 685-696.
- Portaria nº 635/GM/MS, de 26 de dezembro de 1975. Aprova normas e padrões sobre a fluoretação da água.
- Pourabdollah, K. (2021). Fouling formation and under deposit corrosion of boiler firetubes. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9, 104552.
- Queiroz, F. B., Silva, J. C., Aquino, S. F., Coutrim, M. X., Afonso, R. (2014). Determination of Endocrine Disrupters and Pharmaceuticals in Sewage Samples by Tandem Solid Phase Clean up/Extraction and High Performance Liquid Chromatography-Negative and Positive Electrospray High-Resolution Mass Spectrometry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 25(2), 298-312.
- Ribeiro, S. C., Monteiro, G. A., Cabral, J. M. S., Prazeres, D. M. F. (2002). Isolation of plasmid DNA from cell lysates by aqueous two-phase systems. *Biotechnology and Bioengineering*, 78(4), 376-384.
- Robinson, C.D., Brown, E., Craft, J.A., Davies, I.M., Moffat, C.F., Pirie, D., Robertson, F., Stagg, R.M., Struthers, S. (2003). Effects of sewage effluent and ethynyl oestradiol upon molecular markers of oestrogenic exposure, maturation, and reproductive success in the sand goby (*Pomatoschistus minutus*, Pallas). *Aquatic Toxicology*, 62, 119-134.
- Rodil, R., Quintana, J. B., Concha-Grana, E., Lopez-Mahia, P., Muniategui-Lorenzo, S., Prada-Rodriguez, D. (2012). Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia (NW Spain). *Chemosphere*, 86(10), 1040-1049.
- Rodrigues, G. D. (2012) Desenvolvimento e Aplicação de novos Sistemas Aquosos Bifásicos para a determinação e separação de metais, Dissertação de Doutorado,

Programa de Pós-graduação em Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa,
Viçosa-MG.

Rodrigues, G. D., da Silva, M. D. H., da Silva, L. H. M., Paggioli, F. J., Minim, L. A.,
Coimbra, J. S. D. (2008). Liquid-liquid extraction of metal ions without use of
organic solvent. *Separation and Purification Technology*, 62(3), 687-693.

Rodrigues, G. D., de Lemos, L. R., da Silva, L. H. M., da Silva, M. D. H., Minim, L. A.,
Coimbra, J. S. D. (2010). A green and sensitive method to determine phenols in
water and wastewater samples using an aqueous two-phase system. *Talanta*,
80(3), 1139-1144.

Rodrigues, G. D., de Lemos, L. R., da Silva, L. H. M., da Silva, M. C. H. (2013).
Application of hydrophobic extractant in aqueous two-phase systems for
selective extraction of cobalt, nickel and cadmium. *Journal of Chromatography*
A, 1279, 13-19.

Rodriguez-Mozaz, S., de Alda, M. J. L., Barcelo, D. (2004). Monitoring of estrogens,
pesticides and bisphenol A in natural waters and drinking water treatment plants
by solid-phase extraction-liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of*
Chromatography A, 1045(1-2), 85-92.

Rogers, R.D., Bond, A.H., Bauer, C.B. (1993). Metal-ion separations in polyethylene
glycol-based aqueous biphasic systems. *Separation Science and Technology*, 28,
1091-1126.

Schriks, M., Heringa, M. B., van der Kooi, M. M. E., de Voogt, P., van Wezel, A. P.
(2010). Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water
quality. *Water Research*, 44(2), 461-476.

Singer, P.C. (1999). *Formation and Control of Disinfection By-Products in Drinking*
Water. Denver: American Water Works Association.

- SNIS, Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento, (2019) <<http://www.snis.gov.br/>> Acessado em 05/2021.
- Sodre, F. F., Locatelli, M. A. F., Jardim, W. F. (2010). Occurrence of Emerging Contaminants in Brazilian Drinking Waters: A Sewage-To-Tap Issue. *Water Air and Soil Pollution*, 206(1-4), 57-67.
- Stuart, M., Lapworth, D., Crane, E., Hart, A. (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of the Total Environment*, 416, 1-21.
- Stumpf, M., Haberer, K., Rodrigues, S.V., Baumann, W. (1997). Organic residues in lake and drinking water from the Lagoa de Juturnaiba (Região dos Lagos, RJ, Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 8, 509-514.
- Stumpf, M., Ternes, T.A., Wilken, R.D., Rodrigues, S.V., Baumann, W. (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*, 225, 135-141.
- Thayer, K. A., Heindel, J. J., Bucher, J. R., Gallo, M. A. (2012). Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Review. *Environmental Health Perspectives*, 120(6), 779-789.
- Uhr, J.G.Z, Schmechel, M., Uhr, D.A.P. (2016). Relação entre saneamento básico no Brasil e saúde da população sob a ótica das internações hospitalares por doenças de veiculação hídrica. *Revista de administração, contabilidade e economia da Fundace*, 7, 1-16.
- USEPA, United States Environmental Protection Agency (1997). Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. 120.
- USEPA, United States Environmental Protection Agency (1999). *Alternative Disinfectants and Oxidants Guidance Manual*, Washington.

USGS, United States Geological Survey,
<<http://toxics.usgs.gov/regional/emc/index.html>> Acessado em 05/2021.

Valcárcel, Y., Valdehíta, A., Becerra, E., de Alda, M. L., Gil, A., Gorga, M., Petrovic, M., Barceló, D., Navas, J. M. (2018). Determining the presence of chemicals with suspected endocrine activity in drinking water from the Madrid region (Spain) and assessment of their estrogenic, androgenic, and thyroidal activities. *Chemosphere*, 201, 388-398.

Vargas, S. J. R., Quintão, J. C., Ferreira, G. M. D., Da Silva, L. H. M., Hespanhol, M. C. (2019). Lanthanum and Cerium Separation Using an Aqueous Two-Phase System with Ionic Liquid. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 64(10), 4239-4246.

Vila, M., Llompart, M., Garcia-Jares, C., Homem, V., Dagnac, T. (2018). Development and optimization of a solid-phase microextraction gas chromatography-tandem mass spectrometry methodology to analyse ultraviolet filters in beach sand. *Journal of Chromatography A* 1564, 59-68.

Vryzas, Z., Papadakis, E. N., Vassiliou, G., Papadopoulou-Mourkidou, E. (2012). Occurrence of pesticides in transboundary aquifers of North-eastern Greece. *Science of the Total Environment*, 441, 41-48.

Wei, X.Z., Gu, P., Zhang, G.H., Huang, J.J. (2015). Occurrence of emerging and priority pollutants in municipal reverse osmosis concentrates. *Environmental Science-Processes & Impacts* 17 (2), 488-494.

Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., Wert, E. (2005). Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science & Technology*, 39(17), 6649-6663.

- WHO, World Health Organization (2011). Guidelines for drinking water quality, 4^a ed, Geneva: World Health Organization.
- Xie, X. G., Wang, Y., Han, J. A., Yan, Y. S. (2011). Extraction mechanism of sulfamethoxazole in water samples using aqueous two-phase systems of poly(propylene glycol) and salt. *Analytica Chimica Acta*, 687(1), 61-66.
- Yao, T., Yao, S. (2017). Magnetic ionic liquid aqueous two-phase system coupled with high performance liquid chromatography: A rapid approach for determination of chloramphenicol in water environment. *Journal of Chromatography A*, 1481, 12-22.
- Yokoyama, M. (1992). Block copolymers as drug carriers. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 9(3-4), 213-248.
- Zaslavsky, B.Y. (1995). Use of the aqueous two-phase partition technique for characterization and quality control of recombinant proteins. *Aqueous Biphasic Separations: Biomolecules to Metal Ions*, 177-183.
- Zhang, D. L., Deng, Y. F., Chen, J. (2010). Enrichment of Aromatic Compounds Using Ionic Liquid and Ionic Liquid-Based Aqueous Biphasic Systems. *Separation Science and Technology*, 45(5), 663-669.
- Zvarova, T.I., Shkinev, V.M., Vorobeva, G.A., Spivakov, B.Y., Zolotov, Y.A. (1984). Liquid-liquid-extraction in the absence of usual organic-solvents - application of 2-phase aqueous systems based on a water-soluble polymer. *Microchimica Acta*, 3, 449-458.

**CAPÍTULO 2 – Aplicação do sistema aquoso
bifásico para extração e determinação de
fármacos em amostras aquosas**

1. INTRODUÇÃO

O grande consumo da população mundial, aliado ao descarte incorreto de produtos farmacêuticos, contribui, como já dito, para o grande número de estudos na literatura relacionados à essa categoria. Dentre os fármacos mais frequentemente estudados e encontrados em amostras de água estão o ibuprofeno, diclofenaco, paracetamol e ácido acetilsalicílico (Bisognin, Wolff e Carissimi, 2017).

1.1. COMPOSTOS DE INTERESSE

Os fármacos estudados foram escolhidos por serem medicamentos de alto consumo no Brasil e, por isso, encontrados em grandes quantidades nas águas. As duas classes de fármacos trabalhadas foram os anti-inflamatórios e antibióticos, sendo eles: ibuprofeno, paracetamol (acetaminofeno), ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina.

1.1.1. IBUPROFENO

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal que combate a inflamação, a dor e a febre, sendo recomendado em primeira escolha, pois apresenta menor risco gastrointestinal. Pode ser encontrado em comprimidos de 200, 300, 400 e 600 mg com administração de 6-8 horas (Ministério da Saúde, 2010). Estudos mostram que aproximadamente 15% do fármaco ingerido são excretados na forma inalterada, sendo a excreção do ibuprofeno realizada de forma renal (Almeida, 2009). A estrutura molecular desse fármaco é apresentada na Figura 2.1.

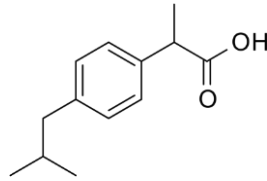


Figura 2.1 Estrutura química do ibuprofeno.

Em 2012, Juliano Américo e colaboradores avaliaram fármacos presentes em amostras de uma estação de tratamento de esgoto (ETE) na região de Três Lagoas – MS. Juntamente com outros dois compostos (diclofenaco e naproxeno), o ibuprofeno foi encontrado em maiores quantidades quando comparados aos demais compostos estudados. Os autores justificaram essa alta concentração devido ao elevado consumo desse medicamento pela população. O estudo foi realizado em três pontos da ETE, sendo a técnica de extração utilizada a extração em fase sólida (SPE, *solid-phase extraction*) e a análise foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Américo *et al.*, 2012).

1.1.2. PARACETAMOL

O acetaminofeno, conhecido como paracetamol, também é classificado como um anti-inflamatório não esteroideal. Possui efeito analgésico e antitérmico, porém, apesar da classificação, praticamente não possui efeito anti-inflamatório. É encontrado geralmente em comprimidos de 500 e 750 mg com administração de 4-6 horas. Aproximadamente, apenas 1 a 4% do fármaco ingerido é excretado na forma inalterada, sendo a excreção do paracetamol realizada de forma renal (Ministério da Saúde, 2010). A estrutura molecular desse fármaco é apresentada na Figura 2.2.

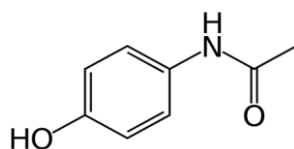


Figura 2.2 Estrutura química do paracetamol.

Mariele Campanha e colaboradores, em 2014, estudaram a ocorrência de fármacos, hormônios e triclosan em águas de superfície na região de São Paulo. O paracetamol e outros dois compostos (cafeína e atenolol) foram os detectados em maiores concentrações nas amostras analisadas em um período de três anos. Além disso, os autores perceberam que as concentrações dos contaminantes emergentes foram todas superiores nos meses de maior seca (Campanha *et al.*, 2015).

1.2.3. CIPROFLOXACINO

O ciprofloxacino compõe a classe das fluoroquinolonas, substâncias que possuem um flúor substituído no anel aromático da estrutura de uma molécula geral de quinolonas ($C_{10}H_6NO_3$). As fluoroquinolonas são divididas em quatro gerações, sendo a ação antimicrobiana crescente com a descoberta das mais recentes gerações. Ambas as fluoroquinolonas estudadas, ciprofloxacino e norfloxacino, são classificadas como de segunda geração, e por isso são mais utilizadas em infecções causadas por bactérias Gram-negativas aeróbias, como as pseudomonas em infecções urinárias (King *et al.*, 2000).

O cloridrato de ciprofloxacino pode ser encontrado em comprimidos de 250, 500 e 750 mg com administração geralmente a cada 12 horas. Aproximadamente 30 a 50% do fármaco ingerido são excretados na forma inalterada, sendo a excreção do

ciprofloxacino realizada de forma renal e fecal (Ministério da Saúde, 2010). A estrutura molecular desse fármaco é apresentada na Figura 2.3.

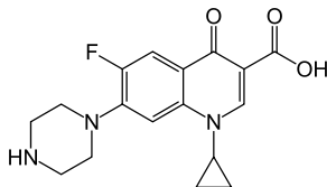


Figura 2.3 Estrutura química do ciprofloxacino.

1.1.4. NORFLOXACINO

O norfloxacino pode ser encontrado em comprimidos de 400 mg com administração a cada 12 horas. Aproximadamente 70% do fármaco ingerido são excretados na forma inalterada, sendo a excreção do norfloxacino realizada de forma renal e biliar (Ministério da Saúde, 2010). A estrutura molecular desse fármaco é apresentada na Figura 2.4.

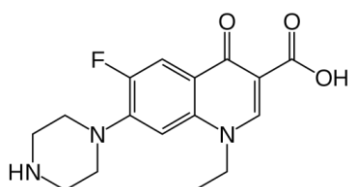


Figura 2.4 Estrutura química do norfloxacino.

Vários estudos estão relatando a presença significativa de fluoroquinolonas em efluentes hospitalares. Por exemplo, em 2008, Hong Duong e colaboradores analisaram fluoroquinolonas em águas residuárias de hospitais no Vietnã. Além de detectar esses compostos em altos níveis de concentração, os autores estudaram também a presença da bactéria *Escherichia Coli* (*E. Coli*) nesses efluentes contendo ciprofloxacino e

norfloxacin. Os resultados mostraram a diminuição da população dessa bactéria em duas escalas de grandeza, mas também mostraram algumas bactérias que foram resistentes a essas fluoroquinolonas estudadas (Duong *et al.*, 2008).

1.1.5. AMOXICILINA

A amoxicilina é um derivado da ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S), possui alta absorção e apresenta atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Esse fármaco pode ser encontrado em cápsulas ou comprimidos de 500 e 875 mg com administração de 8-12 horas. Aproximadamente 60% do fármaco ingerido são excretados na forma inalterada, sendo a excreção da amoxicilina realizada de forma renal (Ministério da Saúde, 2010). A estrutura molecular desse fármaco é apresentada na Figura 2.5.

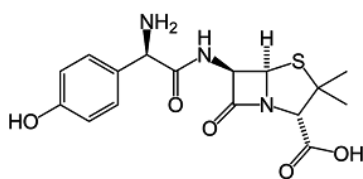


Figura 2.5 Estrutura química da amoxicilina.

Locatelli e colaboradores em 2011 desenvolveram e aplicaram um método para determinação de oito antibióticos (amoxicilina, ampicilina, cefalexina, ciprofloxacina, norfloxacin, sulfametoxazol, tetraciclina e trimetoprim) nas águas do rio Atibaia, em São Paulo. Os autores escolheram esses compostos, pois são os responsáveis por mais de 70% do consumo de antibióticos no Brasil, sendo a amoxicilina o antibiótico de maior consumo. Nesse trabalho, eles constataram que a amoxicilina foi o segundo composto com a média de concentração mais alta (8,8 ng L⁻¹) determinada nas amostras analisadas, atrás apenas da cefalexina (21,9 ng L⁻¹) (Locatelli *et al.*, 2011).

As principais propriedades dos fármacos estudados, como: solubilidade em água (em temperatura igual a 25,0 °C), constante de dissociação ácida (pK_a) e coeficiente de partição octanol/água ($\log K_{ow}$), estão agrupadas na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 Algumas propriedades dos fármacos estudados e exemplos de seus principais metabólitos (Open Chemistry database; Hancu *et al.*, 2012; Petrie *et al.*, 2015).

Compostos	Uso	Metabólitos	Solubilidade		
			em água ($mg L^{-1}$)	pK_a	$\log K_{ow}$
Ibuprofeno	Anti-inflamatório	2- hidroxí-ibuprofeno e 3- carboxi-ibuprofeno	$2,10 \times 10^1$	4,91	3,97
Paracetamol	Anti-inflamatório	Conjugado de sulfato, cisteína e mercapturato	$1,40 \times 10^4$	9,38	0,46
Ciprofloxacino	Antibiótico	Dietilenociprofloxacino, sulfociprofloxacino e oxociprofloxacino	$3,00 \times 10^4$	6,27 e 8,87	0,28
Norfloxacino	Antibiótico	N-acetilnorfloxacina, dietileno-N-acetil norfloxacina e N- fornilnorfloxacina	$1,78 \times 10^5$	6,34 e 8,75	0,46
Amoxicilina	Antibiótico	Ácido amoxiciloico	$3,43 \times 10^3$	2,68; 7,49 e 9,63	0,87

1.2. APLICAÇÃO DO SAB EM MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS

Em 2006, Liu e colaboradores usaram SAB para estudar o comportamento da penicilina G em um sistema formado pelo líquido iônico, cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio ([Bmim]Cl), e $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Os autores avaliaram parâmetros importantes do sistema, como as concentrações de [Bmim]Cl, NaH_2PO_4 , e penicilina G; e então determinaram a concentração do analito em cada fase do sistema por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD). Após a otimização dos parâmetros experimentais do SAB, obteve-se um valor de extração igual a 93% e $K = 124$ para a penicilina G em solução aquosa. Essas condições foram aplicadas para extrair a penicilina de um caldo de fermentação, resultando em uma extração média de 91,5%. (Liu *et al.*, 2006).

Roxitromicina é um antibiótico semissintético usado na medicina humana e animal. Esse fármaco foi estudado por Li e colaboradores em um sistema aquoso bifásico formado por líquido iônico (tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio, [bmim]BF₄) + Na_2CO_3 . Sob condições ótimas do sistema esse composto foi analisado por espectrofotometria de fluorescência molecular e a média de extração desse composto em amostras de água foi igual a 90,7% (Li *et al.*, 2009).

Xie e colaboradores, em 2011, propuseram a separação e determinação de sulfametoxazol, um antibiótico muito utilizado na medicina veterinária, empregando o sistema bifásico composto por PPG₄₀₀ + sal e cromatografia líquida de alta eficiência. Os autores estudaram o comportamento de partição desse composto no SAB investigando as espécies de sal utilizadas, a quantidade de sal, o pH e a temperatura do meio. As recuperações obtidas de sulfametoxazol de quatro amostras de água variaram de 96,0 a 100,6% e o limite de detecção para esse composto foi igual a $0,1 \mu\text{g L}^{-1}$ (Xie *et al.*, 2011).

Em 2019, Vieira e colaboradores estudaram o comportamento de partição do ácido acetilsalicílico e de seu metabólito ácido salicílico em SAB. Os autores avaliaram a natureza do cátion e ânion do eletrólito ($\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$, $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, Na_2SO_4 , Li_2SO_4 e MgSO_4), a natureza do polímero (PEO 1500, PEO 4000 e L64), o pH do meio (3,0, 4,5 e 6,0) e valores de CLA na partição destes compostos. Os analitos foram quantificados em cada fase separadamente usando um espectrofotômetro UV-Vis. Foram obtidos valores de K próximos a 400 para partição de ácido acetilsalicílico e próximos a 600 para partição de ácido salicílico em soluções aquosas (Vieira *et al.*, 2019).

Outros exemplos de aplicação do SAB na determinação de fármacos são encontrados na literatura, conforme mostrado na Tabela 2.2.

Tabela 2.2 Estudos sobre a porcentagem de extração ou coeficiente de partição de alguns fármacos utilizando SAB em amostras aquosas (Assis *et al.*, 2021).

