

Trabalho de Formatura

Curso de Graduação em Engenharia Ambiental

REMOÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO EM ÁGUA VIA OXIDAÇÃO POR  
CLORO E POR OZÔNIO

Mayara Sakamoto Lopes

Prof. Dr. Rodrigo Braga Moruzzi

Rio Claro (SP)

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
Instituto de Geociências e Ciências Exatas  
Campus de Rio Claro

MAYARA SAKAMOTO LOPES

REMOÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO EM ÁGUA  
VIA OXIDAÇÃO POR CLORO E POR OZÔNIO

Trabalho de Formatura apresentado ao Instituto de Geociências e Ciências Exatas - Campus de Rio Claro, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para obtenção do grau de Engenheiro Ambiental.

*Rio Claro - SP*  
2016

628.1    Lopes, Mayara Sakamoto  
L864r        Remoção do fármaco ácido mefenâmico em água via  
              oxidação por cloro e por ozônio / Mayara Sakamoto Lopes. -  
              Rio Claro, 2016  
              74 f. : il., figs., gráfs., tabs.

              Trabalho de conclusão de curso (Engenharia Ambiental) -  
              Universidade Estadual Paulista, Instituto de Geociências e  
              Ciências Exatas de Rio Claro

              Orientador: Rodrigo Braga Moruzzi

              1. Abastecimento de água. 2. Oxidação. 3. pH. 4.  
              Cromatografia líquida. I. Título.

*MAYARA SAKAMOTO LOPES*

## REMOÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO EM ÁGUA VIA OXIDAÇÃO POR CLORO E POR OZÔNIO

Trabalho de Formatura apresentado ao Instituto de Geociências e Ciências Exatas - Câmpus de Rio Claro, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para obtenção do grau de Engenheiro Ambiental.

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Rodrigo Braga Moruzzi (orientador)

Prof. Dr. Fabiano Tomazini da Conceição

Prof. Dr. André Luiz de Oliveira.

Rio Claro, 11 de dezembro de 2015.

Assinatura do(a) aluno(a)

Assinatura do(a) orientador(a)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por ter me dado força e paciência ao longo desse caminho.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram e me apoiaram em todos os momentos, e por sempre comemorarem todas as minhas conquistas.

Ao CNPq, pelo financiamento a essa pesquisa, e pela concessão da bolsa de iniciação científica.

Ao Rodrigo, pela confiança depositada, por toda orientação, ajuda, e principalmente pelas oportunidades a mim oferecidas.

A Carol, por ter tido extrema importância na execução desse trabalho, fundamental sobretudo na parte experimental.

A Rafa, por ser responsável pelo sucesso das leituras finais e por mostrar-se disposta a colaborar nessa pesquisa.

Ao Prof. Fabiano e a Prof.<sup>a</sup> Elma, por gentilmente terem cedido seus laboratórios.

As minhas amigas de faculdade (Fernanda, Giovanna, Luna e Tatiana), por toda ajuda e anos de amizade.

Agradeço, por último, ao Victor, por estar sempre presente e por me fazer acreditar que tudo vai dar certo.

A todos vocês, meu sincero “muito obrigada”.

## RESUMO

Nesse trabalho investigou-se a remoção do Ácido Mefenâmico em água por meio de oxidação via cloro e via ozônio, sob diferentes condições de pH da amostra e dosagens de oxidantes. Além disso, a parte experimental envolveu a calibração do equipamento gerador de ozônio e do equipamento HPLC. A eficiência dos processos foi determinada pela diferença entre concentração inicial e remanescente do fármaco, por meio de leituras em equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. As amostras à concentração de 100 mg MEF/L tiveram o pH ajustado para 3, 7 e 12 e, então, foram submetidas às doses de cloro (10,3 mg/L; 14,4 mg/L; 20,6 mg/L) ou de ozônio (32,9 mg/L; 49,3 mg/L; 65,8 mg/L) durante 3 minutos. Constatou-se que a solubilidade do MEF está condicionada ao pH, sendo maior em meio alcalino, o que interfere nas análises de eficiência. O tratamento com cloro mostrou-se pouco eficaz, atingindo eficiência máxima de 19%, quando a amostra encontrava-se em meio ácido. Em contrapartida, o ozônio mostrou-se eficiente na remoção do MEF, com índices de remoção superiores a 90%, em meio neutro e em meio alcalino. Tanto no tratamento com cloro quanto no tratamento com ozônio, verificou-se que o pH da amostra, o tipo e a dose de oxidante influenciam substancialmente os índices de eficiência de remoção do fármaco.

**Palavras-chave:** Ácido Mefenâmico; cloro; ozônio.

## ABSTRACT

In this paper, the use of chlorine and ozone as oxidants was investigated to remove Mefenamic Acid from water under different pH and oxidizing dose. Besides, the experiment involved the process of calibrating the ozone generator and the HPLC. The treatment efficiency was determined by the difference between initial and residual drug concentration, making use of High-performance liquid chromatography. Samples at concentration of 100 mg MEF/L had the pH adjusted to 3, 7 and 12 and then were oxidized with chlorine (10,3 mg/L; 14,4 mg/L; 20,6 mg/L) or with ozone (32,9 mg/L; 49,3 mg/L; 65,8 mg/L) for 3 minutes. It was found that the solubility of MEF depends on pH, and it is higher in alkaline medium, which interferes in the efficiency analysis. Chlorine was not efficient; the maximum efficiency (19%) of this treatment was reached in acidic conditions. However, ozone is efficient to remove MEF (more than 90%) in neutral and alkaline medium. It was noticed that the pH of the sample, the type and dose of oxidant influence the drug removal efficiency.

**Keywords:** Mefenamic Acid; chlorine; ozone.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Possíveis rotas de contaminação das águas naturais por fármacos.....	14
Figura 2. Estrutura molecular do Ácido Mefemâmico .....	18
Figura 3. Cinética de consumo do oxidante seletivo cloro. ....	21
Figura 4. Cinética de consumo do oxidante seletivo ozônio.....	27
Figura 5. Oxidação dos fármacos neutros presentes em águas floculadas do Rio Reno durante ozonização .....	27
Figura 6. Número de substâncias orgânicas removidas por cada tratamento terciário avançado.....	28
Figura 7. Eficiência de remoção de Compostos Farmacêuticos Ativos por processos individuais de tratamento .....	29
Figura 8. Eficiência de remoção de PhACs durante filtração e ozonização.. ....	30
Figura 9. Equipamento básico de HPLC. ....	33
Figura 10. Sistema Gerador de Ozônio.....	40
Figura 11. Titulação de iodeto de potássio ozonizado .....	43
Figura 12. Produção de ozônio na coluna de ozonização.....	50
Figura 13. Curva de calibração do HPLC.....	51
Figura 14. Curva de aferição do HPLC. ....	53
Figura 15. Solubilidade do Ácido Mefenâmico em diferentes condições de pH. ....	54
Figura 16. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com cloro, em função da dose aplicada. ....	56
Figura 17. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com cloro, em função do pH das amostras.....	57
Figura 18. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com ozônio, em função da dose aplicada. ....	59
Figura 19. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com ozônio, em função do pH da amostra. ....	60