Analitos	Composição do SAB	Amostras	%E ou K	Referência
Sulfametoxazol	PPG 400 + NaH ₂ PO ₄ + H ₂ O	Água de rio, lago, torneira e piscicultura	%E = 96,0 – 100,6%	Xie <i>et al.</i> , 2011
Tetraciclina	[Bmim]Br + K ₂ HPO ₄ + H ₂ O	Soluções aquosas	%E = 99,8%	Pang <i>et al.</i> , 2015
Roxitromicina	[Bmim]BF ₄ + Na ₂ CO ₃ + H ₂ O	Água de rio, lago e lagoa	%E = 90,0 – 90,8%	Li <i>et al.</i> , 2009
Penicillina G	[C ₄ mim]Cl + NaH ₂ PO ₄ + H ₂ O	Caldo de fermentação filtrado	%E = 91,5%	Liu <i>et al.</i> , 2006
Ácido Salicílico	PEO1500 + Li ₂ SO ₄ + H ₂ O	Soluções aquosas	K = 949	Vieira <i>et al.</i> , 2019
Acetilespiramicina	[Bmim]BF ₄ + NaH ₂ PO ₄ + H ₂ O	Água de lago, rio e lençol freático	%E = 90,08 – 90,12%	Wang <i>et al.</i> , 2010
Ciprofloxacino	L31 + K ₂ HPO ₄ + H ₂ O	Leite	%E = 83,1–86,4 %	Chen <i>et al.</i> , 2014
Sulfonamidas	[C ₄ mim][BF ₄] + C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ · 2H ₂ O + H ₂ O	Leite	%E = 72,32 – 108,96%	Shao <i>et al.</i> , 2014
Cepalexina	PEO1500 + Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇ + H ₂ O	Soluções aquosas	K = 1011 – 4124	Shahriari, Doozandeh e Pazuki, 2012

PPG: polipropileno glicol

Bmim: 1-n-butil-3-metilimidazolio

C₄mim: 1-butil-3-metilimidazolio

PEO: polietileno glicol

L31: copolímero tribloco (EO)₁(PO)₁₈(EO)₁

2. OBJETIVOS:

2.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolver um método eficiente para a extração e pré-concentração dos fármacos de interesse em amostras de água, empregando o procedimento de extração dos sistemas aquosos bifásicos e realizar a determinação desses compostos a partir de um espectrofotômetro UV-Vis.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O estudo proposto tem como objetivos específicos:

- Estudar a influência da composição do SAB na partição dos fármacos: polímero PEO1500, copolímeros tribloco L35 ((EO)₁₁(PO)₁₆(EO)₁₁) e L64 ((EO)₁₃(PO)₃₀(EO)₁₃) e sais sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), sulfato de lítio (Li₂SO₄.H₂O), sulfato de magnésio (MgSO₄.7H₂O), citrato de sódio (Na₃C₆H₅O₇.2H₂O), tartarato de sódio (Na₂C₄H₄O₆.2H₂O) e carbonato de sódio (Na₂CO₃);
- Avaliar o efeito do pH (2,00 a 10,0) do meio sob a partição dos fármacos;
- Estudar o efeito do comprimento da linha de amarração (CLA) do sistema;
- Avaliar a influência da temperatura (10,0; 25,0; e 40,0 °C) do sistema no processo de partição;
- Estudar o efeito da variação das massas das fases (m_{FY}/m_{FS} : 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 e 5/1) sobre o comportamento de partição dos fármacos estudados, com o objetivo de pré-concentração;
- Aplicar o SAB otimizado na partição dos fármacos em três amostras de água: água da torneira, água superficial e uma amostra de água filtrada de uma ETA.

3. EXPERIMENTAL:

3.1. EQUIPAMENTOS

Em todos os experimentos foi utilizado um pHmetro digital (HI 2221, Hanna) para realizar os ajustes de pH da água deionizada utilizada no preparo das soluções estoque do SAB; uma balança analítica (AUY 220, Shimadzu) de incerteza $\pm 0,0001$ g; uma centrífuga (Excelsa II, FANEN) para acelerar a separação das fases; e um banho ultratermostático de incerteza $\pm 0,1$ °C (MA 184, Marconi) para estabelecer o equilíbrio termodinâmico das fases.

Os sinais analíticos foram obtidos a partir de um espectrofotômetro UV-Vis (Hitachi U-2010) utilizando uma cubeta de quartzo de 1,0 cm de comprimento óptico nos comprimentos de onda máximos do ibuprofeno (221nm), paracetamol (242 nm), ciprofloxacino (275 nm), norfloxacino (275 nm) e amoxicilina (230 nm), previamente determinados pela obtenção dos respectivos espectros de absorção molecular. Esses espectros foram obtidos a partir de uma varredura nos comprimentos de onda de 200 – 400 nm, evidenciando sempre que não havia interferência nas análises dos fármacos.

3.2. REAGENTES

Para formação dos SAB estudados utilizou-se o polímero PEO1500 (fórmula molecular $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{H}$ e $\text{MM} = 1500 \text{ g mol}^{-1}$) obtido da Vetec e os copolímeros tribloco L64 (fórmula molecular $(\text{EO})_{13}(\text{PO})_{30}(\text{EO})_{13}$ e $\text{MM} = 2900 \text{ g mol}^{-1}$) e L35 (fórmula molecular $(\text{EO})_{11}(\text{PO})_{16}(\text{EO})_{11}$ e $\text{MM} = 1900 \text{ g mol}^{-1}$), fabricados pela Sigma-Aldrich. Os sais utilizados foram: sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), tartarato de sódio ($\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), citrato de sódio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e sulfato de lítio ($\text{Li}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) obtidos da Vetec, e o sulfato de magnésio ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) fabricado pela Synth.

O medicamento cloridrato de ciprofloxacino 500 mg foi obtido da Geolab, o norfloxacino 400 mg pela Pharmascience, o ibuprofeno 600 mg adquirido do Teuto, o paracetamol 750 mg foi obtido da Medquímica e a amoxicilina 500 mg foi adquirida da Neoquímica (Figura 2.6).



Figura 2.6 Foto dos medicamentos utilizados nesse trabalho, ordenados da esquerda para direita: cloridrato de ciprofloxacino, norfloxacino, paracetamol, ibuprofeno e amoxicilina.

Em todos os experimentos foi utilizada água deionizada (resistividade = 18,2 M Ω .cm a 298,15 K) obtida do Ultrapore Water Simplicity UV (Millipore). E para os ajustes de pH da água deionizada foram utilizadas soluções de ácido sulfúrico (H₂SO₄, 96,0%) da Merck e de hidróxido de sódio (NaOH, 99,0%), adquirido da Vetec.

3.3. COMPOSIÇÃO DO SAB E PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO

Soluções aquosas estoque de polímero e eletrólito foram preparadas em água deionizada após os ajustes de pH, empregando ácido sulfúrico ou hidróxido de sódio. As concentrações dessas soluções foram obtidas pelo comprimento de linha de amarração (CLA) predeterminado do sistema (Equação 1.1), sendo este obtido pelos diagramas de fase encontrados na literatura (Tabela 2.3).

Tabela 2.3 Composição dos sistemas de polímero, sal e água dos SAB estudados.

Sistemas	Referências
PEO1500 + Na ₂ SO ₄ + H ₂ O	
PEO1500 + Li ₂ SO ₄ .H ₂ O + H ₂ O	(Martins <i>et al.</i> , 2008)
PEO1500 + MgSO ₄ .7H ₂ O + H ₂ O	
PEO1500 + Na ₂ C ₄ H ₄ O ₆ .2H ₂ O + H ₂ O	(Patricio <i>et al.</i> , 2011)
PEO1500 + Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇ .2H ₂ O + H ₂ O	
L64 + Na ₂ SO ₄ + H ₂ O	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2009)
L35 + Na ₂ C ₄ H ₄ O ₆ .2H ₂ O + H ₂ O	(Martins <i>et al.</i> , 2009)
L35 + Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇ .2H ₂ O + H ₂ O	
L35 + Na ₂ SO ₄ + H ₂ O	
L35 + Li ₂ SO ₄ .H ₂ O + H ₂ O	(da Silva <i>et al.</i> , 2006)
L35 + MgSO ₄ .7H ₂ O + H ₂ O	
L35 + Na ₂ CO ₃ + H ₂ O	(de Lemos <i>et al.</i> , 2010)

Os sistemas, denominados SAB estoque, foram obtidos após a mistura das soluções de polímero e eletrólito, pesadas em tubos de centrífuga de 50 mL, de acordo com a composição global desejada. Os tubos foram agitados manualmente por 3 minutos, centrifugados por 20 minutos a 560 x g e colocados em banho termostático por 24 horas a 25,0 °C para estabelecer o equilíbrio termodinâmico das fases.

Após o equilíbrio termodinâmico, as fases foram coletadas separadamente com o auxílio de seringas e a fase superior foi utilizada como solvente no preparo das soluções de fármacos. Os medicamentos foram pulverizados com auxílio de almofariz e pistilo e solubilizados na fase superior sob agitação durante uma hora. A concentração dos fármacos foi constante e igual a 1000 mg kg⁻¹ em cada experimento. Em um tubo de ensaio de 15 mL foi pesado 2,000 g de cada fase, a fase superior (FS) contendo os fármacos e fase inferior (FI) recolhida do SAB estoque, exceto em experimentos onde as massas das fases foram variadas para analisar sua influência na etapa de pré-concentração.

Todos os experimentos foram realizados em duplicata, e um branco foi preparado para cada um dos diferentes ensaios, ou seja, os brancos eram formados pelas FS e FI diluídas.

Os tubos de 15 mL também foram agitados manualmente por 3 minutos e depois centrifugados por 20 minutos a $560 \times g$ para acelerar a separação de fases. Assim como para os SAB estoque, esses tubos foram mantidos em banho termostático por 24 horas a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$ para estabelecer o equilíbrio termodinâmico, exceto nos experimentos onde a temperatura foi variada. As FS e FI de cada tubo foram coletadas com auxílio de seringas e diluídas para análise no espectrofotômetro UV-Vis.

A Figura 2.7 representa o esquema do procedimento experimental realizado para o estudo de partição dos fármacos empregando SAB.

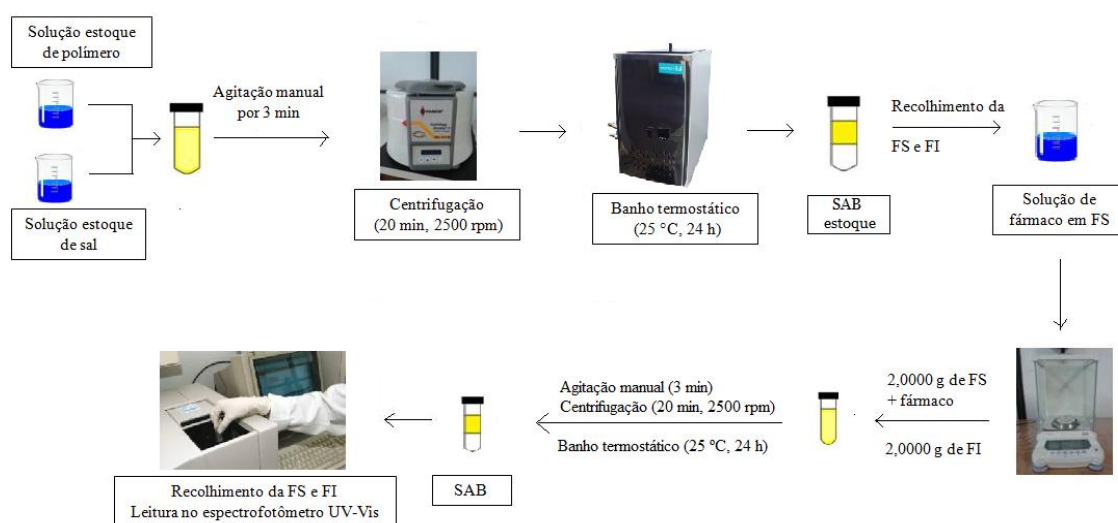


Figura 2.7 Representação do procedimento experimental.

3.4. FATORES OTIMIZADOS NA EXTRAÇÃO

Vários parâmetros que influenciam a partição dos analitos no SAB foram avaliados, tais como: o pH do meio (2,00; 4,00; 6,00; 8,00 e 10,0); a natureza do eletrólito (Na_2SO_4 , Na_2CO_3 , $\text{Li}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e

do polímero (PEO1500, L64 e L35) formador do SAB; o comprimento da linha de amarração do sistema (CLA); a temperatura controlada do banho termostático (10,0; 25,0; e 40,0 °C); e a relação mássica das fases inferior e superior do sistema (m_{FI}/m_{FS} : 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 e 5/1).

3.5. AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE PARTIÇÃO

O coeficiente de partição (K) dos fármacos em cada ensaio foi calculado a partir da razão dos sinais de absorção molecular obtidos dos fármacos nas duas fases. De acordo com a lei de Lambert-Beer, a concentração do analito é proporcional à absorbância. Assim, o K foi calculado usando a Equação 2.1:

$$K = \frac{[\text{fármacos}]^{FS}}{[\text{fármacos}]^{FI}} = \frac{\text{Abs}^{FS} \cdot x^{FS}}{\text{Abs}^{FI} \cdot x^{FI}} \quad \text{Eq. 2.1}$$

onde Abs^{FS} e Abs^{FI} é o sinal da absorbância das fases superior e inferior, respectivamente, no comprimento de onda específico. Os termos f^{FS} e f^{FI} representam os fatores de diluição de cada fase.

Além disso, a partir dos valores de K calculados, parâmetros termodinâmicos também foram determinados com o objetivo de discutir principalmente a espontaneidade do processo de partição nos SAB estudados. A variação da energia livre de Gibbs de acordo com K dos ensaios em diferentes temperaturas foi calculada a partir da Equação 2.2:

$$\Delta_p G = -RT \ln K \quad \text{Eq. 2.2}$$

onde $\Delta_p G$ é a variação da energia livre de Gibbs molar do fármaco particionado para a FS (J mol^{-1}); T é a temperatura na qual o experimento foi realizado (em Kelvin); R é a constante real dos gases ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$); e K é o coeficiente de partição do fármaco.

Outro parâmetro calculado foi a variação de entalpia ($\Delta_p H$) no processo de partição dos fármacos. Esse foi obtido pela aproximação de Van't Hoff que relaciona a variação da constante de equilíbrio com a variação de temperatura (Equação 2.3). Para isso, gerou-se a equação da reta de um gráfico de eixos iguais a $\ln K \times 1/T$. Assim, $\Delta_p H$ foi obtido pelo valor de inclinação da curva resultante da regressão linear do gráfico construído.

$$\ln K = -\frac{\Delta_p H}{R} \left(\frac{1}{T}\right) + \frac{\Delta_p S}{R} \quad \text{Eq. 2.3}$$

onde $\Delta_p H$ é a variação de entalpia molar do fármaco particionado para a FS (J mol^{-1}); T é a temperatura na qual o experimento foi realizado (em Kelvin); R é a constante real dos gases ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$); $\Delta_p S$ é a variação de entropia molar no processo de partição de cada fármaco ($\text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$); e K é o coeficiente de partição do fármaco.

E, por fim, a variação de entropia ($\Delta_p S$) do processo de partição também foi calculada. Esse parâmetro foi determinado a partir da equação de variação da energia livre de Gibbs (Equação 2.4), já que os demais parâmetros foram encontrados anteriormente.

$$\Delta_p G = \Delta_p H - T\Delta_p S \quad \text{Eq. 2.4}$$

3.6. APLICAÇÃO DO MÉTODO OTIMIZADO EM AMOSTRAS DE ÁGUA

Após encontrar as condições ótimas dos SAB para cada fármaco ao variar os parâmetros do sistema, um experimento com objetivo de obter apenas uma condição comum do sistema para todos os fármacos estudados foi realizado.

Dessa forma, os fármacos foram estudados separadamente, porém em um sistema sob as mesmas condições, em três diferentes amostras de água: água da rede de abastecimento público de Belo Horizonte, coletada na torneira do departamento de química da UFMG - laboratório 214; água superficial, coletada na margem da Lagoa da Pampulha localizada na cidade de Belo Horizonte - MG; e uma amostra de água filtrada obtida na estação de tratamento de água do Serviço Autônomo de Água e Esgoto (SAAE) da cidade de Viçosa - MG.

Essas amostras foram escolhidas partindo do princípio de que cada uma passou por diferentes etapas de tratamento e, portanto, podem ter diferentes quantidades de fármacos presentes. Além disso, uma vez que foram submetidas ou não a tratamento, possuem também diferentes composições. A água da torneira é considerada potável, já que recebeu todo o tratamento convencional utilizado na maioria das ETAs; a água da lagoa, classificada como classe 3 de acordo com o CONAMA (CONAMA 357/2005), recebe tratamento para controlar a floração de algas e para diminuir o nível de poluição da água, como o excesso de matéria orgânica; e a amostra de água da ETA recebeu tratamento até o processo de filtração, já que a coleta da mesma foi realizada em um filtro anterior a etapa de desinfecção. Até a etapa de filtração, a água recebeu os seguintes produtos químicos, aplicados na calha Parshal: o coagulante policloreto de alumínio (PAC) e carvão ativado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. ESPECTROS DOS FÁRMACOS

Os medicamentos também foram solubilizados em água deionizada de modo que o espectro de absorção molecular obtido dessa solução pudesse ser comparado ao espectro desses fármacos solubilizados nos polímeros/copolímeros utilizados na FS dos sistemas (seção 4.2.1). A Figura 2.8 apresenta os espectros do ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino e norfloxacino em água deionizada e em L35, e o espectro da amoxicilina em água deionizada e em PEO1500. Todos os fármacos foram preparados em concentração igual a $10,00 \text{ mg Kg}^{-1}$ após a diluição para leitura no espectrofotômetro UV-Vis.

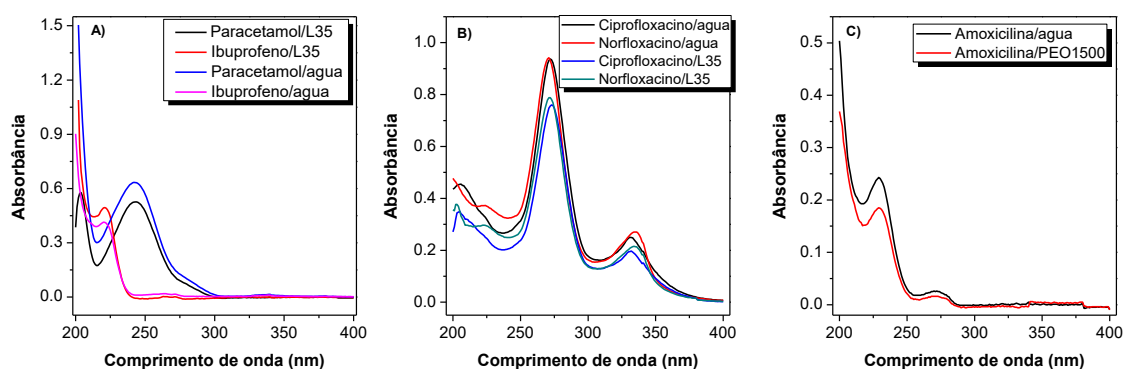


Figura 2.8 Espectros dos fármacos solubilizados em água deionizada e nos respectivos polímeros/copolímeros: A) paracetamol e ibuprofeno; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.

Os picos de absorção não sofreram variação significativa nos seus valores de comprimento de onda máximo, nem no formato ao observar o espectro de cada fármaco

solubilizado na fase superior do sistema e compará-los com os espectros obtidos em água. Com exceção do espectro do ibuprofeno, os picos referentes aos fármacos em água deionizada apresentaram maior sinal analítico que os picos referentes aos mesmos nas fases superiores. Uma possível explicação para o resultado obtido no espectro do ibuprofeno é que este fármaco possui a menor solubilidade em água quando comparado aos valores dos demais fármacos estudados. Portanto, sua baixa solubilidade pode ser o fato pelo qual o espectro em água apresentou um menor sinal.

Os comprimentos de onda máximos referentes a cada fármaco são: 221 nm para o ibuprofeno, 242 nm para o paracetamol, 275 nm para o ciprofloxacino e norfloxacino e 230 nm para a amoxicilina.

4.2. OTIMIZAÇÃO DOS FATORES DO SAB

Um analito livre no sistema aquoso bifásico, sem o uso de um agente extratante, permanece preferencialmente na fase em que possui maior afinidade após a formação do sistema. Em SAB na presença de extratantes, é a afinidade do complexo analito-extratante formado que define o processo de partição preferencialmente para uma das fases.

Um analito presente na FS do sistema permanece nessa fase do SAB caso a interação dele com o polímero que, em geral, possui maior caráter hidrofóbico que a fase salina, seja mais forte. Assim, o valor de K aumenta à medida que o analito interage mais com os componentes da fase superior. Quando o analito possui maior interação com o eletrólito do sistema, ele particiona para a fase inferior e permanece preferencialmente nela, diminuindo o valor de K ($K < 1$).

Os fármacos estudados, por serem analitos orgânicos, permanecem preferencialmente na FS do sistema sem o uso de extratantes. Isso ocorre devido ao maior caráter hidrofóbico da fase polimérica e/ou devido às micelas formadas pelos copolímeros

acima da CMC. A dificuldade em se usar um sistema sem o agente extratante quando se trabalha com analitos inorgânicos, como metais, é maior. Já que, na maioria das vezes, a espécie inorgânica irá interagir preferencialmente com o eletrólito na FI, em virtude das interações mais intensas do tipo íon-íon nesta fase. Logo, a partição de um analito no SAB, sem agente extratante, é regida pela sua afinidade com o eletrólito presente na FI ou com o polímero/copolímero na FS do sistema.

Vários parâmetros do sistema podem ser modulados a fim de aumentar a partição do analito, como: pH do meio, a composição do SAB, o CLA do sistema, sua temperatura, entre outros.

4.2.1. INFLUÊNCIA DO POLÍMERO

Primeiramente, avaliou-se a natureza do polímero formador do sistema na partição de cada fármaco estudado. Para isso, SAB compostos por: PEO1500, L35 ou L64 + Na₂SO₄ + H₂O, em pH = 2,00 e CLA = 46,97; 46,77; 47,82 % m/m, respectivamente, foram utilizados (Figura 2.9).

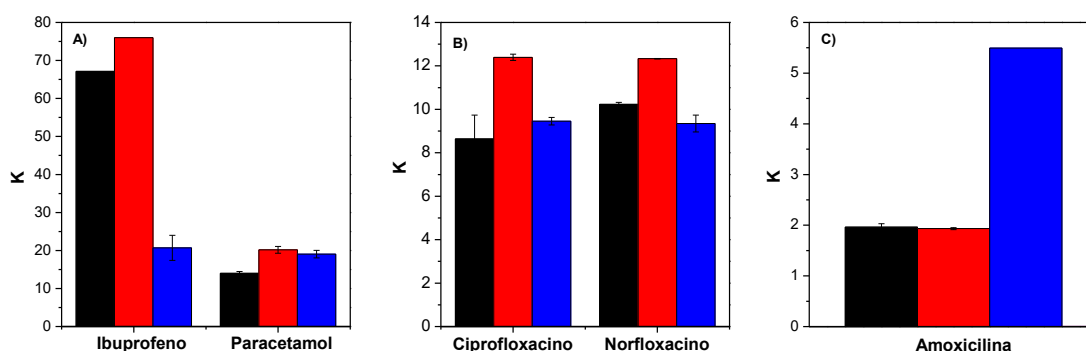


Figura 2.9 Efeito da natureza do polímero/copolímero (■ L64 ■ L35 ■ PEO1500) formador do SAB (Na₂SO₄ + H₂O) na partição dos fármacos, em pH = 2,00: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.

De acordo com a Figura 2.9, os fármacos ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino e norfloxacino concentraram-se preferencialmente na FS ($K > 1$), no SAB composto pelo copolímero L35, com valores de K iguais a 76,0, 20,2, 12,4 e 12,3, respectivamente. Para a amoxicilina, o maior valor de K , igual a 5,49, foi obtido na presença do polímero PEO1500 na FS do sistema.

Apesar dos analitos serem compostos orgânicos e a princípio possuir grande afinidade pela FS, mais hidrofóbica, estes fármacos são moléculas polares. Assim, dependendo do valor de pH do meio, os compostos estão carregados ou neutros. Em valor de pH = 2,00, esses fármacos estão com carga líquida positiva devido ao valor de pK_a dessas moléculas, o que aumenta a afinidade desses por polímeros menos hidrofóbicos e pela FI. Ao mesmo tempo, os valores de solubilidades em água de alguns desses fármacos são baixos (Tabela 2.1) para que haja uma interação maior com a FI.

Dentre esses fármacos, o ibuprofeno e a amoxicilina foram os que apresentaram maior influência no processo de partição ao variar os polímeros/copolímeros da FS. O ibuprofeno é o composto com menor solubilidade em água dentre os estudados, por isso maiores valores de K foram obtidos ao se trabalhar com os copolímeros ao invés de PEO1500, o qual é um polímero mais hidrofílico. A amoxicilina é uma molécula que possui três grupos ionizáveis em sua estrutura molecular (três valores de pK_a). O valor de pK_{a1} igual a 2,68 é, dentre os outros valores das demais moléculas, o mais próximo do valor de pH usado nesse estudo. Portanto, uma possível explicação para apenas a amoxicilina possuir maiores valores de K em SAB composto por PEO1500, pode ser devido a essa molécula estar mais ionizada em valor de pH = 2,00.

Ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino e norfloxacino possuem maior afinidade pelo L35 ((EO)₁₁(PO)₁₆(EO)₁₁), um polímero que contém 50% de óxido de propileno e

massa molar 1900 g mol^{-1} , ou seja, um polímero com hidrofobicidade intermediária em relação ao L64 e ao PEO1500.

Dessa forma, o copolímero L35 foi escolhido para compor o SAB nos estudos de partição dos fármacos ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino e norfloxacino; e o polímero PEO1500 foi o escolhido para os estudos da amoxicilina.

4.2.2. INFLUÊNCIA DO ELETRÓLITO

Ao variar a natureza dos eletrólitos na composição do SAB foram escolhidos seis diferentes sais: Na_2SO_4 , Na_2CO_3 , $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Li}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ para compor a fase inferior dos sistemas formados por L35 ou PEO1500 na FS, já que esses foram os escolhidos no estudo anterior. Os valores de K obtidos após a partição dos fármacos nesse estudo estão apresentados nos gráficos abaixo (Figura 2.10).

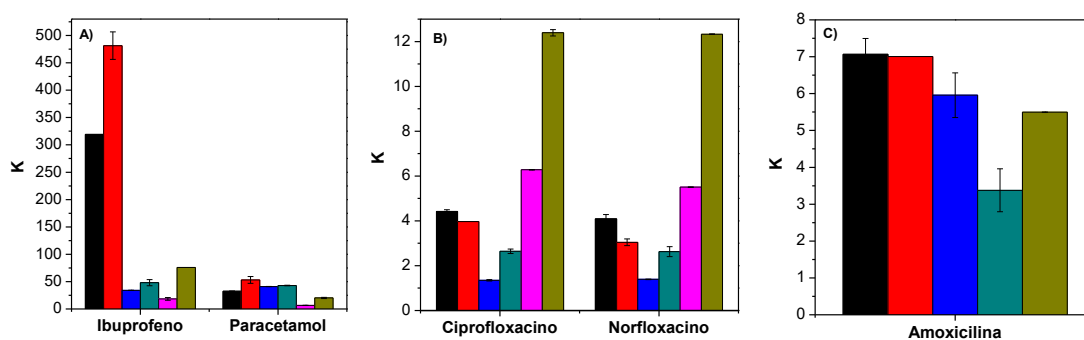


Figura 2.10 Efeito da natureza do eletrólito formador do SAB (■ $\text{Li}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ■ $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ■ $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ■ $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ■ Na_2CO_3 ■ Na_2SO_4) na partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.

Na Figura 2.10 percebe-se que foi na presença do sal sulfato de magnésio ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) que o ibuprofeno, o paracetamol e a amoxicilina concentraram-se

preferencialmente na FS ($K = 481, 53,1$ e $7,01$, respectivamente). A amoxicilina apresentou um valor próximo na presença de sulfato de lítio ($K = 7,07$), porém devido ao maior custo deste reagente, optou-se por continuar os demais experimentos utilizando sulfato de magnésio como sal formador do SAB, neste caso. Já os fármacos ciprofloxacino e norfloxacino apresentaram maiores valores de K , iguais a $12,4$ e $12,3$, no SAB composto por sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4).

Diante dos resultados, pode-se concluir que o ânion sulfato apresentou maior influência no processo de partição desses fármacos. Para as fluoroquinolonas, na presença do ânion carbonato também houve grande partição para a FS. Segundo a série de Hofmeister, que ordena a influência relativa dos íons nas propriedades físicas de processos aquosos, o CO_3^{2-} e o SO_4^{2-} são íons de alta capacidade em estruturar as moléculas de água (ânions fortemente hidratados), causando maior efeito “*salting-out*” no sistema (Rogers *et al.*, 1996). Esse efeito faz com que as diferenças entre as características das fases superior e inferior (devido ao grau de estruturação das moléculas de água) do sistema aumentem. Assim, a interação se intensifica com a fase de maior afinidade e, por isso, podemos observar uma maior partição dos fármacos para a FS dos sistemas que contém esses ânions na FI.

Diante dos valores de K calculados o sal $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ foi o escolhido para compor o SAB nos estudos de partição do ibuprofeno, paracetamol e da amoxicilina. E o sal Na_2SO_4 para compor a FI dos sistemas dos fármacos ciprofloxacino e norfloxacino.

É importante ressaltar, que muitos dos trabalhos que empregam o SAB em estudos de extração de diversos analitos, apresentam melhor performance de partição na presença de sais de sulfato na FI do sistema, assim como observado neste trabalho (Mota *et al.*, 2016; Leite *et al.*, 2017; Valadares *et al.*, 2018).

4.2.3. INFLUÊNCIA DO pH DO MEIO

Após a escolha da composição do SAB, variou-se o valor de pH da água deionizada usada no preparo das soluções estoque de polímero e eletrólito. A Figura 2.11 apresenta a influência do pH do meio (2,00; 4,00; 6,00; 8,00 e 10,0) na partição dos fármacos em SAB formados por L35 + MgSO₄ + H₂O (ibuprofeno e paracetamol), L35 + Na₂SO₄ + H₂O (ciprofloxacino e norfloxacino) e PEO1500 + MgSO₄ + H₂O (amoxicilina).

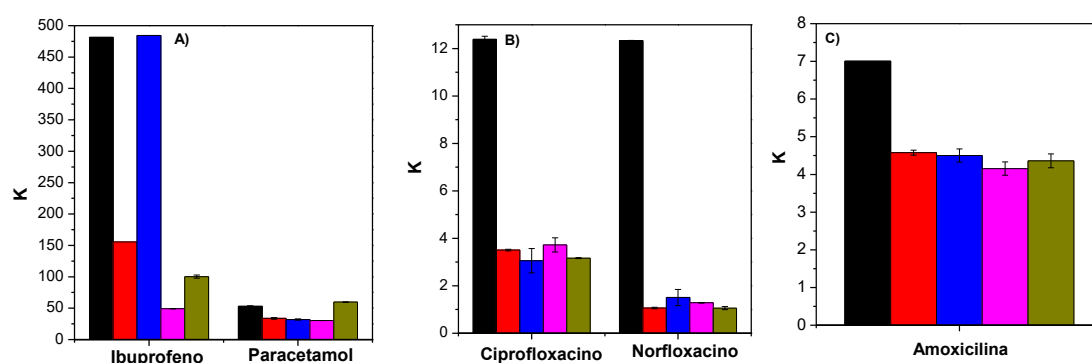


Figura 2.11 Efeito da influência do pH (■ 2,00 ■ 4,00 ■ 6,00 ■ 8,00 ■ 10,0) do meio na partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.

É possível observar a partir da Figura 2.11 que o valor de pH das soluções estoque influencia a partição dos fármacos empregando SAB. Em pH = 6,00, o ibuprofeno apresentou maior valor de coeficiente de partição, $K = 485$. Apesar de o paracetamol ter obtido maior valor de K em pH = 10,0 ($K = 59,7$), os demais experimentos para esse fármaco foram conduzidos em pH = 6,00 ($K = 32,0$), como nos estudos do ibuprofeno. Isso porque os experimentos para esses fármacos foram realizados em conjunto, e como o pH influenciou mais significativamente a partição do ibuprofeno que

a do paracetamol, decidiu-se por usar o pH = 6,00 para os próximos experimentos desses dois fármacos. Já os demais fármacos, ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina, apresentaram maior valor de K ($K = 12,4$, $12,3$ e $7,01$, respectivamente), ou seja, concentraram-se preferencialmente na FS, quando o valor de pH foi ajustado para 2,00.

O ibuprofeno e paracetamol apresentaram maiores valores de K em valores de pH maiores que seus valores de pK_a , iguais a 4,91 e 9,40, respectivamente. Nestes valores de pH (6,00 e 10,0), a espécie presente do ânion na FI é o SO_4^{2-} , enquanto os compostos nesses valores de pH também possuem carga líquida negativa ou neutra. Isso leva a conclusão de que a interação dos fármacos com as espécies da FI, nessas condições, é reduzida. Logo, observa-se uma maior partição dos analitos para a FS.

Para os outros fármacos não é possível obter uma conclusão totalmente assertiva a partir das moléculas envolvidas no sistema e o valor de pH usado nos estudos que proporcionaram melhor partição desses analitos. Uma justificativa provável para esta dificuldade de se relacionar o pH com as espécies presentes em solução, é que o ajuste de pH no SAB é realizado variando o valor de pH da água deionizada usada no preparo das soluções estoque de polímero e eletrólito. Ou seja, não se conhece o valor exato do pH no sistema após a formação do SAB. Por este motivo, o pH do sistema pode ser diferente do valor de ajuste e, assim, as explicações sobre a influência das espécies presentes no comportamento de partição dos compostos podem não ser totalmente assertivas.

Ao comparar o sistema aquoso bifásico com a técnica de extração líquido-líquido convencional, por exemplo, sabe-se que o SAB é um sistema mais complexo. Isso porque é um sistema com um maior número de variáveis (eletrólitos, polímero, dentre outras) que fazem com que alguns analitos em SAB possuam diferentes comportamentos e interações, que ainda requerem mais estudos.

4.2.4. INFLUÊNCIA DO COMPRIMENTO DA LINHA DE AMARRAÇÃO

No estudo seguinte, avaliou-se o comprimento da linha de amarração dos sistemas de cada fármaco nos seguintes níveis: 39,64; 45,52; 52,73; 59,17 e 61,30% m/m em SAB formado por L35 + MgSO₄ + H₂O; 46,77; 51,74; 57,5; 60,79 e 64,06% m/m em SAB formado por L35 + Na₂SO₄ + H₂O; e 33,81; 39,87; 43,76; 47,28 e 52,40% m/m em SAB formado por PEO1500 + MgSO₄ + H₂O (Figura 2.12).

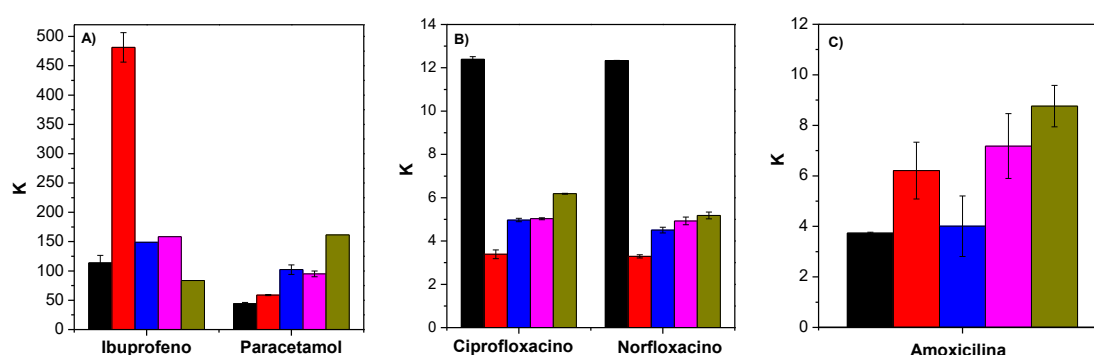


Figura 2.12 Efeito dos CLA (■ 1° CLA ■ 2° CLA ■ 3° CLA ■ 4° CLA ■ 5° CLA) nas composições de SAB otimizadas no processo de partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.

De acordo com a Figura 2.12, a 2ª LA (CLA = 45,52% m/m) foi a que possibilitou a maior partição do ibuprofeno, sendo que o valor de K igual a 485 se mostrou bem discrepante ao compará-lo com os outros resultados de coeficiente de partição desse fármaco. O paracetamol permaneceu preferencialmente na FS ($K = 161$) ao usar a última LA, CLA = 61,30% m/m. Contudo, para o próximo experimento de otimização foi usado a mesma LA obtida para o ibuprofeno (CLA = 45,52% m/m). Isso devido à viabilidade em se trabalhar em menores comprimentos das linhas de amarração ($K = 58,8$), onde o consumo de reagentes e a viscosidade do sistema são menores. Para o ciprofloxacino e

norfloxacino, os maiores valores de K , 12,4 e 12,3, foram obtidos na primeira LA, CLA = 46,77% m/m. Já a amoxicilina permaneceu preferencialmente na FS ($K = 8,76$) no último valor de CLA, 52,40 % m/m.

A amoxicilina como já discutido, está mais ionizada em pH = 2,00, por isso, provavelmente possui maior K na presença de PEO1500. Porém, devido possivelmente a sua baixa solubilidade em água, a sua partição foi superior na última LA desse sistema, a de maior hidrofobicidade. Os fármacos ciprofloxacino e norfloxacino apresentaram maior valor de K no primeiro CLA do seu sistema, indicando que a partição ocorre melhor no copolímero L35 em sistemas menos viscosos. Esse resultado pode ser justificado devido à maior solubilidade em água desses fármacos.

Ao aumentar o comprimento da linha de amarração, aumentam-se as diferenças entre as composições das fases superior e inferior do sistema, como por exemplo, as propriedades termodinâmicas intensivas. Dessa forma, a interação se intensifica com a fase de maior afinidade. Contudo, há um compromisso no sistema entre a intensificação das composições das fases e o aumento da viscosidade da FS. Portanto, é justificável que o comportamento de cada analito seja explicado de forma diferente no estudo desse parâmetro.

Ao determinar as composições, pH e os comprimentos das linhas de amarração dos sistemas na partição dos fármacos estudados, esses foram utilizados nos próximos experimentos de otimização.

4.2.5. INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA DO SISTEMA

Posteriormente, realizou-se o estudo da influência da temperatura na partição dos fármacos. Os sistemas, que se encontram em diagramas de fases na literatura (da Silva *et al.*, 2006; Martins *et al.*, 2008), possuem linhas de amarração em diferentes valores de

temperaturas, portanto esse é outro parâmetro que pode influenciar o processo de partição. SAB formado por L35 + MgSO₄ + H₂O possui diagramas nas temperaturas iguais a 10,0, 25,0 e 40,0 °C; o sistema formado por L35 + Na₂SO₄ + H₂O possui diagramas relatados na literatura apenas em 25,0 e 40,0 °C; e o SAB composto por PEO1500 + MgSO₄ + H₂O também nas temperaturas de 10,0, 25,0 e 40,0 °C. Os gráficos do estudo sobre a influência da temperatura nos valores de *K* estão agrupados na Figura 2.13.

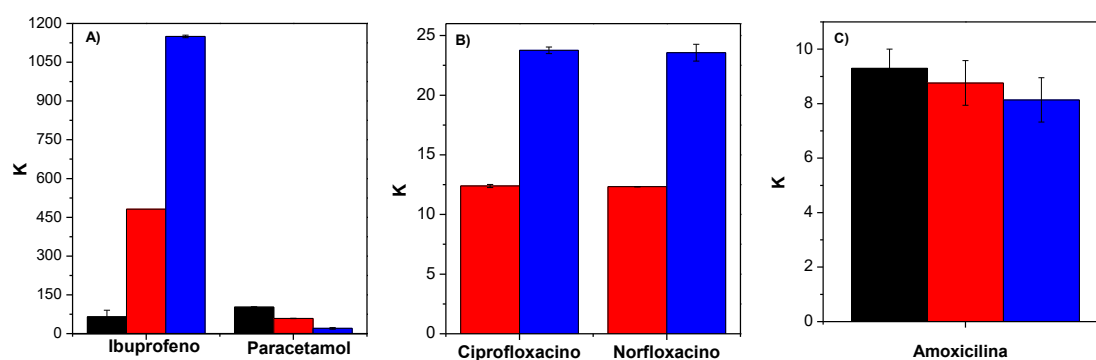


Figura 2.13 Influência da temperatura (■ T = 10,0 ■ T = 25,0 ■ T = 40,0 °C) do sistema na partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.

Na Figura 2.13, pode-se observar que o maior valor de *K* para os fármacos ibuprofeno, ciprofloxacino e norfloxacino foi obtido a 40,0 °C ($K = 1 \times 10^3$, 23,8 e 23,6, respectivamente). Já o paracetamol e a amoxicilina apresentaram maior coeficiente de partição, iguais a 103,0 e 9,3, respectivamente, a 10,0 °C.

Os maiores coeficientes de partição obtidos para o ibuprofeno, ciprofloxacino e norfloxacino ao aumentar a temperatura do sistema sugerem que o processo de partição desses fármacos no SAB, sob estas condições, seja endotérmico. O contrário pode se inferir para o paracetamol e para a amoxicilina, já que a diminuição da temperatura do

sistema causou maior partição desses fármacos. Logo, o processo de partição desses fármacos no SAB, sob estas condições, é considerado exotérmico. A discussão e os cálculos realizados na seção 5.3 sobre os parâmetros termodinâmicos, como a entalpia de partição, são outra evidência para esse resultado obtido no estudo de influência da temperatura.

4.2.6. INFLUÊNCIA DA RAZÃO DAS MASSAS DAS FASES

O último parâmetro do SAB estudado foi o de influência da razão mássica das fases do sistema na partição dos fármacos. Este foi realizado a 25,0 °C, variando as seguintes razões mássicas entre as fases: $m_{FI}/m_{FS} = 1/1, 2/1, 3/1, 4/1$ e $5/1$, para a partição dos fármacos nos sistemas otimizados como mostrado na Figura 2.14. Trabalhou-se com um aumento de massa da FI em relação à FS a fim de tentar obter um compromisso maior entre eficiência de extração e pré-concentração dos analitos e, conseqüentemente, maior sensibilidade do método.