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Solubilidade do Ácido Mefenâmico em diferentes solventes. ....	18
Tabela 2. Comparação dos oxidantes cloro e ozônio sob diferentes condições.. ....	19
Tabela 3. Métodos utilizados na determinação de fármacos no ambiente aquático..	31
Tabela 4. Correlação entre tempo de oxidação, produção de ozônio, dose aplicada e volume da amostra. ....	46
Tabela 5. Produção de ozônio na coluna de ozonização. ....	49
Tabela 6. Resultados da calibração do equipamento HPLC. ....	51
Tabela 7. Resultados da aferição do equipamento HPLC. ....	52
Tabela 8. Concentrações iniciais reais após o ajuste de pH. ....	54
Tabela 9. Resultados da remoção do MEF via oxidação com cloro. ....	55
Tabela 10. Resultados da remoção do MEF via oxidação com ozônio. ....	58
Tabela A. 1. Análises espectrofotométricas da água de estudo do princípio ativo do Ácido Mefenâmico após 48h, 51h e 72h ...	71
Tabela A. 2. Média simples das análises espectrofotométricas da água de estudo do princípio ativo do Ácido Mefenâmico.....	71
Tabela B. 1. Resultados da oxidação por cloro e por ozônio.....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COD	Carbono Orgânico Dissolvido
COT	Carbono Orgânico Total
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DQO	Demanda Química de Oxigênio
ETA	Estação de Tratamento de Água
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
IBOPE	Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística
MEF	Ácido Mefenâmico
PhACs	Compostos Farmacêuticos Ativos
POA	Processos Oxidativos Avançados
SOBRAVIME	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
THM	Trihalometanos
USEPA	Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. OBJETIVOS .....	12
2.1. GERAL .....	12
2.2. ESPECÍFICOS .....	12
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
3.1. FÁRMACOS: PARÂMETROS GERAIS, ROTAS DE CONTAMINAÇÃO E EFEITOS AMBIENTAIS.....	13
3.2. ÁCIDO MEFENÂMICO.....	17
3.3. TÉCNICAS DE TRATAMENTO .....	19
3.3.1. OXIDAÇÃO POR CLORO.....	19
3.3.2. PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.....	22
3.3.2.1. OXIDAÇÃO POR OZÔNIO .....	23
3.4. TÉCNICAS DE IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO .....	30
3.4.1. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	31
4. METODOLOGIA.....	34
4.1. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DO ÁCIDO MEFENÂMICO.....	34
4.2. REMOÇÃO DO ÁCIDO MEFENÂMICO VIA OXIDAÇÃO POR CLORO.....	35
4.2.1. DETERMINAÇÃO DE CLORO ATIVO.....	35
4.2.2. DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE DE SOLUÇÃO DE HIPOCLORITO DE SÓDIO ...	37
4.2.3. DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE DE TIOSSULFATO DE SÓDIO.....	37
4.2.4. OXIDAÇÃO DO ÁCIDO MEFENÂMICO VIA CLORO .....	39
4.3. REMOÇÃO DO ÁCIDO MEFENÂMICO VIA OXIDAÇÃO POR OZÔNIO .....	40
4.3.1. CALIBRAÇÃO DO GERADOR DE OZÔNIO .....	41
4.3.2. OXIDAÇÃO DO ÁCIDO MEFENÂMICO VIA OZÔNIO.....	45
4.4. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	46
4.4.1. CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO HPLC .....	46
4.4.2. QUANTIFICAÇÃO DOS RESIDUAIS DE FÁRMACOS NAS AMOSTRAS .....	47
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	49
5.1. CALIBRAÇÃO DO GERADOR DE OZÔNIO .....	49
5.2. CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO HPLC .....	50
5.3. REMOÇÃO DO ÁCIDO MEFENÂMICO VIA OXIDAÇÃO POR CLORO E POR OZÔNIO .....	53
6. CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS .....	62
APÊNDICE A.....	71
APÊNDICE B.....	72

## 1. INTRODUÇÃO

Os compostos farmacêuticos abrangem os agentes quimioterápicos, analgésicos, anestésicos, antibióticos, antidepressivos, anti-inflamatórios, contraceptivos, hormônios, entre outros. O consumo dos fármacos, prescritos e não prescritos, tem aumentado continuamente no mundo todo, sendo que, de acordo com o Ibope Inteligência (2013), o comércio de medicamentos movimentou cerca de R\$ 70 bilhões em 2013, 12% a mais que o ano anterior.

O Ácido Mefenâmico está entre os dez anti-inflamatórios mais comercializados no Brasil (SOBRAVIME, 2008 apud BULHÕES, 2012). A sociedade estima que, em 2011, a porcentagem de vendas de produtos com base em dipirona, paracetamol, ácido acetilsalicílico e Ácido Mefenâmico foi de 30,88%, 16,33%, 11,55%, 3,09%, respectivamente (LIMA, 2014).

Conhecido comercialmente como Ponstan®, é um anti-inflamatório com atividade analgésica e antipirética, utilizado principalmente em casos de dores musculares e cólica menstrual.

A preocupação acerca do consumo excessivo de medicamentos tem relação com os resíduos presentes no meio ambiente. Esses poluentes têm sido detectados em solo e em sistemas hídricos (efluentes e águas naturais), desde a década de 90, na grandeza de  $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$ . Desde então, estudos de remediação vêm sendo conduzidos na Europa (TERNES, 1998), nos Estados Unidos (KOLPIN et al., 2002) e no Japão (NAKADA et al., 2006).

Apesar das consequências no meio ambiente ainda serem incertas, acredita-se que contribuem para o aumento da resistência de bactérias, além de oferecerem riscos à saúde humana e animal, mesmo em concentrações na ordem de  $\text{ng/L}$ . Uma das implicações da presença de compostos farmacêuticos residuais na água é a alteração do sistema reprodutivo de organismos aquáticos. Sumpter (1998), por exemplo, verificou que peixes machos expostos a estrogênios, em decorrência de lançamentos de efluentes de ETEs nos rios, sofre feminização. Outro importante impacto a ser considerado é o possível efeito toxicológico nos seres humanos, visto que águas de superfície frequentemente são utilizadas como mananciais de abastecimento.

A presença desses residuais em mananciais é indicativa de que os métodos convencionais de tratamento de água não são eficazes para a remoção de fármacos

(MÖHLE et al., 1999; TERNES e HIRSCH, 2000), pois apresentam característica recalcitrante e baixa biodegradabilidade.

Visando à completa remoção de produtos farmacêuticos em água, requer-se o desenvolvimento e aprimoramento de novas tecnologias, tais como, processos de oxidação química (cloro, dióxido de cloro, ozônio, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila, reagente Fenton, etc.), oxidação supercrítica e adsorção por carvão ativado. Snyder (2008) afirma que a eficiência de remoção dos tratamentos convencionais é de, aproximadamente, 50%, enquanto que os processos avançados são capazes de remover praticamente todos os compostos presentes na amostra.

A oxidação química é eficiente, pois, segundo Huber et al. (2005), o tratamento químico possibilita a oxidação rápida dos fármacos em compostos biodegradáveis e menos tóxicos.

Britto e Rangel (2008) afirmam que os POAs são os mais promissores para aplicação em água e solos contaminados, por promoverem a degradação total dos poluentes, e por transformarem os compostos em contaminantes menos poluentes, geralmente compostos orgânicos oxigenados e ácidos de baixo peso molecular.

Contudo, a eficiência da transformação depende da reatividade entre o oxidante e o composto a ser removido, e dos componentes da matriz (como por exemplo, matéria orgânica dissolvida), que determinam a estabilidade do oxidante, conforme apontado por Lee e Von Gunten (2010).

Diante da baixa eficiência das técnicas convencionais de tratamento de água em remover fármacos e por existirem estudos que indicam a eficiência da oxidação química e dos processos oxidativos avançados, será investigada a remoção do Ácido Mefenâmico por meio de oxidação via cloro e via ozônio.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

Investigar o desempenho do cloro e do ozônio na remoção de Ácido Mefenâmico presente em água destinada ao abastecimento público.

### **2.2. Específicos**

Construir a curva de calibração do equipamento gerador de ozônio.

Calibrar e adequar procedimentos de leitura em cromatografia líquida de alto desempenho.

Estabelecer as melhores condições de oxidação via cloro e via ozônio.

### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1. Fármacos: parâmetros gerais, rotas de contaminação e efeitos ambientais**

Apesar da quantificação exata da produção de medicamentos não ser reportada na literatura existente, estima-se que, anualmente, milhões de toneladas de fármacos são produzidos e consumidos tanto por humanos quanto por animais.

Sabe-se que os fármacos são desenvolvidos para serem persistentes, de modo a garantir a sua função terapêutica, porém, ao entrar no organismo, os medicamentos são metabolizados, total ou parcialmente, em outras substâncias, geralmente mais solúveis em água, as quais podem ser excretadas com facilidade. Mulroy (2001) afirma que de 50 a 90% de uma dosagem de fármaco é excretada inalterada, persistindo no meio ambiente.

Esses compostos farmacêuticos, segundo Almeida et al. (2004), são constituídos por uma fração orgânica (passível de biodegradação) e por compostos refratários, os quais não são degradados por tratamentos biológicos convencionais, e, conseqüentemente, são lançados em corpos d'água receptores.

As propriedades físico-químicas, como estrutura molecular, tamanho e forma, solubilidade e hidrofobicidade, interferem na fixação e sorção dos fármacos (KEMPER, 2008).

Laak et al. (2010) afirmam que as concentrações de fármacos em águas superficiais dependem de diversos fatores, tais como: do volume do corpo d'água receptor; quantidade consumida; fração excretada pelo organismo; remoção ou degradação dos compostos, tanto no ambiente quanto nos processos de tratamento de água.

Nas ETEs, os fármacos têm três destinos possíveis: ser persistente, como o clofibrato; ser parcialmente degradado, como penicilina ou ser completamente biodegradado a dióxido de carbono e água, como, por exemplo, a aspirina. (RICHARDSON e BOWRON, 1985).