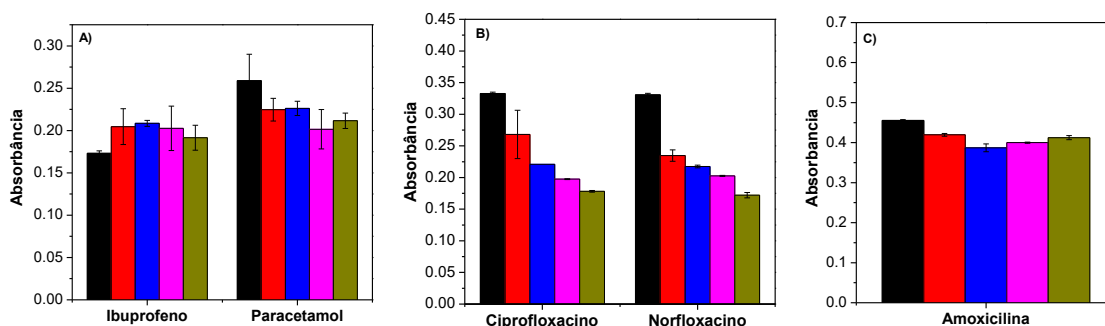


Figura 2.14 Influência da razão das massas das FI e FS (■ $m_{FI}/m_{FS} = 1/1$ ■ $m_{FI}/m_{FS} = 2/1$ ■ $m_{FI}/m_{FS} = 3/1$ ■ $m_{FI}/m_{FS} = 4/1$ ■ $m_{FI}/m_{FS} = 5/1$) na partição dos fármacos: A) ibuprofeno e paracetamol; B) ciprofloxacino e norfloxacino; C) amoxicilina.

A partir da Figura 2.14, nota-se que ao variar a razão das massas e analisar os sinais de absorvância dos fármacos na FS com o aumento da massa de FI, com exceção do ibuprofeno, todos os outros fármacos apresentaram maior sinal na razão de massa das fases igual a 1/1 ($m_{FI}/m_{FS} = 1/1$). Enquanto, o ibuprofeno apresentou sinal significativamente semelhante para as razões de massa de FI sob FS igual a 2/1, 3/1 e 4/1.

A influência das massas das FS e FI na extração de um analito no SAB está relacionada a dois fenômenos. O aumento da FS em relação à FI implica em uma maior partição, já que uma maior quantidade de polímero (e, conseqüentemente, sítios de interação) estará presente nesta fase do SAB, sendo capaz de particionar uma maior quantidade do analito. Já o aumento na massa de FI em relação à FS implica em uma maior pré-concentração do analito na FS (aumento de sinal), o que é interessante para metodologias que visam determinar baixos teores desses compostos.

Com exceção do sistema contendo o ibuprofeno, ao aumentar a massa de FI do SAB para os demais fármacos houve uma saturação na fase rica em polímero devido à partição desses para uma menor quantidade de FS. Por isso, os sinais de absorvância dos fármacos na FS diminuíram ao aumentar a razão mássica das fases (m_{FI}/m_{FS}). Para o ibuprofeno, nesse estudo, foi possível obter a sua pré-concentração (aumento de sinal) ao aumentar até 4/1 a massa de FI sob FS, sendo que nas razões de 2/1, 3/1 e 4/1 houve uma estagnação do sinal. Posteriormente, ao se trabalhar com uma razão mássica igual a 5/1 pode-se perceber que devido à saturação da FS, o sinal de absorvância deste fármaco na FS também diminuiu.

Todos os resultados encontrados após a otimização dos parâmetros do SAB, assim como os valores obtidos de coeficiente de partição para todos os fármacos estudados estão agrupados na Tabela 2.4.

Tabela 2.4 Condições otimizadas do SAB no estudo de partição dos fármacos e os valores máximos dos coeficientes de partição.

	Ibuprofeno	Paracetamol	Ciprofloxacino	Norfloxacino	Amoxicilina
Polímero	L35	L35	L35	L35	PEO1500
Sal	MgSO ₄	MgSO ₄	Na ₂ SO ₄	Na ₂ SO ₄	MgSO ₄
pH	6,00	6,00	2,00	2,00	2,00
CLA (% m/m)	45,52	45,52	46,77	46,77	52,40
Temperatura (K)	313,15	283,15	313,15	313,15	283,15
K	1x10 ³ ± 5	103,0 ± 0,6	23,8 ± 0,3	23,6 ± 0,7	9,3 ± 0,7

A partir das três composições de SAB obtidas como condição ótima para os fármacos estudados: L35 + MgSO₄, pH = 6,00, CLA = 45,52% m/m; L35 + Na₂SO₄, pH = 2,00, CLA = 46,77% m/m; e PEO1500 + MgSO₄, pH = 2,00, CLA = 52,40% m/m; experimentos iguais aos descritos na seção 4.3. foram realizados a 25,0 °C a fim de determinar, dentre as condições acima, uma melhor condição/composição comum do SAB para todos os fármacos.

O sistema formado por L35 + Na₂SO₄ + H₂O, em pH = 2,00 e CLA = 46,77% m/m foi o sistema que possibilitou a maior partição dos fármacos em geral, sendo os valores obtidos de *K* para ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina iguais a 221, 44,8, 12,4, 12,3 e 2,68, respectivamente. Esses valores são inferiores ao obtidos nos estudos anteriores, entretanto ainda mostram a preferência dos fármacos pela FS (*K* > 1). Para os outros dois sistemas e condições os fármacos ciprofloxacino e norfloxacino foram determinantes na escolha da composição do sistema que foi utilizado posteriormente para todos os fármacos no estudo de partição aplicado em amostras reais.

4.3. PARÂMETROS TERMODINÂMICOS

Para interpretar melhor a espontaneidade do processo de partição e sua dependência com a temperatura do sistema, calcularam-se três parâmetros termodinâmicos da partição de cada fármaco: $\Delta_p G$, $\Delta_p H$ e $\Delta_p S$. Os dados obtidos a partir do estudo de otimização do SAB (seção 4.2.5.) forneceram os valores de K a cada temperatura variada. Com isso, foi possível através da Eq. 2.2, calcular a variação da energia de Gibbs de partição ($\Delta_p G$) de cada fármaco estudado. Na Tabela 2.5 estão agrupados esses resultados, assim como todos os outros parâmetros termodinâmicos calculados.

O $\Delta_p G$ calculado para todos os fármacos, ao variar a temperatura dos sistemas em 10,0, 25,0 e 40,0 °C, se apresentou sempre com valor negativo, o que confirma a espontaneidade do processo de partição para a FS nas três temperaturas estudadas para todos os fármacos ($K > 1$). E quanto maior o valor de K , mais negativo são os valores de $\Delta_p G$, o que está de acordo com o entendimento de que se o fármaco particiona mais para a FS, isso ocorre devido à espontaneidade desse fenômeno ($\Delta_p G < 0$). Na tabela 2.5 pode-se observar nos valores de K e $\Delta_p G$ da amoxicilina que devido à proximidade dos valores de coeficiente de partição desse fármaco, a energia livre de Gibbs de partição possui valores muito semelhantes e, por isso, a proporcionalidade entre esses valores não é notada nesse caso.

A variação de entalpia de partição ($\Delta_p H$) de cada sistema foi estimada a partir da aproximação de Van't Hoff. Nessa aproximação o termo $\Delta_p H$ é obtido pela inclinação da reta que procede da regressão linear de um gráfico $\ln K$ versus $1/T$ (Figura 2.15).

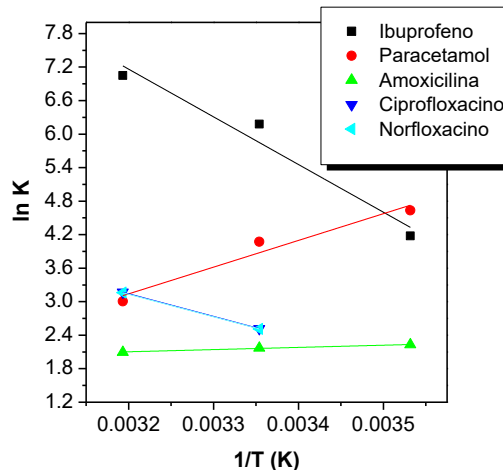


Figura 2.15 Gráfico de $\ln K \times 1/T$ para cada fármaco estudado (ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina), nas temperaturas iguais a 10,0, 25,0 e 40,0 °C.

Como pode ser observado na Tabela 2.5, o valor de $\Delta_p H$ a partir da aproximação de Van't Hoff (Eq. 2.3) não depende da temperatura. Além disso, esses valores estimados de $\Delta_p H$ para cada fármaco nos mostra que a partição do ibuprofeno, do ciprofloxacino e do norfloxacino são processos endotérmicos ($\Delta_p H > 0$), e que a partição do paracetamol e da amoxicilina são processos exotérmicos ($\Delta_p H < 0$). Essa afirmação pode ser também encontrada no gráfico de $\ln K \times 1/T$ (Figura 2.15) de acordo com a inclinação da reta (crescente ou decrescente) para cada fármaco. Esse resultado fornecido está coerente com a relação dos valores de K de cada fármaco com o aumento ou diminuição da temperatura do sistema discutido na seção 4.2.5.

Por último, foi realizado o cálculo da variação de entropia ($\Delta_p S$) do sistema com a partição de cada fármaco. Estes valores foram obtidos pela Eq. 2.4 a partir da obtenção dos outros parâmetros termodinâmicos.

Os valores de $\Delta_p S$ negativos para o paracetamol indicam que houve uma diminuição na entropia do sistema durante a sua partição para a FS. E o contrário pode-se concluir para os demais fármacos.

Tabela 2.5 Valores dos parâmetros termodinâmicos ($\Delta_p G$, $\Delta_p H$ e $\Delta_p S$) determinados no processo de partição dos fármacos empregando SAB.

	Temperatura (K)	Coefficiente de partição	ΔG (KJ/mol)	ΔH (KJ/mol)	ΔS (KJ/mol)
Ibuprofeno	283,15	65,0	-9,83		0,285
	298,15	481	-15,3	71,0	0,290
	313,15	1×10^3	-18,4		0,285
Paracetamol	283,15	103,0	-10,9		-0,102
	298,15	58,8	-10,1	-39,8	-0,0996
	313,15	20,2	-7,82		-0,102
Amoxicilina	283,15	9,3	-5,25		0,00700
	298,15	8,76	-5,38	-3,26	0,00710
	313,15	8,14	-5,46		0,00700
Ciprofloxacino	298,15	12,4	-6,24		0,134
	313,15	23,8	-8,25	33,7	0,134
Norfloxacino	298,15	12,3	-6,23		0,133
	313,15	23,6	-8,24	33,5	0,133

Pode-se concluir diante dos parâmetros termodinâmicos determinados que, para o paracetamol, como $\Delta_p S < 0$ e $\Delta_p H < 0$, o processo de partição desse fármaco é dito entalpicamente dirigido. E para os fármacos ibuprofeno, ciprofloxacino e norfloxacino, o processo de partição é entropicamente dirigido, devido ao $\Delta_p S > 0$ e $\Delta_p H > 0$. Já o processo de partição da amoxicilina, pode ser considerado entalpicamente e entropicamente dirigido, pois $\Delta_p S > 0$ e $\Delta_p H < 0$.

4.4. ESTUDO DE PARTIÇÃO EM AMOSTRAS DE ÁGUA

Os cinco fármacos estudados foram adicionados a três amostras de águas: água do sistema de abastecimento público, água superficial e água filtrada de uma ETA. Essas foram primeiramente centrifugadas e, então, fortificadas para que os fármacos em água estivessem em uma concentração igual a 1000 mg Kg^{-1} . Essa fortificação foi necessária já que no equipamento utilizado (espectrofotômetro UV-Vis) os ensaios brancos (FS e FI diluídas, sem a presença do analito) dos sistemas não apresentaram nenhum sinal dos fármacos estudados, como pode ser visto na Figura 2.16.

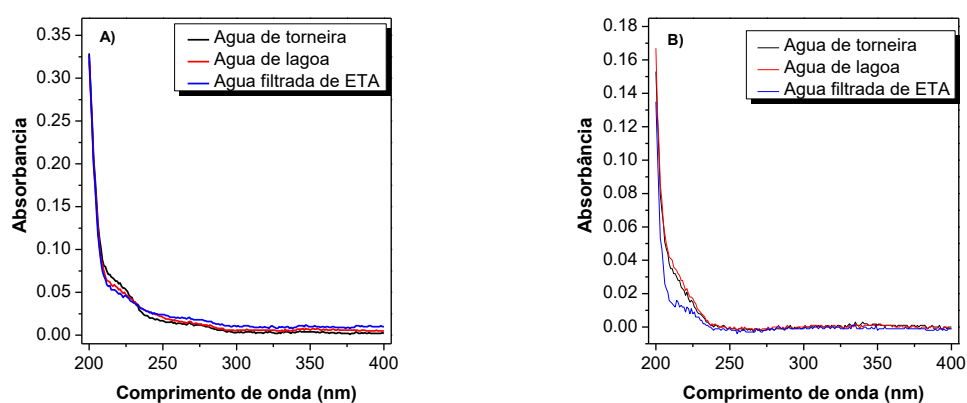


Figura 2.16 Espectros dos ensaios dos brancos de fase superior (A) e inferior (B) das três amostras estudadas em SAB: água de torneira, de lagoa e água filtrada de ETA.

As soluções fortificadas foram então solubilizadas na FS do sistema, composto por $\text{L35} + \text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$, em $\text{pH} = 2,00$, a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$ e $\text{CLA} = 46,77\% \text{ m/m}$. Os ensaios de SAB (branco + duplicata de cada ensaio) seguiram todo o procedimento descrito na seção 3.3., até a leitura dos sinais de cada fase no espectrofotômetro UV-Vis. Os espectros dos fármacos nas três amostras estão apresentados no anexo desse manuscrito (Figura A1). Como nenhuma interferência e nenhuma diferença nos picos foram observadas nos

espectros das amostras reais em SAB, conclui-se que a escolha do espectrofotômetro UV-Vis foi adequada, se mostrando uma técnica satisfatória e eficiente para esse estudo.

Os valores dos coeficientes de partição dos fármacos em cada amostra estão apresentados na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 Valores dos coeficientes de partição (K) dos fármacos estudados em água de torneira, da lagoa, água filtrada de uma ETA e em água deionizada (seção 5.2.6).

	Paracetamol	Ciprofloxacino	Norfloxacino	Amoxicilina
Água de torneira	33 ± 4	3,9 ± 0,3	3,68 ± 0,04	2,5 ± 0,1
Água da lagoa	35 ± 3	3,66 ± 0,01	3,6 ± 0,1	2,7 ± 0,2
Água filtrada de ETA	40 ± 6	3,69 ± 0,02	3,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3
Água deionizada	44,8 ± 0,3	12,4 ± 0,1	12,30 ± 0,01	2,68 ± 0,02

Ao comparar os valores de K de cada fármaco nas três amostras reais de água estudadas (torneira, lagoa e ETA) nota-se que estes se mantiveram semelhantes, ou seja, a partição dos fármacos pode ser considerada independente da composição da amostra, sob as condições estudadas. Os resultados de partição do ibuprofeno sofreram uma grande variação no valor de K de acordo com cada amostra analisada. O seu baixo valor de solubilidade em água comparado aos valores dos demais fármacos pode ser a possível explicação para essa variação ao utilizar amostras de água com diferentes composições.

Os valores de K sofrem maior influência quando comparados aos valores de porcentagem de extração (%E), por exemplo, devido às variações de sinal de absorvância que podem ocorrer. Porém, ao representar esses valores em termos de extração, eles

correspondem a altas porcentagens, e assim, as variações observadas com K não são tão notáveis sob este ponto de vista.

Além desse resultado, pode-se comparar os valores de K obtidos nas amostras reais com os valores obtidos dos fármacos em água deionizada nesse mesmo sistema/condição. Os fármacos paracetamol e amoxicilina apresentaram valores bem próximos em relação ao resultado em água deionizada. Já as fluoroquinolonas, ciprofloxacino e norfloxacino, tiveram seus valores de K reduzidos em comparação com o valor obtido em água deionizada, cerca de aproximadamente quatro vezes.

A diminuição dos valores de K ao utilizar amostras reais é justificada devido à sua maior complexidade. A composição dessas águas pode influenciar a solubilidade dos medicamentos em solução e o processo de partição no sistema, que como discutido neste trabalho podem ser influenciados pelas mudanças de condições do sistema.

Portanto, a partição dos fármacos estudados no SAB otimizado nesse trabalho não sofreu influência significativa da amostra utilizada e, dessa forma, o sistema aquoso bifásico pode ser possivelmente empregado para determinação desses contaminantes emergentes em outras amostras de água, já que mostrou potencial como técnica de extração nessas condições.

Na literatura ainda há um número reduzido de trabalhos que estudaram o coeficiente de partição de algum desses fármacos empregando SAB composto por polímero/copolímero + sal. Porém, estes valores de K entre 2,5 e 74,2 estão em conformidade com exemplos de estudos relatados na literatura que avaliaram a partição de fármacos empregando SAB em diferentes amostras (Domínguez-Pérez *et al.*, 2010; Pang *et al.*, 2015; Soto *et al.*, 2005; Han *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2006).

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi realizado um estudo de partição de cinco fármacos utilizando uma técnica de extração líquido-líquido de baixo impacto ambiental, quando comparado às extrações convencionais, e eficiente, haja vista os altos valores de coeficiente de partição (K) obtidos. Além disso, o método estudado envolveu a detecção por uma técnica simples e de baixo custo através de um espectrofotômetro de absorção molecular UV-Vis.

Durante a otimização do SAB analisaram-se parâmetros, como: pH do meio, a natureza do eletrólito e do polímero formador, o comprimento da linha de amarração, a temperatura do sistema e a razão mássica das fases. Os valores de coeficiente de partição dos fármacos variaram entre 9,3 e 1×10^3 em soluções aquosas. O SAB também se mostrou eficiente ao ser aplicado em diferentes amostras reais de água, sendo elas: água potável, água superficial e água filtrada de uma ETA. Os valores de coeficientes de partição encontrados para os cinco fármacos estudados: ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina, variaram entre 2,5 e 74,2.

Sendo assim, a extração empregando SAB é uma alternativa ambientalmente segura e eficaz para a extração líquido-líquido, apropriada, nessas condições determinadas, para extração e determinação desses contaminantes emergentes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida, H.E.P.P.J. (2009). Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno. Dissertação de mestrado em controlo qualidade, Universidade de Porto.
- Américo, J.H.P., Isique, W.D., Minillo, A., de Carvalho, S.L. (2012). Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região centro-oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*, 17, 61-67.
- Assis, R.C., Mageste, A.B., de Lemos, L.R., Orlando, R.M., Rodrigues, G.D. (2021). Application of aqueous two-phase system for selective extraction and clean-up of emerging contaminants from aqueous matrices. *Talanta*, 223, 121697.
- Bisognin, R. P., Wolff, D. B., Carissimi, E. (2017). Review of pharmaceuticals in the environment. *Revista DAE*, 66, 78-95.
- Campanha, M.B., Awan, A.T., de Sousa, D.N.R., Grosseli, G.M., Mozeto, A.A., Fadini, P.S. (2015). A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of So Paulo State of Southeast Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, 22, 7936-7947.
- Chen, B., Han, J., Wang, Y., Sheng, C. Z., Liu, Y., Zhang, G. C., Yan, Y. S. (2014). Separation, enrichment and determination of ciprofloxacin using thermoseparating polymer aqueous two-phase system combined with high performance liquid chromatography in milk, egg, and shrimp samples. *Food Chemistry*, 148, 105-111.
- CONAMA, Conselho Nacional do Meio Ambiente, Resolução nº 357, de 17 de março de 2005.
- da Silva, M.D.H., da Silva, L.H.M., Amim, J., Guimaraes, R.O., Martins, J.P. (2006). Liquid-liquid equilibrium of aqueous mixture of triblock copolymers L35 and

- F68 with Na₂SO₄, Li₂SO₄, or MgSO₄. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 51, 2260-2264.
- de Lemos, L.R., Santos, I.J.B., Rodrigues, G.D., Ferreira, G.M.D., da Silva, L.H.M., da Silva, M.D.H., de Carvalho, R.M.M. (2010). Phase Compositions of Aqueous Two-Phase Systems Formed by L35 and Salts at Different Temperatures. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 55, 1193-1199.
- Dominguez-Perez, M., Tome, L. I. N., Freire, M. G., Marrucho, I. M., Cabeza, O., Coutinho, J. A. P. (2010). (Extraction of biomolecules using) aqueous biphasic systems formed by ionic liquids and aminoacids. *Separation and Purification Technology*, 72(1), 85-91.
- Duong, H.A., Pham, N.H., Nguyen, H.T., Hoang, T.T., Pham, H.V., Pham, V.C., Berg, M., Giger, W., Alder, A.C. (2008). Occurrence, fate, and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterial in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere*, 72, 968-973.
- Han, J., Wang, Y., Yu, C., Yan, Y., Xie, X. (2011). Extraction and determination of chloramphenicol in feed water, milk, and honey samples using an ionic liquid/sodium citrate aqueous two-phase system coupled with high-performance liquid chromatography. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 399, 1295–1304.
- Hancu, G., Rusu, A., Simon, B., Boia, G., Gyeresi, A. (2012). Simultaneous Separation of Ciprofloxacin, Norfloxacin and Ofloxacin by Micellar Electrokinetic Chromatography. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 23, 1889-1894.
- King, D.E., Malone, R., Lilley, S.H. (2000). New classification and update on the quinolone antibiotics. *American Family Physician*, 61, 2741-2748.

- Leite, D.S., Carvalho, P.L.G., de Lemos, L.R., Mageste, A.B., Rodrigues, G.D. (2017). Hydrometallurgical separation of copper and cobalt from lithium-ion batteries using aqueous two-phase systems. *Hydrometallurgy*, 169, 245-252.
- Li, C. X., Han, J., Wang, Y., Yan, Y. S., Xu, X. H., Pan, J. M. (2009). Extraction and mechanism investigation of trace roxithromycin in real water samples by use of ionic liquid-salt aqueous two-phase system. *Analytica Chimica Acta*, 653, 178-183.
- Liu, Q. F., Yu, J., Li, W. L., Hu, X. S., Xia, H. S., Liu, H. Z., Yang, P. (2006). Partitioning behavior of penicillin G in aqueous two-phase system formed by ionic liquids and phosphate. *Separation Science and Technology*, 41(12), 2849-2858.
- Locatelli, M. A. F., Sodre, F. F., Jardim, W. F. (2011). Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 60(3), 385-393.
- Martins, J.P., Carvalho, C.D., da Silva, L.H.M., Coimbra, J.S.D., da Silva, M.D.H., Rodrigues, G.D., Minim, L.A. (2008). Liquid-liquid equilibria of an aqueous two-phase system containing poly(ethylene) glycol 1500 and sulfate salts at different temperatures. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 53, 238-241.
- Martins, J.P., Mageste, A.B., da Silva, M.D.H., da Silva, L.H.M., Patricio, P.D., Coimbra, J.S.D., Minim, L.A. (2009). Liquid-Liquid Equilibria of an Aqueous Two-Phase System Formed by a Triblock Copolymer and Sodium Salts at Different Temperatures. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 54, 2891-2894.
- Ministério da Saúde, Formulário Terapêutico Nacional, 2^a ed, (2010) 1-1136, Open Chemistry Database, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>> Acessado em 06/2018.

- Mota, M. F. B., Gama, E. M., Rodrigues, G. D., Costa, L. M. (2016). Optimization and validation of an environmentally friendly method for zinc determination in new and used lubricating oil samples. *Analytical Methods*, 8(48), 8435-8442.
- Open Chemistry database, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>> Acessado em 05/2021.
- Pang, J., Han, C., Chao, Y., Jing, L., Ji, H., Zhu, W., Chang, Y., Li, H. (2015). Partitioning Behavior of Tetracycline in Hydrophilic Ionic Liquids Two-Phase Systems. *Separation Science and Technology*, 50, 1993-1998.
- Patricio, P.D., Mageste, A.B., de Lemos, L.R., de Carvalho, R.M.M., da Silva, L.H.M., da Silva, M.C.H. (2011). Phase diagram and thermodynamic modeling of PEO plus organic salts + H₂O and PPO + organic salts + H₂O aqueous two-phase systems. *Fluid Phase Equilibria*, 305, 1-8.
- Petrie, B., Barden, R., Kasprzyk-Hordern, B. (2015). A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research*, 72, 3-27.
- Rodrigues, G.D., da Silva, M.D.H., da Silva, L.H.M., Teixeira, L.D., de Andrade, V.M. (2009). Liquid-Liquid Phase Equilibrium of Triblock Copolymer L64, Poly(ethylene oxide-b-propylene oxide-b-ethylene oxide), with Sulfate Salts from (278,15 to 298,15) K. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 54, 1894-1898.
- Rogers, R.D., Bond, A.H., Bauer, C.B., Zhang, J., Griffin, S.T. (1996). Metal ion separations in polyethylene glycol-based aqueous biphasic systems: correlation of partitioning behavior with available thermodynamic hydration data. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 680, 221-229
- Shahriari, S., Doozandeh, S. G., Pazuki, G. (2012). Partitioning of Cephalexin in Aqueous Two-Phase Systems Containing Poly(ethylene glycol) and Sodium Citrate Salt at

- Different Temperatures. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 57(2), 256-262.
- Shao, M., Zhang, X., Li, N., Shi, J., Zhang, H., Wang, Z., Zhang, H., Yu, A., Yu, Y., (2014). Ionic liquid-based aqueous two-phase system extraction of sulfonamides in milk. *Journal of Chromatography B*, 961, 5–12.
- Soto, A., Arce, A., Khoshkbarchi, M.K. (2005). Partitioning of antibiotics in a two-liquid phase system formed by water and a room temperature ionic liquid. *Separation and Purification Technology*, 44, 242-246.
- Valadares, A., Valadares, C. F., de Lemos, L. R., Mageste, A. B., Rodrigues, G. D. (2018). Separation of cobalt and nickel in leach solutions of spent nickel-metal hydride batteries using aqueous two-phase systems (ATPS). *Hydrometallurgy*, 181, 180-188.
- Vieira, A. W., Molina, G., Mageste, A. B., Rodrigues, G. D., de Lemos, L. R. (2019). Partitioning of salicylic and acetylsalicylic acids by aqueous two-phase systems: Mechanism aspects and optimization study. *Journal of Molecular Liquids*, 296, 111775.
- Wang, Y., Han, J. A., Xie, X. Q., Li, C. X. (2010). Extraction of trace acetylspiramycin in real aqueous environments using aqueous two-phase system of ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate and phosphate. *Central European Journal of Chemistry*, 8(6), 1185-1191.
- Xie, X. G., Wang, Y., Han, J. A., Yan, Y. S. (2011). Extraction mechanism of sulfamethoxazole in water samples using aqueous two-phase systems of poly(propylene glycol) and salt. *Analytica Chimica Acta*, 687(1), 61-66.

**CAPÍTULO 3 – Estudo da remoção de
fármacos de água bruta empregando etapas do
tratamento de água**

1. INTRODUÇÃO

Como já citado no Capítulo 1, muitas pesquisas mostram que o tratamento de água convencional, utilizado pela maioria das estações de tratamento de água (ETAs) brasileiras, não são capazes de remover completamente a maioria dos CEs das águas.

Esses trabalhos, geralmente, apresentam os valores de porcentagem de remoção dos contaminantes fortificados em água bruta para cada etapa simulada do tratamento (Westerhoff *et al.*, 2005; Huerta-Fontela *et al.*, 2011; Mohan *et al.*, 2021; Benotti *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2020; Stackelberg *et al.*, 2007; Vieno *et al.*, 2007).

1.1. REMOÇÃO DE CEs NAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ÁGUA

Paul Westerhoff e colaboradores, em 2005, simularam um processo de tratamento convencional de água fortificada com diferentes compostos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal e disruptores endócrinos. Os resultados obtidos confirmaram que o tratamento utilizado não removeu totalmente os CEs, sendo que neste estudo a coagulação e a desinfecção foram as etapas responsáveis pela maior remoção. Os compostos mais utilizados para esses fins são sulfato de alumínio ou cloreto férrico, e hipoclorito de cálcio ou sódio, respectivamente. Nesse trabalho foram removidos menos de 25% dos compostos por coagulação e cerca de 80% dos compostos foram oxidados pelo agente desinfetante. Porém, os melhores resultados de remoção ocorreram na presença de carvão ativado e ozônio, que são abordagens não tão difundidas nas ETAs convencionais como as anteriores (Westerhoff *et al.*, 2005).

Maria Huerta-Fontela e colaboradores, em 2011, estudaram a remoção de 55 fármacos, hormônios e seus metabólitos em água bruta, após a simulação das seguintes etapas: pré-cloração, coagulação (polímero de cloreto de dialildimetilamônio), filtração empregando areia, ozonização, filtração utilizando carvão ativado granular e a pós-

cloração. As etapas de oxidação, cloração e ozonização, foram as mais eficientes para a remoção dos compostos estudados, seguidos pela etapa de filtração na presença de carvão ativado para compostos de alta hidrofobicidade. Os autores consideraram que a coagulação e a filtração na presença de areia apresentaram baixa eficiência. Entretanto, após todas as etapas, os autores removeram por completo da água bruta, 50 dos compostos estudados, com exceção da fenitoína, atenolol, hidroclorotiazida, sotalol e carbamazepina (Huerta-Fontela *et al.*, 2011).

A etapa de oxidação por ozônio é relatada como uma das técnicas de maior eficiência na remoção de fármacos, sendo a oxidação das moléculas baseada na reação direta com moléculas de ozônio (O₃) ou por meio de radicais livres (OH[•]) (Huerta-Fontela *et al.*, 2011, Mohan *et al.*, 2021). Mark Benotti e colaboradores, em 2011, estudaram a ocorrência de fármacos e disruptores endócrinos em águas, baseada na etapa de oxidação, simulada com a adição de cloro ou dióxido de cloro e através do processo de ozonização. Os resultados mostraram que mais de 50% dos compostos estudados foram removidos por ambos os processos de oxidação. Contudo, os autores mostraram com destaque que apenas 4, dentre os 29 fármacos e disruptores endócrinos do grupo estudado, não foram removidos pela ozonização (Benotti *et al.*, 2009). Além disso, em 2020, Kim e colaboradores mostraram que após o estudo de remoção de substâncias perfluoroalquílicas (PFAS) e fármacos, os processos de oxidação foram responsáveis por cerca de 90% da remoção destes compostos em água (Kim *et al.*, 2020).

Paul Stackelberg e colaboradores, em 2007, avaliaram a degradação e remoção de 113 compostos orgânicos de água após a simulação de três etapas do tratamento: a coagulação com adição de cloreto férrico, desinfecção ao utilizar o hipoclorito de sódio e filtração com carvão ativado granular. Os resultados mostraram que a filtração foi a etapa que gerou maior remoção dos fármacos, cerca de 53%, seguida da etapa de desinfecção,

que foi responsável por 32% de remoção, e por último, a coagulação com resultados próximos a 15% (Stackelberg *et al.*, 2007).

Niina Vieno e colaboradores, em 2007, simularam o processo de tratamento de água em escala-piloto para a remoção de 13 fármacos de água do rio. As etapas estudadas foram: coagulação com sulfato férrico, filtração rápida, ozonização, dois estágios de filtração com carvão ativado granular e desinfecção com luz ultravioleta. Assim como na maioria dos trabalhos de remoção de fármacos já relatados na literatura, as etapas de coagulação e filtração rápida não foram eficientes ($\%R < 15\%$), sendo a etapa de ozonização a mais eficiente para a remoção destes fármacos. Além disso, os autores destacaram a permanência do fármaco ciprofloxacino quase inalterada na água após a simulação destas etapas de tratamento. Eles justificaram sua baixa remoção devido à maior hidrofiliabilidade deste composto quando comparado aos demais analitos investigados (Vieno *et al.*, 2007).

Alguns fármacos, por exemplo, os da classe de medicamentos nomeada como betabloqueadores, se destacam na literatura pela permanência na água mesmo após o tratamento, são eles: propranolol, atenolol, metoprolol, entre outros. De forma análoga ao ciprofloxacino, a remoção ineficiente destes compostos é justificada principalmente pela alta hidrofiliabilidade destes compostos (Vieno *et al.*, 2007; Mohan *et al.*, 2021; Benotti *et al.*, 2009).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Estudar a remoção em água bruta dos fármacos ibuprofeno, paracetamol, ciprofloxacino, norfloxacino e amoxicilina ao aplicar as principais etapas de um tratamento de água.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aplicar as principais etapas de um tratamento de água de forma contínua (pré-oxidação, pré-alkalinização, coagulação/floculação, decantação, filtração e desinfecção) no estudo de remoção dos fármacos;
- Determinar a porcentagem de remoção (%R) dos cinco fármacos fortificados em água bruta após a simulação de cada etapa do tratamento de água;
- Investigar a influência da presença de cada fármaco nas etapas do tratamento da água.
- Avaliar a relação da natureza das moléculas estudadas com a eficiência de remoção em cada etapa simulada.

3. EXPERIMENTAL

3.1. EQUIPAMENTOS

Nos experimentos foram utilizados um pHmetro digital (Orion Star A211, Thermo Scientific) para realizar o ajuste de pH; uma balança semi-analítica (BL3200H, Shimadzu) de incerteza $\pm 0,01$ g; um equipamento *Jar Test* de seis provas (Floc Control, PoliControl) para os ensaios das etapas de coagulação, floculação e decantação; e um colorímetro para análise de cloro residual livre (AquaColor Cloro, PoliControl);

Os sinais analíticos foram obtidos a partir de um espectrofotômetro UV-Vis (Evolution Array, Thermo Scientific) utilizando uma cubeta de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico nos comprimentos de onda de absorção máxima do ibuprofeno (221nm), paracetamol (242 nm), ciprofloxacino (275 nm), norfloxacino (275 nm) e amoxicilina (230 nm), previamente determinados pela obtenção dos respectivos espectros de absorção molecular. Esses espectros foram obtidos a partir de uma varredura no intervalo de 190 – 1100 nm, evidenciando sempre que não havia interferência nas análises dos fármacos.

3.2. REAGENTES

Para simulação da etapa de pré-oxidação e desinfecção utilizou-se o hipoclorito de sódio (NaClO) produzido *in loco*, através da eletrólise de salmoura (Gerador de hipoclorito de Sódio Hidrogeron, concentração ~0,65%); o hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂) em suspensão (~30%), obtido da Miika Nacional; o coagulante policloreto de alumínio (PAC) adquirido da Bauminas; e o carvão ativado em pó, da Vermont.

Os medicamentos utilizados foram o cloridrato de ciprofloxacino (MM = 385,5 g mol⁻¹) 500 mg obtido da Geolab, o norfloxacino (MM = 319,33 g mol⁻¹) 400 mg da Pharmascience, o ibuprofeno (MM = 206,3 g mol⁻¹) 600 mg adquirido da Teuto, o paracetamol (MM = 151,16 g mol⁻¹) 750 mg, obtido da Medquímica e a amoxicilina (MM = 365,4 g mol⁻¹) 500 mg adquirida da Neoquímica.

Em todos estes experimentos foi utilizada água destilada obtida através do destilador tipo Pilsen, de rendimento igual a 10 L/hora, da empresa Lucadema.

3.3. ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA

O estudo foi desenvolvido baseado nas etapas do tratamento de água utilizadas na ETA Violeira do Serviço Autônomo de Água e Esgoto (SAAE) da cidade de Viçosa-MG.

Foram elas: pré-oxidação, pré-alkalinização, coagulação/floculação, decantação, filtração e desinfecção. Essas etapas foram implementadas neste trabalho a partir dos seguintes produtos e procedimentos: i) a pré-oxidação ocorreu com a adição de hipoclorito de sódio (NaClO); ii) a pré-alkalinização com a adição de hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂); iii) a coagulação/floculação com adição do coagulante PAC; iv) a decantação a partir do repouso da água; v) a filtração ocorreu pela passagem da água através de um filtro contendo carvão ativado; vi) e a desinfecção foi realizada com a adição de hipoclorito de sódio (NaClO) à água.

A água bruta da ETA é captada por gravidade do rio Turvo Sujo, localizado no Bairro Violeira na cidade de Viçosa-MG (coordenadas geográficas: 20°43'22,1" de latitude sul e 42°51'2,9" de longitude oeste), e aduzida para a estação de tratamento com auxílio de um sistema de bombeamento.

3.3.1. SIMULAÇÃO DAS ETAPAS DO TRATAMENTO DE ÁGUA

As amostras de água bruta foram retiradas no ponto de captação no rio Turvo Sujo com auxílio de uma bombona (aproximadamente 30 litros), antes de qualquer etapa do tratamento ser introduzida. Os principais parâmetros físico-químicos (pH, cor e turbidez) foram verificados a fim de observar as características das amostras de água coletadas.

Primeiramente, 2,00 litros da água bruta foram transferidos para cada um dos seis jarros do equipamento *Jar Test* com auxílio de uma proveta de 1,00 litro. Após essa transferência, a água contida nos jarros foi fortificada com as soluções dos fármacos recentemente preparadas na concentração de 140,00 mg L⁻¹ para os fármacos ciprofloxacino, amoxicilina e paracetamol e 80,00 mg L⁻¹ para o ibuprofeno e norfloxacino, com exceção do primeiro jarro que foi utilizado como branco dos experimentos.

Os jarros foram identificados da esquerda para a direita na seguinte ordem (Figura 3.1): jarro 1 – branco, jarro 2 – ciprofloxacino, jarro 3 – norfloxacino, jarro 4 – paracetamol, jarro 5 – ibuprofeno e jarro 6 – amoxicilina.



Figura 3.1 Imagem do equipamento *Jar Test* contendo 2,00 litros da água bruta do Rio Turvo Sujo em cada um dos seis jarros.

A cada adição das soluções dos fármacos, o conteúdo dos jarros era agitado por aproximadamente 20 segundos com auxílio de um bastão de vidro e um tempo de 3min de intervalo entre a simulação de uma etapa e outra foi cronometrado. Em seguida, duas alíquotas de cerca de 100 mL foram retiradas através dos coletores e vertidas em béqueres. As concentrações das primeiras alíquotas coletadas (etapa de fortificação) foram consideradas como as concentrações iniciais nos cálculos de %R.

As dosagens dos produtos químicos utilizadas nesses experimentos foram todas proporcionais às utilizadas no tratamento da ETA Violeira.

Por esse motivo, após a fortificação da água bruta com os fármacos estudados, a etapa de pré-oxidação foi realizada adicionando 909,0 μ L de hipoclorito de sódio em cada

um dos jarros. As amostras foram então agitadas por aproximadamente 20 segundos com auxílio de um bastão de vidro, e após 3 min a simulação da etapa seguinte foi realizada. Novamente as duas alíquotas de cerca de 100 mL foram coletadas.

A etapa seguinte, de pré-alkalinização, foi realizada adicionando 1,82 mL de uma solução diluída ($\sim 3,0 \times 10^3 \text{ mg L}^{-1}$) de Ca(OH)_2 em todos os jarros. Essas amostras foram agitadas analogamente à etapa anterior, mantidas em repouso por 3min e as duas alíquotas de 100 mL água foram coletadas para análise posterior.

A simulação do processo de coagulação, floculação e decantação foi realizada adicionando 2,10 mL de PAC nos jarros contendo ciprofloxacino, amoxicilina e paracetamol e 1,82 mL de PAC nas soluções de norfloxacino e ibuprofeno. A agitação e o tempo de contato destas etapas foram realizados empregando a programação do *Jar Test* utilizada na ETA Viroleira. Essa programação foi definida da seguinte maneira: a água foi agitada a 250 rpm por 10 s (etapa de mistura rápida), depois em 35 rpm por 10 min (etapa de coagulação), em 30 rpm por 10 min (etapa de floculação) e, posteriormente, foi mantida em repouso por 10 min (etapa de decantação). Após esse tempo de repouso as duas alíquotas de água de cerca de 100 mL foram coletadas de cada jarro e foram denominadas como água decantada.

Para simular as etapas de filtração e desinfecção mais quatro alíquotas de 100 mL de água decantada foram coletadas de cada jarro. Cada uma dessas alíquotas foi transferida para um funil de vidro, contendo um papel de filtro quantitativo com uma pequena quantidade (a ponta da espátula) de carvão ativado, como pode ser observado na Figura 3.2. Duas dessas amostras de cada jarro, denominadas como água filtrada foram separadas para posterior análise.



Figura 3.2 Imagem do simulador de um filtro contendo no funil um papel de filtro quantitativo e uma pequena quantidade de carvão ativado em pó.

Às outras duas amostras de água filtrada (100 mL) foram adicionados 50,5 μL de hipoclorito de sódio para simular a etapa de desinfecção. Essas amostras foram agitadas manualmente e, após 3 min foram realizadas as análises de cloro residual livre. Para essa análise, foram adicionadas 5 gotas de tampão fosfato à cubeta, 2 gotas do indicador (N,N-dietil-p-fenilenodiamina) e 10 mL da amostra. Em seguida, essa solução foi agitada e colocada em um colorímetro para leitura imediata.

Todas as amostras apresentadas na Figura 3.3 (duplicatas dos seis jarros após as seis etapas de tratamento) foram diluídas para análise no espectrofotômetro UV-Vis em diferentes fatores (de 0 a 8 vezes), de acordo com uma estimativa de porcentagens de remoção baseadas na literatura (Huerta-Fontela *et al.*, 2011; Stackelberg *et al.*, 2007; Vieno *et al.*, 2007) e nos espectros obtidos destes fármacos em água destilada em estudos prévios.