Os medicamentos são utilizados na produção avícola e bovina, principalmente como promotores de crescimento, e na suinocultura, como aditivos de alimento. Dessa forma, podem contaminar o solo, e as águas superficiais e subterrâneas; devido ao uso na cultura de peixes, alguns antibióticos, como o

cloranfenicol e oxitetraciclina são detectados em sedimentos de origem marinha (BILA e DEZOTTI, 2003).

A contaminação ambiental desses compostos pode também estar relacionada ao uso de esterco como fertilizantes, ao uso na agricultura do lodo digestivo proveniente das ETEs, e pela disposição inadequada desses resíduos em aterros sanitários, como já foi relatado por Mompelat, Bot e Thomas (2009) e Díaz-Cruz, Alda e Barceló (2003). As principais rotas de contaminação de águas naturais e solo estão apresentadas na Figura 1.

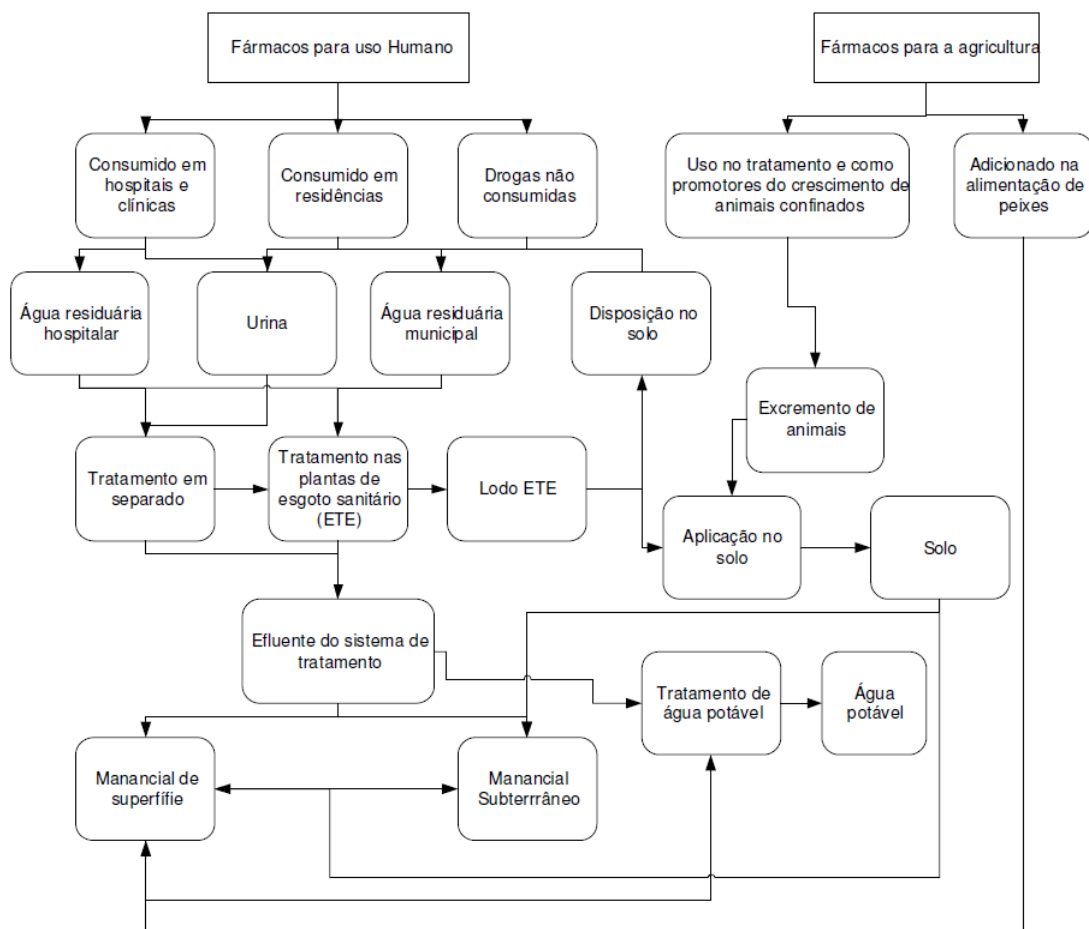


Figura 1. Possíveis rotas de contaminação das águas naturais por fármacos. Adaptado de Halling-Sorensen et al. (1998) e Ikehata et al. (2006).

A maioria das ETAs e ETEs não são desenvolvidas para remover micro poluentes altamente polares (antibióticos, p.e.) e, por isso, podem ser transportados para corpos d'água e até mesmo contaminarem águas subterrâneas, o que pode comprometer a qualidade das águas destinadas ao abastecimento humano.

A ocorrência de fármacos, mesmo que em quantidades residuais na ordem de grandeza de  $\mu\text{g/L}$  ou  $\text{ng/L}$ , pode apresentar efeitos adversos às comunidades aquáticas e terrestres.

Embora ainda não se conheça plenamente o comportamento dessas substâncias no ambiente, e tampouco quais organismos são afetados e em que grau, pode-se encontrar na literatura estudos que avaliam o potencial de impacto do lançamento de fármacos no meio ambiente, como o de Stuer-Lauridsen et al. (2000), que analisaram o risco ambiental dos 20 fármacos mais utilizados na Dinamarca e de Jones, Voulvoulis e Lester (2002), para os 25 fármacos mais usados na Inglaterra.

Os impactos mais notórios são a contaminação dos recursos hídricos e o aumento da resistência de micro-organismos, sendo que, alguns autores acreditam que isso é favorecido por baixas concentrações. Estudos recentes indicam que antibióticos, como a penicilina, podem exercer efeitos tóxicos a organismos aquáticos e promover o desenvolvimento de cepas bacterianas multirresistentes (ALMEIDA et al., 2004).

As consequências são ainda maiores devido ao efeito de acumulação, podendo atingir concentrações superiores àquelas toleradas por organismos invertebrados e peixes. Acredita-se que a bioacumulação ao longo da cadeia alimentar pode ocasionar efeitos cancerígenos e mutagênicos em humanos, como apontado por Almeida et al. (2004).

Ternes et al. (1999) e Belfroid et al. (1999) relacionam a presença de substâncias farmacêuticas em água a redução da fertilidade masculina e a doenças como ovários policísticos, câncer de mama, testicular e de próstata. Allen et al. (1999) e Hutchinson (2002) analisaram os efeitos de desreguladores endócrinos em organismos aquáticos, sobretudo no que concerne o desenvolvimento e os sistemas reprodutivos, e constataram que existem anormalidades e deterioração reprodutiva nos organismos expostos.

Devido à persistência dos compostos e aos possíveis impactos associados, têm-se desenvolvido pesquisas relacionadas, com objetivos gerais de desenvolver técnicas de detecção e processos de remoção, visando à redução dos impactos decorrentes de sua presença em matrizes ambientais.

O monitoramento de fármacos residuais no meio ambiente tem sido frequente. Diversos autores detectaram antibióticos em solo e em biossólidos (JACOBSEN et al., 2004; FERDIG, KALETA, BUCHBERGER, 2005; PEI et al., 2006; KIM e CARLSON, 2006; KINNEY et al., 2006; JONES-LEPP e STEVENS, 2007; FEITOSA-FELIZZOLA e CHIRON, 2009). Em virtude do uso de esterco e lodo como

fertilizante na agricultura, podem-se encontrar esses resíduos no solo, e também em alimentos, como cenoura, alface, cebolinha, couve, pepino e milho (MIGLIORE, COZZOLINO e FIORI, 2003; KUMAR et al., 2005; BOXALL et al., 2006; GROTE et al., 2007; DOLLIVER, KUMAR e GUPTA, 2007; SHENKER et al., 2011).

De acordo com Homem e Santos (2011), a União Europeia estabeleceu, em 1990, limites para os residuais de antibióticos em alimentos (4-1500 µg/kg de leite e 25-6000 µg/kg para outros alimentos de origem animal), mas ainda não existe legislação para amostras ambientais.

A contaminação de águas por fármacos tem sido estudada desde 1982, quando Watts et al. detectaram antibióticos (macrolídeo, tetraciclina e sulfonamidas) em rios da Inglaterra à concentração de 1 µg/L (SARMAH, MEYER e BOXALL, 2006).

Desde então, têm-se analisado amostras de águas superficiais, subterrâneas, salgadas, potáveis, esgoto e efluentes de ETEs e de hospitais em vários países, como Alemanha, Brasil, Canadá, Estados Unidos, Holanda, Itália, Reino Unido e Suécia. Geralmente, as maiores concentrações são detectadas em efluentes hospitalares (na ordem de µg/L); em efluentes municipais, são detectadas baixas concentrações na grandeza de µg/L, e em águas superficiais, salgadas ou subterrâneas, é mais comum a detecção de ng/L.

Dentre esses estudos, destacam-se os dos Estados Unidos, em que Kolpin et al. (2002) detectaram antibióticos em amostras de águas superficiais; e os da Alemanha, em que foram identificados 18 antibióticos na ordem de µg/L em efluentes de ETEs e em águas superficiais (HIRSCH et al., 1999), estrogênios em concentrações na ordem de µg/L em efluentes de ETEs (TERNES et al., 1999), ácido clofíbrico em rios, águas de subsolo e água potável na faixa de µg/L (SACHER et al., 2001 e TERNES, 1998) e antibióticos em amostras de subsolo (SACHER et al., 2001).

No Brasil, Stumpf et al. (1999) detectaram, no estado do Rio de Janeiro, em 1997, antipilêmicos, anti-inflamatórios e metabólitos em esgoto, em efluente de ETE (concentrações médias de 0,1 – 1,0 µg/L) e em águas de rios (0,02 -0,04 µg/L). Os autores acreditam que as concentrações presentes em rios são devido o descarte de esgoto in natura e da remoção incompleta dos fármacos na ETE (a taxa de remoção de fármacos individuais foi de 12 – 90%).

Ternes et al. (1999) encontraram estrogênios naturais e contraceptivos sintéticos na ETE da Penha (RJ) em 1997. Em esgoto bruto, os estrogênios 17 $\beta$ -estradiol (0,021  $\mu\text{g/L}$ ) e estrona (0,04  $\mu\text{g/L}$ ) foram detectados. O efluente foi tratado em filtro biológico (remoção de 67% para estrona, 92% para 17 $\beta$ -estradiol e 64% para 17 $\beta$ -etinilestradiol) e pelo processo de lodos ativados (remoção de 83% para estrona, 99,9% para 17 $\beta$ -estradiol e 78% para 17 $\beta$ -etinilestradiol).

Soulet et al. (2002) estudaram o comportamento de cinco fármacos de caráter ácido (Ácido Clofíbrico, Ibuprofeno, Cetoprofeno, Ácido Mefenâmico e Diclofenaco) em três ETEs na Suíça. Os resultados indicam que quatro fármacos (Ácido Clofíbrico, Cetoprofeno, MEF e Diclofenaco) não foram totalmente removidos durante o tratamento, permanecendo em valores aproximados de 86% nos efluentes, sendo que o MEF apresentou a maior concentração, igual a 1  $\mu\text{g/L}$ .

Tauxe-Wuersch et al. (2005) estudaram a remoção do Ácido Mefenâmico em diferentes ETEs na Suíça, sendo que os melhores índices de eficiência – 28 a 74% – foram obtidos naquelas com tratamento por lama ativada e por precipitação química com cloreto de ferro (III). Quando submetidas ao tratamento biológico, a remoção é de 30 a 50% e, ao tratamento físico-químico, de 21 a 36%.

Os autores concluíram, ainda, que a eficiência da remoção está condicionada às condições climáticas, sendo que, em condições de mau tempo, a remoção variou de 16 a 69% e, nos períodos de verão, a eficiência foi de 38 a 58%.

Diante disso, os processos oxidativos avançados têm sido investigados e, como apontado por Chang et al. (2012), Espuglas et al. (2007) e Zwiener e Frimmel (2000), são eficazes na remoção dos produtos farmacêuticos.

### **3.2. Ácido Mefenâmico**

O Ácido Mefenâmico ou ácido 2-(2,3-dimetilfenil) aminobenzoico é um anti-inflamatório não esteroidal, com atividade analgésica e antipirética. Corresponde ao princípio ativo do medicamento Ponstan $\text{\textcircled{R}}$  e é indicado em casos de dor muscular, traumática, dentária, dor de cabeça, dor pós-operatório, pós-parto, e para reduzir inflamação e dor associada à artrite e cólica menstrual (CUNHA, 2007 e ANTONIO, 2010). A estrutura molecular do Ácido Mefenâmico é apresentada na Figura 2.

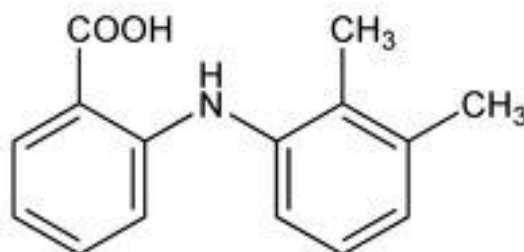


Figura 2. Estrutura molecular do Ácido Mefemâmico (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>).  
Extraído de The Merck Index (2013).

O Ácido Mefenâmico é um pó cristalino branco, de peso molecular igual a 241,29 g/mol, temperatura de fusão de 230 - 231°C, solubilidade em água de 20 mg/L (a 30°C), constante ácida K<sub>a</sub> igual a 7,94x10<sup>-5</sup> (pK<sub>a</sub> = 4,2) e meia vida de duas horas (DRUGBANK, 2012).

Gilpin e Zhou (2005) afirmam que a dissolução em água (pH 7,1) a 25°C e 37°C é de 40 e 80 µg/mL, respectivamente. Park e Choi (2006) encontraram que a solubilidade é de 29,6 ± 5,48 µg/mL em tampão pH 6,8 e 0,40 ± 0,14 µg/mL em solução de HCl e pH igual a 1,2.

O composto é altamente insolúvel em água (GILPIN e ZHOU, 2005), é ligeiramente solúvel em etanol (GILPIN e ZHOU, 2005), clorofórmio e éter (TENHOOR, BAKATSELOU e DRESSMAN, 1991) e solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos (MARTINDALE, 1993 e GENNARO, 2004).

Patil et al. (2010) constataram que a solubilidade do Ácido Mefenâmico é mínima em água e máxima em água contendo 2% p/v de SLS (Lauril Sulfato de Sódio).

A solubilidade aumenta à medida que o pH da água é elevado e também com a adição de co-solvente ou surfactantes, sendo esses mais eficazes, pois facilitam a liberação do fármaco na interface sólido/líquido (PATIL et al. 2010). A correlação obtida por Patil et al. (2010) é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Solubilidade do Ácido Mefenâmico em diferentes solventes. Extraído de Patil et al. (2010).

<b>Solvente</b>	<b>Solubilidade (µg/mL)</b>
Água (pH 1,2)	6,21
Água (pH 6,8)	7,01
Água (pH 7,4)	8,29
Água (pH 8,0)	7,42
5% (v/v) Metanol em água	6,33
10% (v/v) Metanol em água	13,62

0,1% (p/v) SLS em água	10,41
1% (p/v) SLS em água	401,11
2% (p/v) SLS em água	852,3

Foi verificado que de 52 a 67% de Ácido Mefenâmico podem ser encontrados na urina, tanto na forma inalterada como em metabólitos e que, após três dias, de 20 a 25% da dose é eliminada nas fezes, na forma de metabólito não conjugado (MARTINDALE, 1993 e GENNARO, 2004).

O Ácido Mefenâmico é composto por ácido benzoico e por dimetilbenzeno ligado à amina secundária, sendo esse um grupo alquil doador de elétrons, e, portanto, reativo com ozônio (NAKADA et al., 2007) e com o cloro (ACERO et al., 2010).

### 3.3. Técnicas de tratamento

Embora o cloro e o ozônio sejam largamente utilizados para desinfecção, o potencial de oxidação desses reagentes tem sido estudado apenas nos últimos anos (LEE e VON GUNTEN, 2010). Di Bernardo e Dantas (2005) compararam o cloro e o ozônio sob diferentes aspectos, como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação dos oxidantes cloro e ozônio sob diferentes condições. Adaptado de Di Bernardo e Dantas (2005).

<b>Condição</b>	<b>Cloro</b>	<b>Ozônio</b>
Produz THM em água contendo COT	Sim	Às vezes
Produz compostos orgânicos oxidados	Às vezes	Sim
Produz subprodutos inorgânicos	Não	Às vezes
Produz compostos orgânicos bromados	Às vezes	Sim
Interferência da turbidez	Não	Sim
Habilidade do operador	Baixa	Alta
Aplicável para instalações médias ou grandes	Sim	Sim

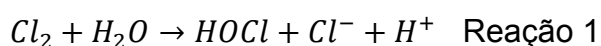
#### 3.3.1. Oxidação por cloro

O cloro, devido ao seu baixo custo, é amplamente utilizado para desinfecção de água, tanto no processo de pré-oxidação no início do tratamento, de modo a induzir a desinfecção primária, quanto em pós-tratamento, para deixar um residual no sistema de distribuição, conforme Acero (2010). É, atualmente, o desinfetante

mais usado, por ser economicamente viável, e ser eficaz em concentrações entre 1,0 mg/L a 10,0 mg/L, como relatado por Lima (2014).