Figura 3.3 Imagem dos frascos de coleta contendo cerca de 100 mL das alíquotas de água retiradas a cada etapa simulada do tratamento de água.

A determinação da porcentagem de remoção (%R), por etapa simulada, dos cinco fármacos fortificados em água bruta foi realizada através de cálculos de números de mols. Esses cálculos foram realizados através das equações da reta de curvas analíticas a partir dos valores de sinais de absorbância obtidos. As curvas analíticas variaram entre 4 e 20 mg L⁻¹ para os fármacos ciprofloxacino, norfloxacino; entre 5 e 25 mg L⁻¹ para o paracetamol; e entre 15 e 75 mg L⁻¹ para os fármacos amoxicilina e ibuprofeno. O cálculo da %R para todos os fármacos a cada etapa simulada foi realizado pela Eq. 3.1:

$$\%R = \frac{(\text{n}^\circ \text{ de mols}_{\text{Etapa anterior}} - \text{n}^\circ \text{ de mols}_{\text{Etapa estudada}}) \times 100}{\text{n}^\circ \text{ de mols}_{\text{Etapa anterior}}} \quad \text{Eq. 3.1}$$

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro passo para a determinação dos fármacos avaliados foram os estudos da amostra branco a cada uma das etapas do tratamento. Juntamente às leituras de absorvância no espectrofotômetro UV-Vis das soluções fortificadas, leituras da solução branco a cada etapa do tratamento simulada também foram realizadas para garantir que o sinal observado seria proveniente dos analitos de interesse. Os espectros abaixo, Figura 3.4, apresentam os sinais encontrados da solução branco (jarro 1) após cada etapa do tratamento realizada.

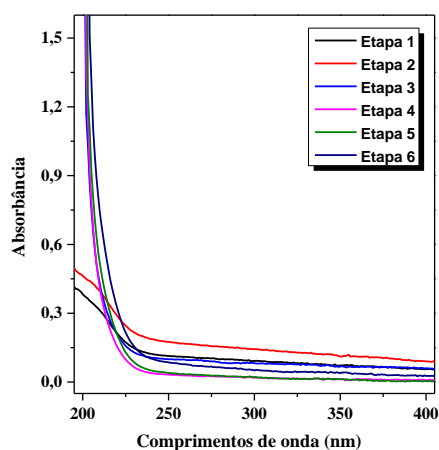


Figura 3.4 Espectro da solução branco (jarro 1) em cada etapa do tratamento de água simulada: Etapa 1 – fortificação, Etapa 2 – pré-oxidação, Etapa 3 – pré-alcalinização, Etapa 4 – coagulação, Etapa 5 – filtração e Etapa 6 – desinfecção.

Observa-se a partir da Figura 3.4 que nenhum concomitante presente na água interferiu nos comprimentos de onda de absorção máxima dos fármacos estudados.

Um primeiro experimento simulando as etapas de tratamento de água foi realizado com cada fármaco em concentração inicial de $140,00 \text{ mg L}^{-1}$ na etapa de fortificação da água. Entretanto, os medicamentos ibuprofeno e norfloxacino não solubilizaram

completamente nesta concentração. Como consequência, os resultados de %R determinados a partir do cálculo de número de mols restantes em cada etapa do tratamento, não mostraram qualquer tendência ao serem analisados. Por este motivo, um segundo experimento foi realizado com estes dois fármacos em concentração inicial igual a 80,00 mg L⁻¹. Contudo, o estudo do ibuprofeno novamente não apresentou qualquer tendência, ou seja, os cálculos de número de mols deste composto em cada etapa do tratamento simulada foram inconclusivos (Anexo 2).

De acordo com trabalhos previamente publicados na literatura, estudos de remoção do ibuprofeno em água foram realizados de forma eficiente ao se utilizar técnicas mais sensíveis e, conseqüentemente, com a possibilidade de empregar concentrações de fortificação em níveis mais baixos. Westerhoff e colaboradores, no estudo sobre a remoção de disruptores endócrinos e fármacos da água bruta, fortificaram-na com 62 compostos, incluindo o ibuprofeno, em concentrações que variaram de 10 a 250 ng L⁻¹, e realizaram a análise via LC/MS/MS e GC/MS/MS (Westerhoff *et al.*, 2005). Além disso, devido à maior hidrofobicidade do ibuprofeno ($\log K_{ow} = 2,4$), é possível que ao ajustar sua concentração inicial e, dependendo da técnica escolhida para leitura do sinal deste fármaco, o método apresente altos valores de %R, principalmente na etapa de filtração empregando carvão ativado (Vieno *et al.*, 2007).

Dessa forma, os resultados apresentados no decorrer desta seção serão os resultados obtidos após a simulação do tratamento de água para o ciprofloxacino, norfloxacino, paracetamol e amoxicilina.

Os resultados descritos e discutidos a seguir, portanto, são de dois experimentos, sendo que o denominado 1º experimento corresponde àquele no qual foi realizado o estudo com ciprofloxacino, paracetamol e amoxicilina (140,00 mg L⁻¹), e o 2º experimento corresponde aos estudos com norfloxacino (80,00 mg L⁻¹).

Os principais parâmetros da água bruta utilizada nos experimentos foram analisados (Tabela 3.1) a fim de investigar a qualidade da água e discutir sua possível influência na remoção dos fármacos.

Tabela 3.1 Principais parâmetros (cor, pH e turbidez) da água bruta utilizada nos dois experimentos.

Parâmetros	Água bruta	
	1º Experimento	2º Experimento
Cor (uC)	289	113
pH	6,98	7,06
Turbidez (uT)	27,1	5,07

Ao analisar a Tabela 3.1 é possível notar que as amostras de água utilizadas em ambos os experimentos se diferem bastante entre si ao comparar seus parâmetros de cor e turbidez. A cor da água refere-se à presença de substâncias dissolvidas na mesma, ao passo que uma turbidez elevada indica que a água possui quantidades significativas de sólidos em suspensão (Di Bernardo, Dantas e Voltan, 2017; Richter, 2009). Com isso, destaca-se que a água na qual foi realizado o experimento empregando o norfloxacino (2º experimento) é uma matriz considerada mais limpa, ou seja, com menor quantidade de impurezas. A possível influência dessa diferença na composição da água bruta na %R dos fármacos será discutida no decorrer desta seção.

As concentrações das primeiras alíquotas coletadas, na etapa de fortificação (Etapa 1), foram consideradas como as concentrações iniciais nos cálculos de %R. Os espectros dos fármacos diluídos nesta 1ª etapa do estudo, de fortificação da água bruta, estão apresentados na Figura 3.5.

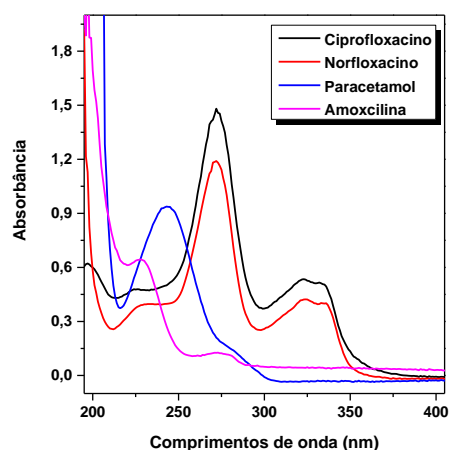


Figura 3.5 Espectro da etapa de fortificação (Etapa 1) dos fármacos em água bruta: ciprofloxacino, paracetamol e amoxicilina na concentração inicial de fortificação igual a $140,00 \text{ mg L}^{-1}$ e norfloxacinol na concentração inicial de fortificação de $80,00 \text{ mg L}^{-1}$.

Ao comparar o perfil dos espectros dos fármacos estudados em água bruta (Figura 3.5) e água deionizada (Figura 2.8), é possível concluir que não houve modificação significativa na absorção molecular destes compostos devido à natureza da água bruta.

4.1. PRÉ-OXIDAÇÃO:

Após a fortificação da água, a etapa de pré-oxidação foi realizada. O hipoclorito de sódio em água é capaz de oxidar diversas moléculas, especialmente aquelas que possuem alta densidade de elétrons, contendo grupos doadores de elétrons, como compostos fenólicos e amins primárias e secundárias (Huerta-Fontela *et al.*, 2011; Chamberlain e Adams, 2006). Essa oxidação pode ocorrer via reações de substituições ou por quebra da molécula de interesse em moléculas menores (Le-Minh *et al.*, 2010). A Figura 3.6 apresenta os resultados de %R determinados a partir de cada etapa individual e os resultados de %R globais dos fármacos estudados.

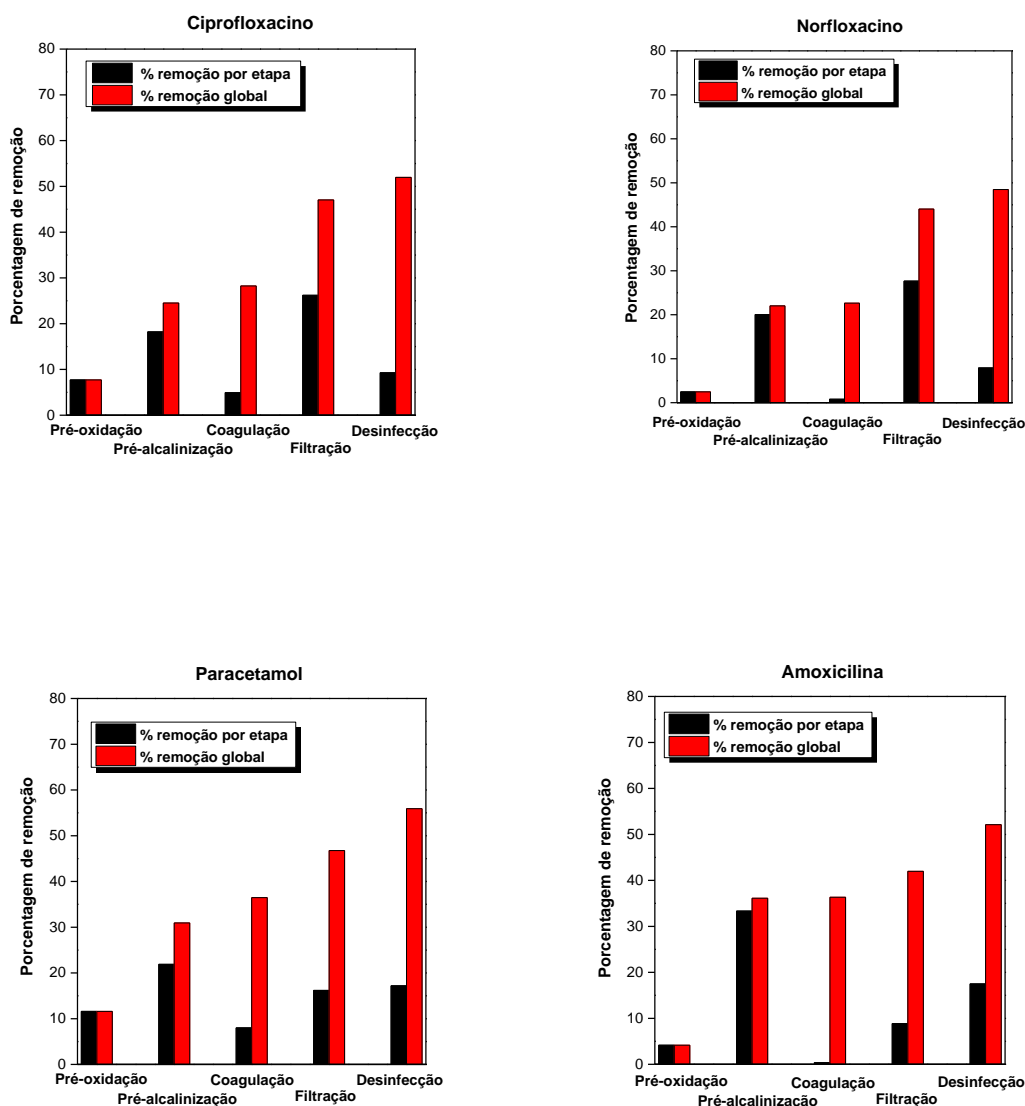


Figura 3.6 Resultados de %R por etapa e as globais dos quatro fármacos estudados ao simular cinco etapas do tratamento de água.

Ao observar os resultados da etapa de pré-oxidação na Figura 3.6, nota-se que a faixa de %R foi de 2,5% a 11,6%.

A rota de oxidação do fármaco norfloxacino sugerida por Rhuana V. Médice em 2017, em um estudo sobre a identificação de subprodutos de cloração do composto norfloxacino, mostrou que ela ocorre principalmente por meio da quebra do anel piperazina (Médice *et al.*, 2021). Assim, os valores de %R dos fármacos ciprofloxacino e norfloxacino foram mais baixos nesta etapa, comparados aos outros compostos

estudados, possivelmente devido a barreira energética necessária para quebrar o referido anel.

Dentre os resultados ainda desta etapa, o paracetamol apresentou maior valor de %R, possivelmente por se tratar de um composto fenólico e ao baixo impedimento estérico da molécula. No entanto, a amoxicilina, apesar da alta tensão molecular com um anel β -lactâmico ligado a um anel tiazolidínico, é uma molécula de maior impedimento estérico, quando comparada aos demais fármacos, o que pode desfavorecer a reação de oxidação.

4.2. PRÉ-ALCALINIZAÇÃO:

A etapa seguinte, chamada de pré-alkalinização da água, se baseia na adição de um alcalinizante em água e tem o objetivo de precipitar as impurezas presentes na água, além de otimizar a etapa seguinte, o processo de coagulação. A adição de Ca(OH)_2 resultou em valores de %R dos fármacos estudados entre 18,2% e 33,3%, como apresentado na Figura 3.6.

Dentre os compostos estudados, o ciprofloxacino e o norfloxacino, possuem dois grupos ionizáveis (pK_{a1} e pK_{a2}), o paracetamol possui um grupo ionizável (pK_{a1}) e a amoxicilina apresenta três grupos ionizáveis (pK_{a1} , pK_{a2} e pK_{a3}), como pode ser verificado em suas estruturas moleculares (Figuras 2.1 – 2.5). Dessa maneira, dependendo do valor de pH empregado, têm-se em solução espécies de fármacos catiônicas, aniônicas ou zwitterions.

O resultado de remoção dos fármacos após a adição do Ca(OH)_2 , apresentou maior eficiência para a amoxicilina e paracetamol. Possivelmente, devido ambas as moléculas possuírem valores de $\text{pK}_a > 9$, valor de pH determinado na água decantada. Assim, é possível sugerir que neste valor de pH as fluoroquinolonas estavam predominantemente desprotonadas no meio, o paracetamol com maior número de moléculas neutras e a

amoxicilina na forma aniônica, porém não totalmente desprotonada. Portanto, a remoção das fluoroquinolonas da água bruta apresentou menor eficiência possivelmente por elas terem permanecido mais solúveis em água.

4.3. COAGULAÇÃO/FLOCULAÇÃO E DECANTAÇÃO:

A terceira etapa do tratamento simulada neste trabalho foram os processos de coagulação/floculação e decantação. Ao observar, ainda na Figura 3.6, os valores de %R desta etapa variaram entre 0,35% e 8,0%, sendo esses os menores valores de remoção determinados para os quatro fármacos estudados. Essa baixa remoção dos fármacos, no geral, é bastante relatada na literatura, onde é mencionado que a coagulação remove com maior eficiência moléculas hidrofóbicas, com $\log K_{ow} > 5$, e/ou moléculas de maior massa molecular (Stackelberg *et al.*, 2007; Snyder *et al.*, 2003).

Além disso, após a etapa de decantação da água, constatou-se que a água contida nos jarros 2 e 3, dos fármacos ciprofloxacino e norfloxacino, não apresentou o mesmo grau de floculação dos demais ensaios. Em virtude disso, a água decantada destes dois jarros continuou apresentando alta cor e turbidez, como pode ser observado na Figura 3.7.

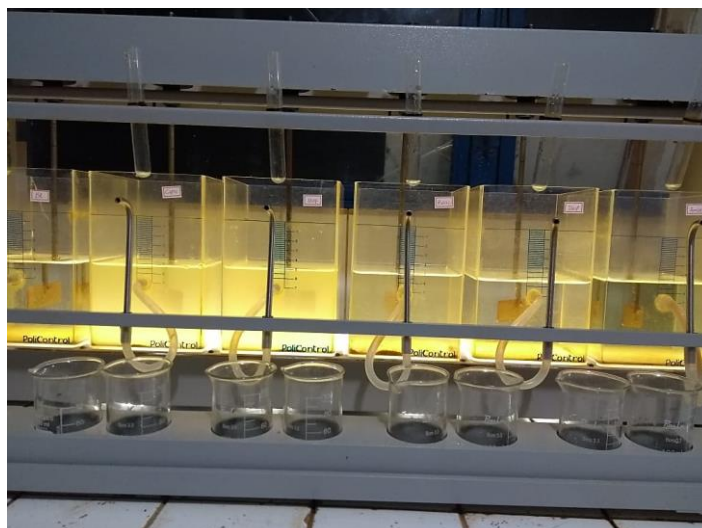


Figura 3.7 Imagem do equipamento de *Jar Test* após a etapa de decantação da água.

A coloração da água dos jarros 2 e 3, mesmo após todas as etapas de tratamento, foi superior ao VMP pela Portaria (15,0 uC) e o valor de turbidez, apesar de ter sido abaixo do VMP (5,0 uT), foi consideravelmente maior que nos demais jarros. Portanto, a presença das fluoroquinolonas sob estas condições estudadas em água, alteraram e impossibilitaram o tratamento satisfatório da água sob as condições estudadas.

4.4. FILTRAÇÃO:

Posteriormente, os cálculos de %R foram realizados na etapa de filtração da água ao transferi-la por um funil contendo papel de filtro com carvão ativado em pó. Para essa etapa os resultados variaram entre 8,8% e 27,7%. A literatura relata que moléculas com altos valores de $\log K_{ow}$ ($\log K_{ow} > 4$) apresentam maior adsorção ao carvão ativado (Snyder *et al.*, 2003; Snyder *et al.*, 2007).

Contudo, essa relação não foi diretamente observada nos resultados do presente trabalho, possivelmente devido aos quatro compostos possuírem valores de $\log K_{ow} < 1,0$ e valores relativamente próximos. Além disso, a quantidade de carvão ativado utilizada

na etapa de filtração pode ter sido um fator de influência nos diferentes valores de %R, pois não foi possível pesá-lo com exatidão. Apesar dessas observações, os resultados encontrados foram compatíveis àqueles previamente relatados na literatura (Huerta-Fontela *et al.*, 2011; Stackelberg *et al.*, 2007; Vieno *et al.*, 2007; Mohan *et al.*, 2021), já que esta etapa também foi de grande eficiência na remoção dos fármacos estudados.

A Figura 3.8 apresenta a etapa de filtração empregada nos experimentos para simular o processo que ocorre com um dos componentes dos filtros presentes nas ETAs.



Figura 3.8 Imagem do processo de filtração utilizado durante a simulação do tratamento de água.

4.5. DESINFECÇÃO:

A desinfecção foi realizada nos frascos de 100,0 mL utilizando uma dosagem de hipoclorito de sódio proporcional à usada na etapa pré-oxidação simulada, no início do tratamento. Assim, foi possível realizar uma comparação entre a etapa de pré-oxidação e a desinfecção. Os resultados de %R na etapa de desinfecção variaram entre 7,9% e 17,5% (Figura 3.6).

Esse resultado mostra que a remoção dos fármacos na etapa de desinfecção foi maior para os quatro fármacos estudados quando comparada à remoção obtida na etapa de pré-oxidação. Essa tendência pode ser justificada pela menor quantidade de compostos orgânicos presentes nesta etapa final do tratamento, de desinfecção. Assim, a ação do oxidante pode ser mais efetiva nos compostos de interesse, sob estas condições (Huerta-Fontela *et al.*, 2011).

A análise de cloro residual livre (CRL) é realizada na água tratada a fim de verificar a presença deste oxidante e garantir que haja uma concentração residual satisfatória. Esse excesso de oxidante adicionado permite que não haja proliferação de microrganismos na água ao longo do sistema de distribuição. De acordo com a exigência da legislação brasileira, o parâmetro CRL deve gerar um resultado na água tratada de 0,2 - 5,0 mg L⁻¹ de cloro (Ministério da Saúde, 2021). A Tabela 3.2 apresenta os resultados obtidos das análises de CRL nas amostras de água após a etapa de desinfecção.

Tabela 3.2 Resultados de CRL nas amostras de água contendo os fármacos estudados após a etapa de desinfecção.