Embora seja utilizado majoritariamente para esses fins, existem estudos sobre o potencial de oxidação via cloro. O cloro pode estar sob a forma de hipoclorito (potencial de oxidação  $E_0 = 0,90$  V), gás cloro ( $E_0 = 1,36$  V), ácido hipocloroso ( $E_0 = 1,49$  V) e dióxido de cloro ( $E_0 = 1,71$  V) (DI BERNARDO e DANTAS, 2005), os quais são fortes agentes oxidantes.

O gás cloro hidrolisa em água de acordo com a seguinte reação:



O ácido hipocloroso (HOCl) é um ácido fraco, que se dissocia, quando em solução aquosa, em hipoclorito ( $ClO^-$ ) e em  $H^+$ . Em pH inferior a 2, predomina-se a forma gás cloro, porém, em pH superior a 4, a hidrólise do  $Cl_2$  é quase completa e, dessa forma, o ácido hipocloroso e o hipoclorito são predominantes (ACERO et al., 2010), sendo que, em pH próximo a 5, predomina-se o ácido hipocloroso, enquanto que o hipoclorito predomina em pH igual a 10 (BAZZOLI, 1993 e DEGRÉMONT, 1979).

As águas de abastecimento apresentam, geralmente, pH entre 5 e 10, havendo, portanto, predomínio de ácido hipocloroso e de íon hipoclorito (MEYER, 1994 e DI BERNARDO e DANTAS, 2005).

A ação desinfetante e oxidante do cloro é dominada pelo ácido hipocloroso (MEYER, 1994), sendo capaz de reagir com compostos orgânicos, anéis aromáticos, aminas e ligações duplas (ACERO et al., 2010).

Em função disso, o potencial de oxidação do cloro depende da temperatura (com acréscimo da temperatura, aumenta-se a velocidade de reação) e do pH (normalmente, a reatividade do cloro reduz à medida que eleva-se o pH). As reações são mais rápidas em valores de pH mais baixos, devido à maior concentração de ácido hipocloroso não-dissociado (VAN BREMEM, 1984).

A eficiência da oxidação também está relacionada à quantidade de matéria orgânica e inorgânica presente na amostra de água, pois, quando presentes em elevadas concentrações, demandam mais agente oxidante, com conseqüente diminuição da quantidade de cloro disponível para a oxidação desses compostos, segundo Acero (2010).

Adams et al. (2002) constataram que a matéria orgânica pode complexar ou interagir com os compostos de interesse, reduzindo, assim, a reatividade. Como

consequência, exigem-se maiores tempos de reação para manter a eficiência do processo.

Apesar de poder reagir rapidamente com alguns compostos orgânicos dissolvidos, são necessárias algumas horas para que os compostos reajam completamente. Lee e Von Gunten (2010) constataram que, após uma hora de reação, mais de 10% da concentração de cloro permanece, caso a dose do oxidante seja superior a 40  $\mu\text{M}$ , conforme a Figura 3.

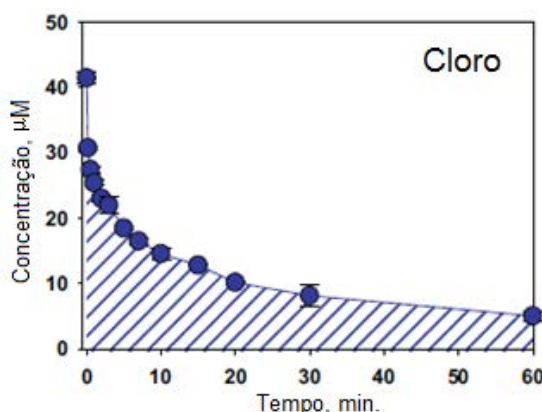


Figura 3. Cinética de consumo do oxidante seletivo cloro, em efluente secundário, a pH 8. Os símbolos representam os dados medidos e as linhas conectam cada ponto para mostrar a tendência. Extraído de Lee e Von Gunten (2010).

A Resolução Conama nº 357 (BRASIL, 2005) estabelece que a concentração máxima de cloro residual total (combinado e livre) seja de 0,01 mg Cl/L em águas doces classe 1 e classe 2, destinadas ao abastecimento humano após tratamento simplificado e convencional, respectivamente.

Apesar da eficiência do cloro, seu uso como oxidante pode levar à formação de subprodutos, caso haja presença de matéria orgânica. Tal situação é naturalmente verificada pela decomposição de galhos e folhas, com consequente adição de ácidos fúlvicos e húmicos na água bruta.

Os subprodutos formados são compostos organoclorados, com potencial carcinogênico. De acordo com Di Bernardo e Dantas (2005), dentre os subprodutos formados, destacam-se os THM e compostos organoclorados não voláteis.

Meyer (1994) afirma que a formação de THM não é instantânea em condições naturais e que o cloro livre apresenta maior potencial de formação de THM, quando comparado ao cloro combinado. A probabilidade de formação dos THM aumenta à medida que: a) o tempo de contato entre o cloro e os precursores aumenta; b) eleva-se a temperatura; c) eleva-se o pH; d) aumenta-se a concentração de ácidos húmicos e fúlvicos; ou e) aumenta-se a dosagem de cloro.

Visando à redução da formação de subprodutos, deve-se modificar o tratamento, seja por meio da redução do pH ou pela pré-remoção de matéria orgânica, antes da adição de cloro (EARTH TECH, 2005).

Autores têm estudado a oxidação de cloro em águas contendo fármacos, visando à obtenção de compostos menos tóxicos e facilmente biodegradáveis. Sulfonamidas, trimetoprima e carbadox em concentrações de 50 µg/L foram submetidas à oxidação de 1,0 mg Cl<sub>2</sub>/L por Adams et al. (2002), e os autores concluíram que a oxidação via cloro remove mais de 90% dos antibióticos presentes na amostra.

Moruzzi et al. (2014) analisaram a remoção de Ácido Mefenâmico por meio de oxidação com cloro, sob diferentes condições de pH, concentração de oxidante e tempo de reação. Os autores concluíram que a oxidação com cloro associada à microfiltração (0,45 µm) é capaz de remover mais de 90% do MEF, caso sejam aplicados 10 mg Cl<sub>2</sub>/L, e o tempo de contato for superior à 30 minutos.

### **3.3.2. Processos Oxidativos Avançados**

Os POAs utilizam fortes agentes oxidantes, como ozônio, peróxido de hidrogênio e reagente Fenton, que podem ser combinados ou associados a catalisadores metálicos ou semicondutores e a radiação UV. Geralmente, são mais eficientes que os processos convencionais de oxidação química.

A maior eficiência está relacionada à geração de radicais hidroxila (OH<sup>•</sup>), os quais são extremamente oxidantes (potencial de redução padrão E<sub>0</sub> = 2,80 V), menos seletivos e reagem rapidamente com moléculas orgânicas, originando, normalmente, dióxido de carbono e água como produto final, segundo Britto e Rangel (2008).

Nesses processos, os compostos orgânicos podem: a) ser mineralizados a dióxido de carbono e água; b) serem oxidados a compostos menos refratários e, conseqüentemente, mais biodegradáveis e menos tóxicos ou c) podem gerar compostos finais mais poluentes que os originais (HOMEM e SANTOS, 2011).

Envolvem, geralmente, baixas pressões e temperaturas (próximas à temperatura ambiente) e podem ser usados quando a concentração do poluente for inferior a 5,0 g/L, o que inviabiliza o uso de outros processos (BRITTO e RANGEL, 2008).

Embora apresentem vantagens notórias, há algumas limitações, vinculadas ao consumo dos agentes oxidantes. Segundo Andreozzi et al. (1999), a técnica não é viável quando aplicada em efluentes com DQO superior a 5,0 g/L, pois a elevada carga poluidora exige excessivo consumo de oxidantes.

Dessa forma, o alto custo dos agentes oxidantes inviabiliza o uso generalizado do processo, devendo ser aplicado, principalmente, na remoção de substâncias refratárias, que não são suscetíveis aos tratamentos biológicos.

Pode-se, portanto, associá-los aos processos biológicos convencionais, de modo a maximizar a eficácia do tratamento, pois são capazes de degradar poluentes orgânicos, substâncias com baixa biodegradabilidade e toxinas, conforme Jelonek (2012).

Em ETAs e ETEs convencionais, é comum a aplicação de coagulação, floculação, sedimentação e filtração, os quais não são eficazes para a remoção de contaminantes altamente polares, e por isso, faz-se necessário o desenvolvimento de tecnologias alternativas de tratamento.

Os POAs têm sido utilizados para tratamento de água, e podem contribuir para minimizar o lançamento de micropoluentes presentes em efluentes (como fármacos e desreguladores endócrinos) no ambiente aquático (LEE e VON GUNTEN, 2010). Segundo Homem e Santos (2011), os efluentes que contêm residuais de antibióticos apresentam natureza recalcitrante, e, por isso, não são eliminados durante tratamento biológico tradicional, devendo-se estudar a aplicação de POAs.

### **3.3.2.1. Oxidação por ozônio**

O ozônio tem sido utilizado no tratamento e desinfecção de águas desde o início do século XX (MAHMOUD e FREIRE, 2007), para controle de odor e sabor, remoção de turbidez, desinfecção bacteriana, remoção de compostos refratários, oxidação de micro poluentes, degradação de poluentes orgânicos e para aumentar a biodegradabilidade de diferentes tipos de efluentes.

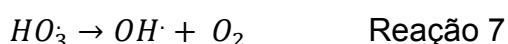
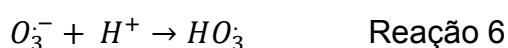
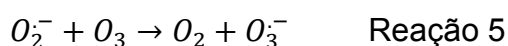
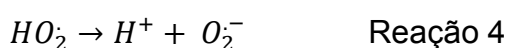
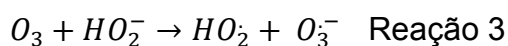
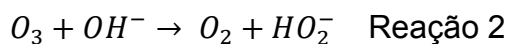
A aplicação de  $O_3$  na água pode ter vários efeitos: a) alveijamento e melhoria da cor; b) redução dos teores de ferro e de manganês; c) oxidação da matéria orgânica, produzindo ozonidas e  $CO_2$ ; d) desintegração de fenóis; e) ação sobre ácidos húmicos, formando produtos biodegradáveis; e f) remoção de substâncias orgânicas não biodegradáveis (RICHTER e AZEVEDO NETTO, 1991).

Como mencionado, o ozônio pode ser utilizado em processos oxidativos, por ser um forte agente oxidante ( $E_0 = 2,07 \text{ V}$  em meio ácido e  $E_0 = 2,80 \text{ V}$  em meio básico) (LEGRINI, OLIVEROS e BRAUN, 1993), permitindo a oxidação de diversos compostos orgânicos e inorgânicos.

Essa oxidação pode ocorrer tanto via ozônio molecular (reação direta, predominante em meio ácido) quanto via radical hidroxila (reação indireta, predominante em meio alcalino) (ALMEIDA et al., 2004). De acordo com os autores, os processos de desinfecção ocorrem predominantemente via ozônio molecular, e os processos de oxidação podem ocorrer por meio de ambos os processos.

As reações de ozonólise direta não costumam promover a oxidação completa dos compostos orgânicos até dióxido de carbono e água; geralmente, esse tipo de reação forma aldeídos, cetonas, álcoois e ácidos carboxílicos como principais produtos (MAHMOUD e FREIRE, 2007).

Segundo Cañizares (2007), a formação de radicais hidroxila ocorre em pH próximo a 12, e acarreta em aumento na eficiência do processo. A decomposição de ozônio em água forma os radicais hidroxila, conforme as seguintes reações (HOMEM e SANTOS, 2011):



Analisando as reações (2) e (3), nota-se que o aumento do pH acelera a decomposição inicial do ozônio, o que leva à formação de radicais hidroxila.

Para Von Gunten (2003), a oxidação via radical hidroxila acontece independente do grupo funcional a ser degradado, enquanto que o ozônio molecular reage seletivamente com certos grupos funcionais.

Mahmoud e Freire (2007) afirmam que nas reações de degradação de compostos orgânicos, o ozônio molecular reage preferencialmente com compostos insaturados, como alquenos, alquinos e anéis aromáticos. Compostos com ligações C=C ou estruturas aromáticas com doadores de elétrons (como fenol, alquil, metóxi ou amina não protonada) são vulneráveis à ozonização, enquanto que estruturas amidas ou grupos carboxílicos são resistentes (NAKADA et al., 2007).

A eficiência da ozonização está condicionada à presença de matéria orgânica, de sólidos suspensos, de carbonatos, de bicarbonato e de íons de cloro, do tipo e concentração de contaminante, da concentração de oxidante, da temperatura, e do pH, que determinará qual o oxidante predominante (ozônio molecular ou radical hidroxila), conforme relatado por McDowell (2005), Almeida et al. (2004) e Homem e Santos (2011). Para Takahara et al. (2006), a dose de ozônio (por volume de água tratada) corresponde ao parâmetro mais significativo.

A taxa de degradação tende a aumentar com a alcalinidade do pH, pois a transferência de massa aumenta quando a oxidação passa a ser via radicais hidroxila; diante disso, percebe-se a importância do controle do pH, pois, caso ocorra acúmulo de ácidos carboxílicos durante o processo, o pH será reduzido, com consequente minimização da taxa de reação e eficiência de degradação (HOMEM e SANTOS, 2011).

O ozônio, além de ser eficiente na oxidação e degradação de poluentes, não apresenta riscos para a maioria dos organismos, visto que sua degradação resulta, principalmente, em oxigênio. Richter e Azevedo Netto (1991) afirmam que o ozônio, ao contrário do cloro, não é afetado pela presença de amônia e Homem e Santos (2011) destacam que a ozonização pode ser aplicada em efluentes de taxa e composição variáveis.

Apesar de o ozônio poder ser utilizado com eficiência e provocar alteração na estrutura química dos compostos, com consequente aumento da biodegradabilidade, Almeida et al. (2004), Britto e Rangel (2008) e Homem e Santos (2011) asseguram que a mineralização de compostos orgânicos e micro poluentes de água potável ou de efluentes industriais é limitada (abaixo de 20%), pois a taxa de remoção de DQO é baixa, mesmo em elevados tempos de tratamento.

Em contrapartida, o ozônio apresenta algumas desvantagens:

- Custo elevado do equipamento gerador de ozônio e da operação do sistema, devido ao consumo de energia elétrica durante o processo (cerca de 18 a 30 W hora/g O<sub>3</sub>). De acordo com Richter e Azevedo Netto (1991), os custos da ozonização são o dobro da cloração na desinfecção de água;
- Baixa solubilidade do ozônio e consequente diminuição de transferência de massa da fase gasosa para a líquida (fase na qual as moléculas orgânicas são atacadas). Em algumas circunstâncias, a

taxa de consumo de ozônio por unidade de volume pode ser muito elevada, limitando a velocidade da reação e levando à baixa razão entre concentração de ozônio e quantidade de matéria degradada, com conseqüente redução da eficiência do processo e aumento dos custos operacionais, conforme estudado por Mahmoud e Freire (2007) e Britto e Rangel (2008);

- Alta instabilidade do ozônio (aproximadamente 3 segundos na fase gasosa), que impede sua armazenagem e requer geração *in situ* (ALMEIDA et al., 2004);
- Potencial formação de subprodutos tóxicos. Homem e Santos (2011) afirmam que a eco toxicidade dos efluentes tratados depende dos compostos oxidados. Diferentes autores chegaram a conclusões divergentes: a) a toxicidade aumenta nos compostos gerados; b) não ocorrem mudanças de toxicidade; c) diminui em relação aos compostos parentais.

Silva et al. (2012) afirmam que os principais subprodutos formados são aldeídos, resultantes da oxidação de matéria orgânica presente na água. Contudo, ainda não existem muitos estudos sobre a produção de aldeídos no processo de oxidação com ozônio e existem divergências entre autores.

Para Glaze et al. (1989) e Yamada e Somiya (1989), a formação de aldeídos aumenta à medida que a dosagem de ozônio e o tempo de contato aumentam, enquanto que Gracia et al. (1996), Ko, Chiang e Chang (1998) e Silva et al. (2010) relatam que o aumento do tempo de ozonização reduz a formação de aldeídos.

Além das desvantagens apresentadas acima, o ozônio não deixa residuais persistentes na água (RICHTER e AZEVEDO NETTO, 1991), sendo que Lee e Von Gunten (2010) constataram que o ozônio é completamente consumido após dez minutos de reação, conforme a Figura 4.