Soluções	CRL	
	1º Experimento	2º Experimento
Branco	1,60	-
Ciprofloxacino	1,00	-
Paracetamol	0,61	-
Amoxicilina	0,25	-
Branco	-	0,86
Norfloxacino	-	0,40

A partir da Tabela 3.2 é possível observar que os valores de CRL para os ensaios branco são sempre superiores aos teores nas demais amostras contendo os fármacos. Este fato confirma que o cloro, ainda na última etapa, promove uma reação de oxidação com

os fármacos presentes no meio e é consumido. Ainda na Tabela 3.2, observa-se o baixo valor de CRL na amostra contendo o fármaco amoxicilina. Junto a este valor, soma-se o fato de que a água contendo esse composto apresentou uma coloração verde claro já na etapa de coagulação. Além disso, como pode ser verificado na tabela acima a dosagem aplicada na etapa de desinfecção foi satisfatória para garantir a concentração mínima de cloro exigida pela Portaria na água tratada para todas as amostras estudadas.

A Tabela 3.3 mostra resumidamente que dentre todas as etapas de tratamento simuladas, a etapa de coagulação foi a que proporcionou a menor remoção de todos os fármacos estudados. Já as etapas que mais se destacaram em relação à capacidade de remoção dos fármacos foram a pré-alkalinização e a filtração empregando o carvão ativado.

Tabela 3.3 Resultados de %R por etapa dos quatro fármacos estudados ao simular cinco etapas do tratamento de água.

Porcentagens de Remoção (%)				
	PARACETAMOL	CIPROFLOXACINO	NORFLOXACINO	AMOXICILINA
Pré-oxidação	11,60	7,71	2,45	4,15
Pré-alkalinização	21,88	18,21	20,05	33,34
Coagulação/ floculação/ decantação	8,00	4,93	0,79	0,35
Filtração	16,19	26,20	27,66	8,86
Desinfecção	17,20	9,29	7,92	17,49

Valores de %R da etapa de pré-alkalinização não são apresentados nos artigos relatados na literatura sobre remoção de CEs de água bruta. Possivelmente, devido a pré-

alcalinização, na maioria das vezes, ser utilizada com o objetivo principal de otimização do processo de coagulação. Logo, avaliar os valores de %R dos fármacos para esta etapa, separadamente, foi um diferencial deste trabalho. Os demais resultados se apresentaram em conformidade com vários outros estudos de remoção de fármacos em água bruta através da simulação das etapas de tratamento de água (Westerhoff *et al.*, 2005; Huerta-Fontela *et al.*, 2011; Benotti *et. al.*, 2009; Kim *et al.*, 2020; Stackelberg *et al.*, 2007; Vieno *et al.*, 2007).

Apesar das etapas individuais terem removido os fármacos em quantidades diferentes dependendo de sua natureza, as porcentagens de remoção global, ao final de todo o tratamento, foram bastante semelhantes para os quatro fármacos (48,5% - 55,9%), como pode ser observado na Figura 3.9.

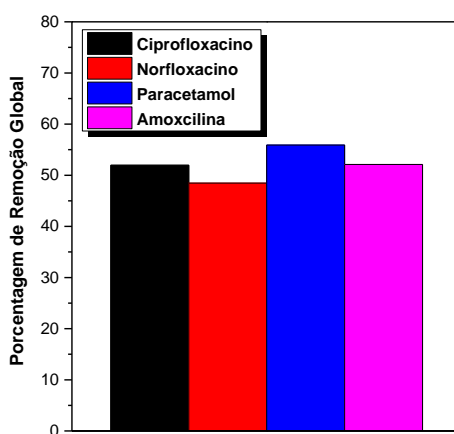


Figura 3.9 Porcentagens de remoção global dos quatro fármacos após todas as etapas de tratamento estudadas.

A semelhança na %R final dos fármacos pode ser justificada pela característica de maior hidrofiliabilidade das quatro moléculas estudadas, sendo que todas apresentam $\log K_{ow} < 1,0$, e valores relativamente próximos. Um estudo posterior, avaliando diferentes

dosagens dos produtos químicos utilizados durante a simulação do tratamento e diferentes tempos de contato, por exemplo, pode revelar uma proporcionalidade entre os valores de %R e estas variáveis.

Além disso, destaca-se que fatores como as características das águas utilizadas em ambos os experimentos e as diferentes concentrações de fortificação não interferiram na remoção final desses fármacos, considerando que a %R global do norfloxacino não apresentou nenhum tipo de discrepância, quando comparada aos demais fármacos.

5. CONCLUSÃO

As etapas do tratamento de água aplicadas conforme utilizadas na ETA Violeira do SAAE de Viçosa-MG foram adequadas ao estudo de porcentagem de remoção dos quatro fármacos de interesse, sendo que a etapa de coagulação apresentou menor eficiência na remoção dos fármacos em água bruta fortificada, e as etapas de filtração e pré-alkalinização foram as mais eficientes.

De maneira geral, os estudos sobre remoção de fármacos e contaminantes emergentes, relatados na literatura, não mostram os resultados após a adição de alcalinizante na água bruta. Entretanto, os valores de %R obtidos nesta etapa, entre 18,2% e 33,3%, indicam que estudos onde a pré-alkalinização é empregada com o objetivo de remoção de fármacos devem ser aprofundados. Sendo assim, o trabalho proposto destaca-se com a inclusão desta etapa na simulação do tratamento de água para a remoção de fármacos.

Apesar da variação entre os valores de remoção de cada analito obtidos nas etapas individuais, a porcentagem de remoção global, ao final do tratamento, foi bastante semelhante, com valores de %R próximos a 50%. Essa proximidade dos resultados pode

estar relacionada à semelhança de hidrofiliçidade dos fármacos estudados, haja vista que todos possuem $\log K_{ow} < 1,0$.

Além disso, a presença das fluoroquinolonas, ciprofloxacino e norfloxacino, alteraram o desempenho do processo de tratamento da água, diminuindo a eficiência das etapas de coagulação/floculação, e gerando uma água com características de coloração e turbidez fora dos padrões estabelecidos. Portanto, além do tratamento aplicado ter confirmado a incompleta remoção dos fármacos de interesse da água bruta, a presença de dois destes fármacos, sob as condições estudadas, prejudicou o processo de clarificação da água.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benotti, M.J., Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Holady, J.C., Stanford, B.D., Snyder, S.A. (2009). Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in US Drinking Water. *Environmental Science & Technology*, 43, 597-603.
- Chamberlain, E., Adams, C. (2006). Oxidation of sulfonamides, macrolides, and carbadox with free chlorine and monochloramine. *Water Research*, 40, 2517-2526.
- Di Bernardo, L., Dantas, A.D.B., Voltan, P.E.N. (2017). *Métodos e Técnicas de Tratamento de Água*, 3ª ed., 1246p.
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F. (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment, *Water Research*, 45, 1432-1442.
- Kim, K.Y., Ekpe, O.D., Lee, H-J., Oh, J-E. (2020). Perfluoroalkyl substances and pharmaceuticals removal in full-scale drinking water treatment plants. *Journal of Hazardous Materials*, 400, 123235.
- Le-Minh, N., Khan, S.J., Drewes, J.E., Stuetz, R.M. (2010). Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Water research*, 44, 4295–323.
- Médice, R.V., Afonso, R.J.C.F., Almeida, M.L.B., de Alquino, S.F., Libânio, M. (2021). Preliminary assessment of antimicrobial activity and acute toxicity of norfloxacin chlorination by-product mixture. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 3828–3836.
- Mohan, H., Rajput, S.S., Jadhav, E.B., Sankhla, M.S., Sonone, S.S., Jadhav, S., Kumar, R. (2021). Ecotoxicity, Occurrence, and Removal of Pharmaceuticals and Illicit Drugs from Aquatic Systems. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11, 12530 -12546.

- Richter, C.A. (2009). *Água: Métodos e Tecnologia de Tratamento*. São Paulo: Editora Blucher, 1ª ed., 340p.
- Snyder, S. A.; Adham, S.; Redding, A. M.; Cannon, F. S.; DeCarolis, J.; Oppenheimer, J.; Wert, E. C.; Yoon, Y. (2007). Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*, 202, 156.
- Snyder, S.A., Westerhoff, P. Yoon, Y., Sedlak, D.L. (2003). Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: Implications for the water industry. *Environmental Engineering Science*, 20, 449.
- Stackelberg, P.E., Gibs, J., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Lippincott, R.L. (2007). Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of the Total Environment*, 377, 255-272.
- Vieno, N.M., Harkki, H., Tuhkanen, T., Kronberg, L. (2007). Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination a pilot-scale drinking water treatment plant. *Environmental Science & Technology*, 41, 5077-5084.
- Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., Wert, E. (2005). Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science & Technology*, 39(17), 6649-6663.

APÊNDICE

- **Capítulo 2:**

Espectros dos fármacos nas três amostras estudadas:

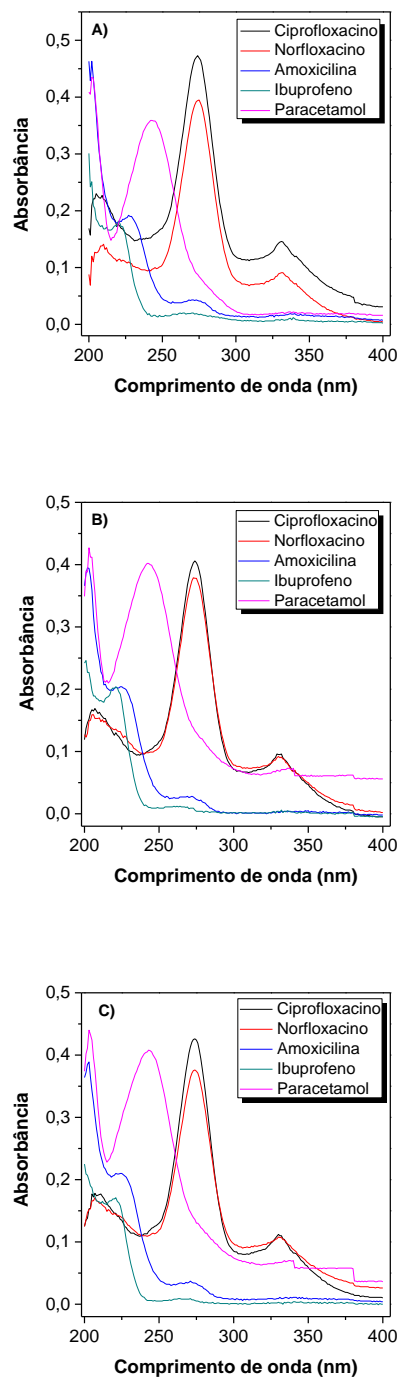


Figura A1. Espectros referentes aos sinais (FS diluída) dos fármacos nas três amostras reais de águas estudadas: A) água de torneira; B) água de lagoa; C) água filtrada de ETA.

- **Capítulo 3:**

Resultados do Ibuprofeno

Experimento 1: concentração inicial de fortificação de 140 mg L⁻¹.

Número de mols do ibuprofeno						
Replicatas	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5	ETAPA 6
1	0,00132	0,00208	0,00410	0,00396	0,00422	0,00338
2	0,00130	0,00195	0,00395	0,00413	0,00479	0,00344
Média	0,00131	0,002015	0,004025	0,004045	0,004505	0,00341
Desvio	1,41x10 ⁻⁵	9,19x10 ⁻⁵	1,06x10 ⁻⁴	1,20x10 ⁻⁴	4,03x10 ⁻⁴	4,24x10 ⁻⁵
Variância	2,00x10 ⁻¹⁰	8,45x10 ⁻⁹	1,13x10 ⁻⁸	1,45x10 ⁻⁸	1,62x10 ⁻⁷	1,80x10 ⁻⁹
Média global	0,00322					
Q_{médio}	3,25x10 ⁻⁶					
Q_{erro}	3,31x10 ⁻⁸					
F_{cal}	98,08					
F_{tab, 5%}	4,39					

Experimento 2: concentração inicial de fortificação de 80 mg L⁻¹.

Número de mols do ibuprofeno						
Replicatas	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5	ETAPA 6
1	0,00176	0,00218	0,00150	0,00129	0,00103	0,00137
2	0,00148	0,00203	0,00145	0,00132	0,00120	0,00133
Média	0,00162	0,00211	0,00148	0,00131	0,00112	0,00135
Desvio	1,97x10 ⁻⁴	1,05x10 ⁻⁴	3,19x10 ⁻⁵	2,36x10 ⁻⁵	1,21x10 ⁻⁴	2,97x10 ⁻⁵
Variância	3,89x10 ⁻⁸	1,10x10 ⁻⁸	1,02x10 ⁻⁹	5,55x10 ⁻¹⁰	1,47x10 ⁻⁸	8,81x10 ⁻¹⁰
Média global	0,0015					
Q_{médio}	2,36x10 ⁻⁷					
Q_{erro}	1,12x10 ⁻⁸					
F_{cal}	21,11					
F_{tab, 5%}	4,39					

Os valores de número de mols do ibuprofeno sofreram pequenas variações durante o tratamento, entretanto, a partir do cálculo do teste F, conclui-se que são valores estatisticamente diferentes.

- Participações em eventos:



Foz do Iguaçu, 21 a 24 de maio de 2018


ATESTADO

Atestamos que ROBERTA CONDÉ DE ASSIS

Participou da 41ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

Foz do Iguaçu, 24 de maio de 2018.


Aldo J. G. Zarbin
Presidente da SBQ


Rossimiriam P. de Freitas
Secretária Geral da SBQ

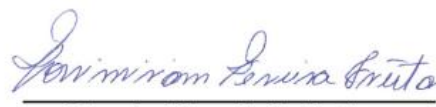


Foz do Iguaçu, 21 a 24 de maio de 2018

Atestamos que o trabalho "Study of the partition of emerging contaminants employing aqueous two-phase systems as extraction technique", autoria de Assis, R. C.; Orlando, R. M.; Mageste, A. B.; Lemos, L. R.; Rodrigues, G. D. foi apresentado na forma de pôster durante a 41ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

Foz do Iguaçu, 24 de maio de 2018.


Aldo J. G. Zarbin
Presidente da SBQ


Rossimiriam P. de Freitas
Secretária Geral da SBQ

- Produções resultantes da tese de doutorado:



Application of aqueous two-phase systems for the extraction of pharmaceutical compounds from water samples

Roberta C. Assis^{a,1}, Aparecida B. Mageste^b, Leandro R. de Lemos^c,
Ricardo Mathias Orlando^a, Guilherme D. Rodrigues^{a,*}

^a Universidade Federal de Minas Gerais, DQ/ICEX, Belo Horizonte 31.270-901, MG, Brazil

^b Universidade Federal de Ouro Preto, DQ/ICEB, Ouro Preto 35.450-000, MG, Brazil

^c Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, DEQUI, Diamantina 39.100-000, MG, Brazil



ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 November 2019

Received in revised form 20 December 2019

Accepted 26 December 2019

Available online 8 January 2020

Keywords:

Aqueous two-phase systems

Extraction

Emerging contaminants

Pharmaceuticals

Water samples

ABSTRACT

In this study, the proposal was to use aqueous two-phase systems (ATPS) as a sample preparation technique for the determination of five pharmaceuticals, classified as emerging contaminants (EC): ibuprofen, paracetamol, ciprofloxacin, norfloxacin and amoxicillin. The evaluation of this study was performed through the partition coefficient (K) of each pharmaceutical by varying some parameters of the system, such as the pH value of the medium, the nature of the ATPS-forming electrolyte and polymer, the tie-line length (TLL), the system temperature and the mass ratio between the top and bottom phases of the ATPS. Values of K between 9.30 and 1150 were obtained for the five pharmaceuticals during the system optimization. The ATPS also proved to be efficient as a sample preparation technique in the partition of the studied pharmaceuticals when applied to water samples, including drinking water, surface water and filtered water from a water treatment plant. The values of the partition coefficients found in these complex samples ranged from 2.49 to 74.2.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Emerging contaminants (EC) are defined as compounds used in industry, agriculture or personal care that, even in low concentrations in water, have effects on the ecosystem [1–3]. Some examples of these compounds classified as EC are pesticides, pharmaceuticals, illicit drugs, flame retardants, surfactants, hormones and caffeine [4–6].

These substances are released in water, generally by incorrect disposal, excretion or by the disposal of treated or untreated effluents into the environment. Conventional treatment in water treatment plants (WTP) can remove EC, through the stages of coagulation and disinfection of the treatment, the stages in which the largest removal of EC occurs. However, some studies have demonstrated that WTP is not always able to completely remove all contaminants during the operating time. Thus, EC can be found in low concentrations (pg, ng or $\mu\text{g L}^{-1}$) in water bodies such as lakes, rivers or even in tap water [7–9].

Studies on the effects caused by EC persistence in water have demonstrated reproductive abnormalities, effects on sperm production, bacterial resistance, morphological damage and carcinogenic effects [10–14].

Despite the already known consequences to the environment, there is still no limit value in current legislation for most of these compounds. Only some pesticides are already at maximum values in water for human consumption (Portaria n° 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde) and are on the list of priority substances of the European Commission [15,16].

The most commonly used techniques for EC removal from water are adsorption, solid-phase extraction (SPE) and advanced oxidation processes (AOPs) [17–21]. These techniques present well-established results for the extraction or removal of several analytes, including EC. However, they have disadvantages, such as high cost, high consumption of electricity, large volume of organic solvents and, consequently, large amounts of waste, the possibility of formation of by-products with a higher degree of toxicity and reagent storage risks [22].

Aqueous two-phase system (ATPS) is a liquid-liquid extraction technique that does not use organic solvents. It is composed mainly of water and is formed by two heterogeneous phases, generally composed of a

* Corresponding author.

E-mail address: guilhermedr@ufmg.br (G.D. Rodrigues).

¹ Laboratório de Soluções Analíticas Verdes.



Review

Application of aqueous two-phase system for selective extraction and clean-up of emerging contaminants from aqueous matrices

Roberta C. Assis^{a,1}, Aparecida B. Mageste^b, Leandro R. de Lemos^c, Ricardo M. Orlando^a,
Guilherme D. Rodrigues^{a,*,1}

^a Universidade Federal de Minas Gerais, DQ/ICEX, Belo Horizonte, MG, 31.270-901, Brazil

^b Universidade Federal de Ouro Preto, DQU/ICEB, Ouro Preto, MG, 35.450-000, Brazil

^c Universidade Federal Dos Vales Do Jequitinhonha e Mucuri, DEQU, Diamantina, MG, 39.100-000, Brazil



ARTICLE INFO

Keywords:

Aqueous two-phase system
Emerging contaminants
Extraction
Partitioning
Sample preparation
Aqueous samples

ABSTRACT

This review approaches how aqueous two-phase systems (ATPS), in their various compositions (e.g., polymer + salt, copolymer + salt, ionic liquid + salt, acetonitrile + salt), can be efficiently used for extraction, pre-concentration, and clean-up of analytes in aqueous samples to determine the compounds classified as emerging contaminants (ECs). In the literature, there are some studies using ATPS applied to ECs, like pesticides, pharmaceuticals, illicit drugs, personal care products, alkaloids, and hormones, even when in trace concentrations. The ATPS is an alternative to the conventional liquid-liquid extraction technique. However, it is predominantly composed of water and do not generally use organic solvents and, therefore, is based on the principles of green chemistry. An ATPS approach has a unique advantage because it can extract neutral, anionic, cationic, polar, and nonpolar compounds, even when present simultaneously in the same sample. This review covers how this simple and low environmental impact technique has been employed for the analysis of different classes of emerging contaminants.

1. Emerging contaminants: definitions and persistence in the environment

The compounds used in different anthropic activities (industries, agriculture, or personal care) that cause harmful effects to the ecosystem, and not yet defined, are called emerging contaminants (ECs) [1]. These substances are not necessarily substances that have recently emerged. ECs can be compounds that were discovered or synthesized a long time ago, but whose effects have been recently discovered, such as bacterial resistance [2].

The United States Environmental Protection Agency (USEPA) defines emerging contaminants as pollutants present in frequencies and levels of concern in water, which can cause adverse effects on people's health. Because of these characteristics, ECs can be candidates for future legislation to regulate and monitor their use [3].

Some pesticides, such as dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT - C₁₄H₉Cl₅), are examples of ECs known for many years. One of the consequences of the Second World War was the use of pesticides as chemical

weapons before they had been used in agriculture [4]. Currently, the expansion of industrialization, together with the increase in consumption and use of several products, has caused a significant increase in the list of compounds classified as ECs, especially those industrially synthesized [5].

Some examples of compound classes referred to as emerging contaminants are pesticides (diquat, atrazine, and aldrin), personal care products (triclosan, bisphenol A, and ethyl paraben), pharmaceuticals (ibuprofen, amoxicillin, and diclofenac), illicit drugs (amphetamine, cocaine, and 3,4-methylenedioxy-methamphetamine), surfactants (nonylphenol, octyl phenol, and sodium alkylbenzene sulfonate), flame retardants (polybrominated diphenyl ethers, hexabromocyclododecane, and tetrabromobisphenol A), hormones (progesterone, testosterone, and 17 β -estradiol), caffeine, and food additives (triethyl citrate, 3-tert-butyl-4-hydroxy anisole, and menthol), among others [1,6,7].