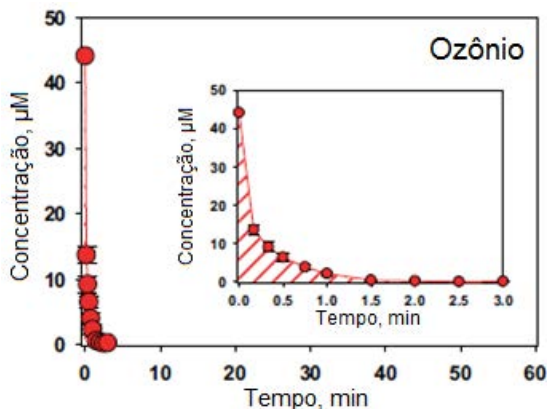


Figura 4. Cinética de consumo do oxidante seletivo ozônio, em efluente secundário, a pH 8. Os símbolos representam os dados medidos e as linhas conectam cada ponto para mostrar a tendência. Extraído de Lee e Von Gunten (2010).

McDowell et al. (2005) estudaram a oxidação via ozônio de fármacos encontrados no rio Reno, sob as seguintes condições: pH 7,3, COD 1,0 mg/L, temperatura de 20°C e tempo de reação de 20 minutos. O autor constatou que o tempo de meia vida do ozônio nessas condições varia de minutos a dez minutos e os resultados obtidos podem ser vistos na Figura 5.

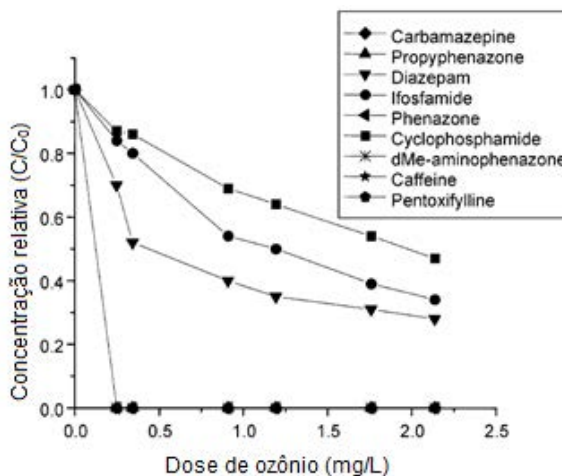


Figura 5. Oxidação dos fármacos neutros presentes em águas flocculadas do Rio Reno durante ozonização (tempo de reação: 20 min.). As concentrações de carbamazepina, dimethylaminophenazone, cafeína, pentoxifilina, fenazona, e propyphenazone ficaram abaixo do limite de quantificação após todas as doses aplicadas de ozônio. Extraído de McDowell et al. (2005).

Recentemente, o ozônio passou a ser utilizado nos processos de descontaminação ambiental e também para degradar poluentes, mostrando-se eficaz. É aplicado, normalmente, após o tratamento biológico (JELONEK, 2012).

Takahara et al. (2006) estudaram a aplicação de ozônio em ETEs do Japão com doses variando de 5 a 20 mg O<sub>3</sub>/L água. Os autores constataram que o ozônio é eficiente, pois é capaz de eliminar organismos patogênicos, de remover partículas suspensas e de manter adequados os parâmetros de odor e turbidez; e a

ozonização pode ser associada a outros tratamentos, como coagulação, filtração e microfiltração por membrana filtrante.

O ozônio também apresenta potencialidades para ser utilizado em pré-tratamento de compostos refratários, como apontado por Britto e Rangel (2008) e Almeida et al. (2004). É eficaz na degradação de pesticidas (ACERO et al., 2010) e no tratamento de efluentes farmacêuticos (ALMEIDA et al., 2004) e de efluentes provenientes de indústrias de papel e celulose e de indústrias têxteis (JELONEK, 2012).

A eficiência do ozônio na remoção de fármacos presentes em efluentes e águas de abastecimento é decorrente da formação de produtos finais mais suscetíveis à degradação biológica (HOIGNÉ, 1998 apud MCDOWELL et al., 2005). McDowell et al. (2005) afirmam que essa técnica pode ser aplicada tanto em escala de bancada quanto em escala piloto.

Besnault et al.(2014) submeteram micro poluentes orgânicos a diferentes tratamentos terciários, entre eles a ozonização com doses de 5 g O<sub>3</sub>/m<sup>3</sup> de dose de ozônio aplicado e 3 minutos de tempo de contato. Analisando a Figura 6, pode-se concluir que mesmo a ozonização isolada é capaz de degradar a maior parte dos poluentes.

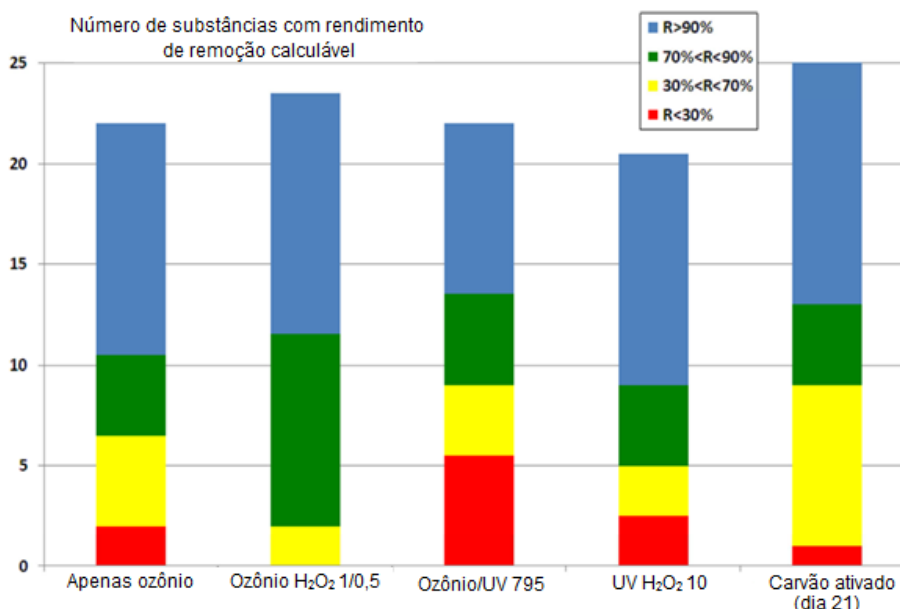


Figura 6. Número de substâncias orgânicas removidas por cada tratamento terciário avançado. (Vermelho: abaixo de 30%; Amarelo: entre 30 e 70%; Verde: entre 70 e 90%; Azul: acima de 90% de remoção). Extraído de Besnault et al. (2014).

Na Figura 7, é possível comparar a eficiência da ozonização, da filtração com areia e dos tratamentos primários e secundários na degradação de PhACs obtida por Nakada et al. (2007).

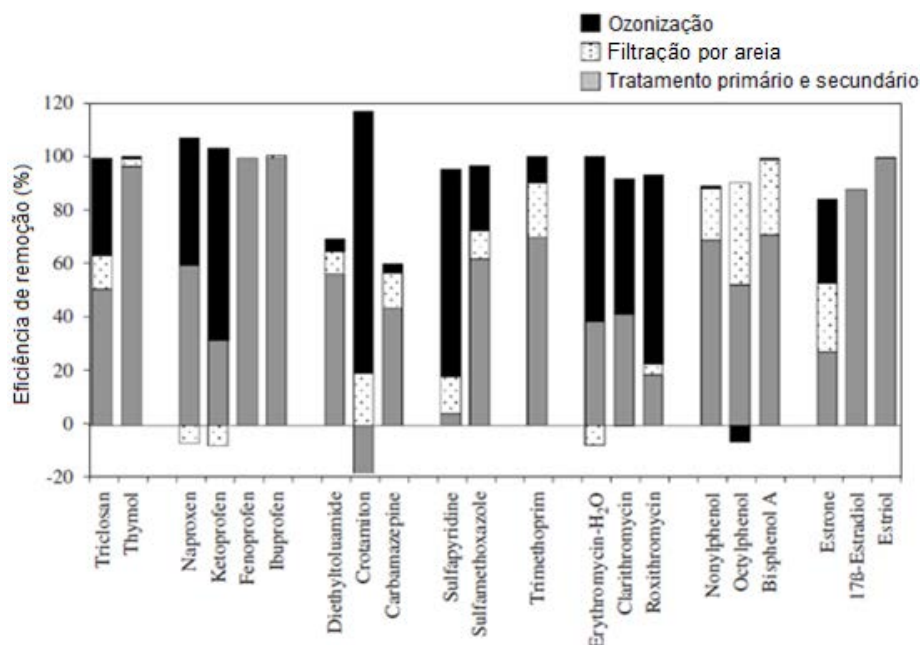


Figura 7. Eficiência de remoção de PhACs por processos individuais de tratamento. As eficiências são calculadas dividindo o decréscimo na concentração de PhACs em passos individuais por aqueles da planta influente (24 horas efluente bruto) na quarta campanha. Extraído de Nakada et al. (2007).