Although ECs are found in several environmental matrices at concentration levels in the order of μg , ng , or even pg L^{-1} , their toxic or harmful potential for both humans and ecosystems can be very

* Corresponding author.

E-mail addresses: guilhermedr@ufmg.br, guilherme.ufmg@yahoo.com.br (G.D. Rodrigues).

¹ Laboratório de Soluções Analíticas Verdes.

<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121697>

Received 2 July 2020; Received in revised form 17 September 2020; Accepted 19 September 2020

Available online 25 September 2020

0039-9140/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

- Produções resultantes de outros projetos:



Selective recovery of zinc from mining sulfuric liquor employing aqueous two-phase systems

Daniela da Silveira Leite^a, Roberta Condé de Assis^a, Junielly Tomaz Domingues^a,
Pablo Luis Gutierrez Carvalho^a, Mateus Carvalho Monteiro de Castro^b,
Gustavo Henrique da Cruz^a, Izabella Cristina Gonçalves Silva^a, Guilherme Dias Rodrigues^{a,*}

^a Laboratório de Soluções Analíticas Verdes (LaSAV), Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas (ICEX), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901, Brazil
^b ATPX – Soluções em hidrometalurgia Ltda, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Zinc
Magnesium
Recovery
Aqueous two-phase systems
Mining liquor
Separation

ABSTRACT

Zinc recovery is extremely important due to the chemical and physical properties of this metal. Liquid-liquid extraction technique allows the selective recovery of zinc, leading to a high purity product. For the first time, a concentrated mining sulfuric liquor as a stock solution for in situ preparation of an Aqueous Two-Phase System (ATPS) in a hydrometallurgical process. This liquor is an overly complex solution with a high content of metal ions, especially Zn^{2+} and Mg^{2+} . ATPS technique has already shown good results when compared to traditional solvent extraction techniques and can be considered a greener technique. The proposed method was optimized to obtain selective Zn^{2+} extraction by studying the parameters: the nature of the ATPS-forming polymer and their concentration in the stock solution; the effect of the salt added to the system; the concentration of extractant agent and the mass ratio between both phases. The optimized methodology made it possible to extract $(91.5 \pm 0.1)\%$ of Zn^{2+} and $(18.2 \pm 0.1)\%$ of Mg^{2+} from the liquor in three extraction steps. In the stripping step which used NaOH as the precipitating agent, about 65 % of Zn^{2+} was selectively recovered at pH = 6.00 and at pH = 9.00 the recovery of Zn^{2+} was close to 90 %. Furthermore, for the first time it was proven that the polymer and the extracting agent (following the stripping step) are reusable components of the ATPS. A high extraction efficiency ($\%E_{Zn} = 45\%$) was achieved in one extraction step using the recycled extraction phase without any adjustment.

1. Introduction

Zinc is essential as a micronutrient for human health and is the fourth most used metal in the world, standing behind iron, aluminum, and copper. It can also be recycled without losing its physicochemical properties. Around 60 % of the produced zinc is used in galvanizing processes as a sacrificial metal. The estimated world zinc consumption is 16 million tons per year, in which 12 million tons come from primary sources and 4 million from recycled sources [1]. According to the London metal exchange website, the commercial value of this metal is US\$ 2585 per ton [2].

There are a variety of metallurgical processes that can be employed for the recovery of zinc, mainly pyrometallurgical [3,4] and hydrometallurgical methodologies [4], such as precipitation [5], ion

exchange, membrane separation [6,7] and liquid-liquid extraction [8,9]. Among these processes, solvent extraction (SX) is a strategical hydrometallurgical separation process used on a commercial scale, due to the growing demand for high-purity metals [10], the strict environmental regulations, the demand of lower production costs and the decreased production in high-quality ore reserves.

The process of obtaining zinc through hydrometallurgical routes consists of leaching the metal from primary or secondary sources [11, 12], followed by a precipitation treatment [5,13]. In the solvent extraction stage, the liquor is held in contact with an organic solvent and an extracting agent for the selective recovery of zinc [14,15]. Then, the extracting phase is subjected to the stripping step to allow recovery of the metal in its free form for later electrodeposition [15,16].

Most SX methodologies use organic solvents such as kerosene [17,

* Corresponding author.

E-mail address: guilhermedr@ufmg.br (G.D. Rodrigues).

<https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102138>

Received 1 March 2021; Received in revised form 5 May 2021; Accepted 8 May 2021

Available online 18 May 2021

2214-7144/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

- **Projeto do doutorado:**

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
Instituto de Ciências Exatas – ICEX
Departamento de Química

PROJETO DE PESQUISA PARA TESE DE
DOUTORADO

**APLICAÇÃO DE SISTEMAS AQUOSOS BIFÁSICOS COMO TÉCNICA DE
EXTRAÇÃO AMBIENTALMENTE SEGURA NO PREPARO DE AMOSTRAS
PARA DETERMINAÇÃO DE CONTAMINANTES EMERGENTES**

Área de Concentração: Química Analítica

Linha de Pesquisa: Química Ambiental

Doutoranda: Roberta Condé de Assis

Orientador: Guilherme Dias Rodrigues

Belo Horizonte - MG

Julho de 2017

**APLICAÇÃO DE SISTEMAS AQUOSOS BIFÁSICOS COMO TÉCNICA DE
EXTRAÇÃO AMBIENTALMENTE SEGURA NO PREPARO DE AMOSTRAS
PARA DETERMINAÇÃO DE CONTAMINANTES EMERGENTES**

Roberta Condé de Assis

(Doutoranda)

Guilherme Dias Rodrigues

(Orientador)

Belo Horizonte – MG

Julho de 2017

RESUMO

Os contaminantes emergentes (CE) como, por exemplo, algumas classes de fármacos, vêm sendo estudados recentemente devido ao grande aumento do consumo de produtos/compostos sintéticos. Apesar de esses contaminantes serem encontrados em baixas concentrações, a maioria deles permanece nas águas, mesmo após seu tratamento convencional e, ainda não há uma legislação vigente para regulamentar e estabelecer limites para a presença da maioria desses compostos no meio ambiente. Como consequência da presença dos CE relatam-se desregulações endócrinas como efeito a saúde humana, e danos ambientais. Assim, o desenvolvimento de metodologias analíticas sensíveis para quantificação dos baixos teores destes compostos no ambiente é de extrema relevância. Além disso, é desejável que estas metodologias estejam de acordo com os princípios da Química Verde. Neste contexto, a proposta deste projeto é a aplicação de uma técnica analítica ambientalmente segura de preparo de amostra no desenvolvimento de métodos para determinação de fármacos em matrizes aquosas (amoxicilina, paracetamol, ibuprofeno e diclofenaco). A técnica empregada será a extração líquido-líquido em Sistemas Aquosos Bifásicos (SAB) e os fármacos alvos são pertencentes à duas classes consideradas CE: anti-inflamatórios e antibióticos. Na otimização do método os seguintes parâmetros serão avaliados: pH do meio reacional; natureza do polímero e do eletrólito formador do SAB; o comprimento da linha de amarração (CLA) do sistema; e a razão mássica entre as fases do SAB. Posteriormente, o método de extração será validado seguindo as principais figuras de mérito: seletividade, linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), exatidão e precisão, e aplicado em amostras reais.

1. DESCRIÇÃO E JUSTIFICATIVA

A ampla utilização de produtos sintéticos nas indústrias, na agricultura e como uso pessoal, causou uma recente e grande preocupação a respeito da persistência desses compostos no ambiente (Stuart et al., 2012). Os chamados contaminantes emergentes (CE) começaram a ser estudados a partir da década de 90, quando os pesquisadores perceberam que eles estavam presentes nas águas fluviais e até mesmo na água potável, devido ao derramamento de efluentes e esgotos não tratados e, principalmente, devido ao tratamento tradicional da água que não é totalmente eficiente na remoção da maioria dos CE. Isso acontece porque os CE são encontrados em baixíssimas concentrações (entre ng e $\mu\text{g L}^{-1}$) nestas matrizes (Petrovic et al., 2003).

Atualmente, existe uma série de contaminantes emergentes já reconhecidos e relatados na literatura, como por exemplo: fármacos (antibióticos, anti-inflamatórios, antidepressivos, anticonvulsivos e analgésicos); produtos de cuidados pessoais (protetores solar, conservantes e antissépticos); pesticidas (diquat, imidaclopride e glifosato); hormônios ($17\ \beta$ -estradiol, $17\ \alpha$ -etinilestradiol, etc); drogas ilícitas (alucinógenos e estimulantes); retardadores de chama (éteres difenílicos polibromados e hexabromociclododecano); surfactantes (nonilfenóis polietoxilados e alquilfenol); e etc (Diaz-Cruz et al., 2009; Petrie et al., 2015).

Dentre as classes de fármacos, os antibióticos e anti-inflamatórios são classes que possuem a maioria dos compostos presentes em uma alta concentração final de acordo com a literatura, por serem produtos bastante consumidos pela população, inclusive de forma indiscriminada. Dentro deste grupo, compostos como: amoxicilina, ibuprofeno, paracetamol e diclofenaco se destacam por estarem entre os mais consumidos e, conseqüentemente, geram grande preocupação em relação à presença no meio ambiente (Petrie et al., 2015).

Mesmo em baixas concentrações alguns CE causam efeitos à saúde humana e animal, sendo responsáveis por desregulações endócrinas, atuando no funcionamento do sistema endócrino podendo alterar o crescimento e o sistema reprodutivo dos seres (Bila and Dezotti, 2007). Além disso, alguns CE podem ser cancerígenos, como o benzeno e o 1-4-dioxano (Schriks et al., 2010).

Devido a esses efeitos e consequências, compreende-se a importância de se estudar e monitorar rotineiramente os CE. Além de ser prejudicial, a maioria desses contaminantes não possuem valores máximos permitidos (VMP) estabelecidos nas legislações e, portanto o descarte desses compostos é realizado ainda de maneira inconsciente (Schriks et al., 2010).

A grande maioria dos estudos sobre métodos analíticos de extração, pré-concentração e determinação de CE utiliza a técnica de extração em fase sólida (SPE) para esse propósito, sendo esses compostos analisados via HPLC/MS ou GC/MS (Archer et al., 2017; Kasprzyk-Hordern et al., 2008; Rodil et al., 2012). As desvantagens desta técnica de extração são o uso de solventes orgânicos e suas toxicidades (metanol e acetonitrila), e o custo dos materiais (cartuchos e manifolds, por exemplo). Outras pesquisas se baseiam na remoção desses compostos a partir, principalmente, de filtrações por membrana, carvão ativado e processos oxidativos avançados (POA), utilizando ozônio, radiação UV, H₂O₂ e TiO₂. Porém estes processos supracitados apresentam alto custo, sobretudo, o maior consumo de energia (Ibanez et al., 2013; Sichel et al., 2011).

Como alternativa as técnicas de extração convencionais, o Sistema Aquoso Bifásico (SAB) é considerado uma técnica verde, já que é um sistema formado majoritariamente por água e, seus outros componentes são biodegradáveis, pouco tóxicos e não inflamáveis (Rodrigues et al., 2009). Além disso, o SAB possui várias vantagens, como: baixa tensão interfacial, o que beneficia o processo de difusão de compostos através da interface; possibilidade de aplicação em larga escala; capacidade de extrair tanto espécies carregadas quanto neutras; e baixo custo (de Andrade et al., 2011).

Os SABs são formados a partir da mistura de soluções aquosas de dois polímeros distintos (Zaslavsky, 1995), um polímero e um eletrólito (Martins et al., 2008), ou dois tipos de eletrólito (da Silva et al., 2009) fisicamente incompatíveis. O processo de separação de fases resulta, ao utilizar um polímero e um eletrólito, por exemplo, em um sistema heterogêneo composto por duas fases imiscíveis, sendo normalmente a fase superior (FS) rica em polímero, e a fase inferior (FI) rica em eletrólito (de Alvarenga et al., 2015).

Esse sistema vem sendo empregado na partição e pré-concentração de vários compostos estratégicos, como: proteínas (Azevedo et al., 2009), DNA (Ribeiro et al., 2002), nanopartículas (Long and Keating, 2006), corantes (Visser et al., 2000) e metais (Rodrigues et al., 2008).

2. OBJETIVOS

O escopo desse projeto de pesquisa se baseia no estudo de extração e pré-concentração de duas classes de fármacos consideradas contaminantes emergentes, os antibióticos e anti-inflamatórios, em diferentes períodos do ano e, empregando a técnica de extração dos sistemas aquosos bifásicos. Os compostos a serem trabalhados a princípio são: amoxicilina, ibuprofeno, paracetamol e diclofenaco, devidamente escolhidos pelo alto consumo e, conseqüentemente, pela maior concentração nas águas fluviais e potáveis.

Para a melhor extração desses compostos serão avaliadas as influências dos parâmetros do sistema aquoso bifásico e, então, esse método será validado seguindo as principais figuras de mérito.

3. METODOLOGIA

O estudo se concentrará inicialmente no comportamento de partição de alguns analitos das classes de antibiótico e anti-inflamatório em SAB. Esses sistemas são formados por soluções estoque concentradas de polímero e eletrólito. As concentrações dessas soluções são escolhidas através de um CLA já determinado, e esse é obtido através dos diagramas de fases encontrados na literatura (Martins et al., 2008; Martins et al., 2009; Rodrigues et al., 2009). O pH da água deionizada, solvente dessas soluções estoque, é ajustado utilizando ácido ou base para garantir a homogeneidade dessas soluções e observar a influência dessa variável na extração dos analitos.

O SAB é então preparado ao se misturar massas adequadas (de acordo com as composições estabelecidas no diagrama de fases) das soluções estoque de polímero (fase superior) e da solução estoque de eletrólito (fase inferior), após a adição do analito, em tubos de centrífuga. Os sistemas são agitados manualmente, centrifugados e, posteriormente, mantidos em banho termostático para atingirem o equilíbrio termodinâmico.

Alíquotas das fases superior e inferior são recolhidas e adequadamente diluídas para quantificação do analito juntamente com uma curva de calibração adequada. A determinação das concentrações dos compostos estudados será realizada, a princípio, via

Espectrometria de emissão molecular por fluorescência e/ou Espectrometria de absorção molecular no Ultravioleta/Visível (UV-Vis) e, posteriormente, via Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (HPLC/MS).

A eficiência de extração dos analitos em SAB é avaliada através do estudo da porcentagem de extração (%E), apresentada na Equação 1:

$$\% E = \frac{n^{FS}}{n^{Total}} \times 100 \quad \text{Eq. 1}$$

Outro critério para avaliar a eficiência de extração dos analitos para a fase superior é através do coeficiente de partição (K), obtido pela Equação 2:

$$K = \frac{C_{FS}}{C_{FI}} \quad \text{Eq. 2}$$

Além do valor de pH da água deionizada usada como solvente das soluções estoque será estudado também a influência dos seguintes parâmetros na partição dos analitos: a natureza do eletrólito e do polímero formador do sistema; o comprimento da linha de amarração (CLA); e a razão mássica entre as fases superior e inferior do SAB.

Após a otimização das condições de extração, o método será validado avaliando os seguintes parâmetros analíticos: seletividade, linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), precisão e a exatidão.

4. RESULTADOS ESPERADOS

- Desenvolvimento de uma metodologia eficiente e dentro dos princípios da química verde para extração e pré-concentração dos analitos;
- Comparação entre a eficiência do SAB com as demais técnicas de extração comumente utilizadas (SPE);
- Extração e pré-concentração satisfatórias para determinação dos anti-inflamatórios e dos antibióticos escolhidos via Fluorescência, UV-Vis e HPLC/MS;
- Otimização das condições da técnica de análise para determinação dos analitos em estudo;

- Formação de recursos humanos, 01 pós-graduando e 01 IC, com enfoque em estudos científicos e de desenvolvimento tecnológico;
- Publicações em periódicos internacionais (2 artigos científicos);
- Apresentações de trabalhos em congressos científicos.

5. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Tabela 1. Cronograma das atividades a serem desenvolvidas em cada semestre do doutorado.

Etapas	Semestre							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Revisão da literatura	X	X	X	X	X	X	X	X
Experimentos preliminares		X						
Disciplinas da Pós-graduação	X	X	X					
Apresentação de seminário da Pós-graduação				X				
Exame de qualificação				X				
Desenvolvimento do método para extração, pré-concentração e determinação dos analitos. Estudo da influência do pH; natureza do eletrólito e do polímero; CLA; e razão entre as massas das fases.			X	X	X	X		
Validação do método							X	
Preparo de artigos, resumos, relatórios e patentes				X	X	X	X	X
Redação da tese de doutorado								X
Entrega da tese para análise pela pré-banca								X
Entrega dos exemplares de tese para banca examinadora								X
Defesa da tese de doutorado								X

6. INSTRUMENTOS

Este projeto será executado no Departamento de Química da UFMG utilizando a infraestrutura disponibilizada pelo mesmo. Além disso, os principais instrumentos institucionais do DQ-UFMG que serão utilizados é um espectrômetro de emissão molecular por fluorescência, um espectrômetro de absorção molecular no

Ultravioleta/Visível (UV-Vis) e um cromatógrafo líquido de alta eficiência acoplado a espectrometria de massas (HPLC/MS).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Archer, E., et al., 2017. The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters. *Chemosphere*. 174, 437-446.
- Azevedo, A. M., et al., 2009. Chromatography-free recovery of biopharmaceuticals through aqueous two-phase processing. *Trends in Biotechnology*. 27, 240-247.
- Bila, D. M., Dezotti, M., 2007. Endocrine disruptors in the environment: Part 1 - Effects and consequences. *Quimica Nova*. 30, 651-666.
- da Silva, L. H., et al., 2009. Surface Excess Enthalpy of PEO plus Salt plus Water and L35+Salt + Water Aqueous Two-Phase Systems. *Journal of Chemical and Engineering Data*. 54, 531-535.
- de Alvarenga, J. M., et al., 2015. Partition study of textile dye Remazol Yellow Gold RNL in aqueous two-phase systems. *Fluid Phase Equilibria*. 391, 1-8.
- de Andrade, V. M., et al., 2011. Aqueous two-phase systems of copolymer L64 plus organic salt plus water: Enthalpic L64-salt interaction and Othmer-Tobias, NRTL and UNIFAC thermodynamic modeling. *Chemical Engineering Journal*. 171, 9-15.
- Diaz-Cruz, M. S., et al., 2009. Analysis of selected emerging contaminants in sewage sludge. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*. 28, 1263-1275.
- Ibanez, M., et al., 2013. Removal of emerging contaminants in sewage water subjected to advanced oxidation with ozone. *Journal of Hazardous Materials*. 260, 389-398.
- Kasprzyk-Hordern, B., et al., 2008. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research*. 42, 3498-3518.
- Long, M. S., Keating, C. D., 2006. Nanoparticle conjugation increases protein partitioning in aqueous two-phase systems. *Analytical Chemistry*. 78, 379-386.
- Martins, J. P., et al., 2008. Liquid-liquid equilibria of an aqueous two-phase system containing poly(ethylene) glycol 1500 and sulfate salts at different temperatures. *Journal of Chemical and Engineering Data*. 53, 238-241.

- Martins, J. P., et al., 2009. Liquid-Liquid Equilibria of an Aqueous Two-Phase System Formed by a Triblock Copolymer and Sodium Salts at Different Temperatures. *Journal of Chemical and Engineering Data*. 54, 2891-2894.
- Petrie, B., et al., 2015. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research*. 72, 3-27.
- Petrovic, M., et al., 2003. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *Trends in Analytical Chemistry*. 22, 685-696.
- Ribeiro, S. C., et al., 2002. Isolation of plasmid DNA from cell lysates by aqueous two-phase systems. *Biotechnology and Bioengineering*. 78, 376-384.
- Rodil, R., et al., 2012. Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia (NW Spain). *Chemosphere*. 86, 1040-1049.
- Rodrigues, G. D., et al., 2008. Liquid-liquid extraction of metal ions without use of organic solvent. *Separation and Purification Technology*. 62, 687-693.
- Rodrigues, G. D., et al., 2009. Liquid-Liquid Phase Equilibrium of Triblock Copolymer L64, Poly(ethylene oxide-b-propylene oxide-b-ethylene oxide), with Sulfate Salts from (278.15 to 298.15) K. *Journal of Chemical and Engineering Data*. 54, 1894-1898.
- Schriks, M., et al., 2010. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Research*. 44, 461-476.
- Sichel, C., et al., 2011. Feasibility studies: UV/chlorine advanced oxidation treatment for the removal of emerging contaminants. *Water Research*. 45, 6371-6380.
- Stuart, M., et al., 2012. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of the Total Environment*. 416, 1-21.
- Visser, A. E., et al., 2000. Naphthol- and resorcinol-based azo dyes as metal ion complexants in aqueous biphasic systems. *Journal of Chromatography B*. 743, 107-114.
- Zaslavsky, B. Y., 1995. Use of the aqueous two-phase partition technique for characterization and quality control of recombinant proteins. *Aqueous Biphasic Separations: Biomolecules to Metal Ions*. 177-183.