Ternes et al. (2003) aplicaram doses de 10 a 15 mg O<sub>3</sub>/L durante 18 minutos e removeram completamente antibióticos presentes em um efluente farmacêutico contendo de 0,34 a 0,63 µg/L de antibiótico.

Estudando a remoção de amoxicilina por ozônio, Andreozzi et al. (2005) constataram que as taxas de reação são extremamente dependentes do pH, sendo iguais a  $4 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  e  $6 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , em pH 2,5 e 7, respectivamente.

Zwiener e Frimmel (2000) submeteram o ácido clorofibrico, o ibuprofeno e o diclofenaco à ozonização em pH igual a 7, durante 10 minutos. Os autores constataram que em pH ácido ou neutro, os radicais hidroxila não contribuem para o processo de oxidação e que o ozônio reage seletivamente, sendo o grupo amino o centro reacional, pois apenas o diclofenaco foi degradado rapidamente.

Balcioglu e Ötker (2003) analisaram a influência do pH na eficiência da ozonização para remover DQO de efluentes farmacêuticos contendo antibióticos e concluíram que o ozônio é mais eficaz em pH alcalino (igual a 11) do que em pH ácido (igual a 3), com incremento de até 47% na remoção de DQO.

Homem e Santos (2011) revisaram diversos estudos com antibióticos (lincosamidas, macrolídeos, quinolonas, sulfonamidas e tetraciclina) e verificaram que as eficiências de degradação são acima de 76%, e que, apesar de haver aumento na biodegradabilidade do efluente, a remoção de DQO é baixa.

Nakada et al. (2007) estudaram a eficiência de remoção de diversos fármacos, com dosagens de 3 mg O<sub>3</sub>/L e 27 minutos de tempo de retenção, e obtiveram remoção de aproximadamente 80%. Na remoção do Ácido Mefenâmico, os autores obtiveram eficiências variando de 54 a mais de 99%.

Na Figura 8, pode-se comparar a eficiência de remoção da filtração por areia e da ozonização na degradação desses compostos farmacêuticos. É possível concluir que a ozonização é eficaz na remoção da maioria dos compostos alvos do efluente.

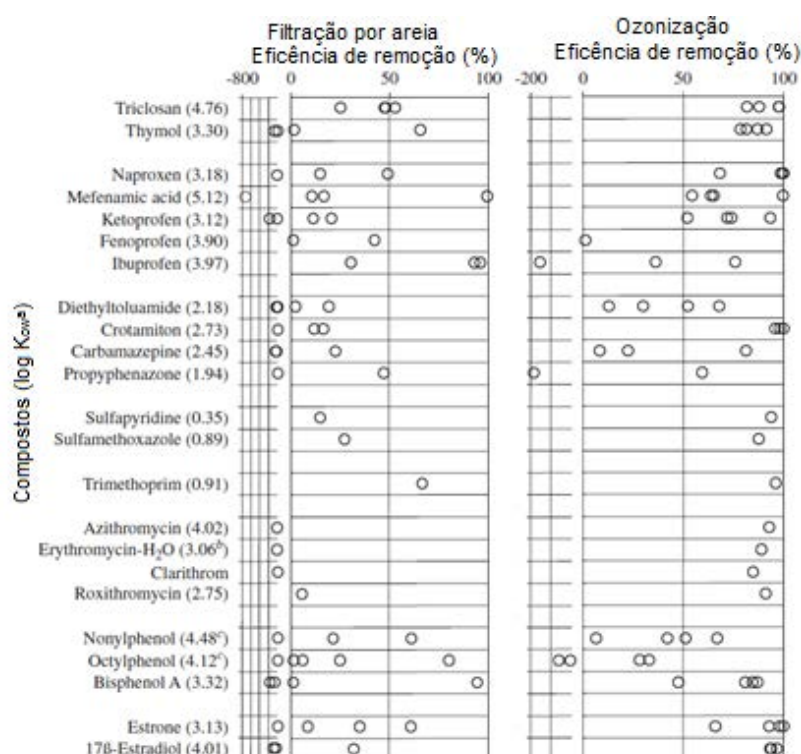


Figura 8. Eficiência de remoção de PhACs durante filtração e ozonização. K<sub>ow</sub>: coeficiente de partição octanol-água. Extraído de Nakada et al. (2007).

### 3.4. Técnicas de identificação e quantificação

Existem diferentes métodos analíticos para a determinação de fármacos, contudo, esses estudos são aplicados, principalmente, em matrizes biológicas, como sangue, tecido e urina. Para matrizes ambientais, a metodologia de monitoramento de fármacos residuais ainda não está plenamente consolidada, sobretudo devido à dificuldade de detecção na ordem de µg/L e ng/L, nas quais são comumente encontrados.

Embora a literatura ainda seja escassa, alguns autores desenvolveram métodos para a análise de fármacos em amostras de água. Ternes (2001), por

exemplo, revisou todos os métodos analíticos utilizados na determinação de vários fármacos residuais em diferentes matrizes aquosas, em concentrações de ng/L.

Os métodos para a detecção de fármacos residuais em ambiente aquático na faixa de  $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$  são baseados na extração em fase sólida, determinados por cromatografia gasosa ou HPLC, ambas acopladas por espectrometria de massas, a qual garante a identificação das substâncias estudadas (BILA e DEZOTTI, 2003). As técnicas comumente utilizadas na detecção de fármacos em amostras de ambientes aquáticos são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Métodos utilizados na determinação de fármacos no ambiente aquático. Extraído de Bila e Dezotti (2003).

<b>Método</b>	<b>Substâncias</b>
<sup>a</sup> HPLC/EM	Ácido Salicílico, anti-inflamatórios e antipênicos Ácido Clofibríco, antibióticos, antipênicos, anti-inflamatórios, anticonvulsionantes Antibióticos
<sup>b</sup> HPLC/EM/EM	Antibióticos Analgésicos, $\beta$ -bloqueadores, antipênicos, antibióticos Anti-inflamatórios, drogas psiquiátricas e antidiabéticas $\beta$ -bloqueadores, antibióticos Antibióticos
<sup>c</sup> CG/EM	Analgésicos, antipênicos e metabólitos, anti-inflamatórios Analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios, antipênicos, anticonvulsionantes, drogas psiquiátricas Estrogênios Ácido Clofibríco, anti-inflamatórios, anticonvulsionantes
<sup>d</sup> CG-EM/EM	Anti-inflamatórios, anticonvulsionantes, Ácido Salicílico, Ácido Clofibríco, antipênicos, $\beta$ -bloqueadores, drogas psiquiátricas, estrogênios Estrogênios

<sup>a</sup>HPLC/EM – Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas; <sup>b</sup>HPLC/EM/EM – cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a dois espectrômetros de massas em série; <sup>c</sup>CG/EM -cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas; <sup>d</sup>CG-EM/EM - cromatografia gasosa acoplada a dois espectrômetros de massas em série.

### 3.4.1. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

A cromatografia é um método físico-químico de separação de compostos presentes em uma mistura, em decorrência da migração diferencial dos componentes ao longo da fase móvel e da fase estacionária, conforme apontado por Degani, Cass e Vieira (1998).

A fase estacionária empregada pode ser um líquido ou um sólido, e a fase móvel pode ser um fluido líquido, um gás ou um gás supercrítico. Se a fase móvel for um líquido, a cromatografia será em fase líquida (ATKINS e JONES, 2011; SKOOG et al., 2002).

O composto da cromatografia a líquido deve ser solúvel na fase móvel e deve ter interação com a fase estacionária (PERON, 2007). A fase móvel influencia as propriedades da fase estacionária, a qual, por sua vez, influencia as espécies analisadas; por isso, deve possuir alto grau de pureza e não possuir gases dissolvidos (DEGANI, CASS e VIEIRA, 1998).

Essa técnica permite a análise das seguintes classes de compostos: ácidos nucleicos, aminoácidos, corantes, explosivos, fármacos, lipídios polares, metabólicos e pigmentos de plantas, polímeros sintéticos, polissacarídeos, proteínas, surfactantes, compostos iônicos, íons metálicos, ânions, cátions e complexos de metais pesados (CIOLA, 1998).

A HPLC separa e analisa quantitativamente diversos compostos em pouco tempo, com alta sensibilidade, resolução, precisão e eficiência (MARÇO, POPPI e SCARMINIO, 2008).

Emprega uma fase estacionária e uma fase móvel líquida à alta pressão. A amostra é dissolvida no solvente e introduzida à vazão constante na coluna cromatográfica preenchida com a fase estacionária. Os componentes da mistura são deslocados através da coluna em função da sua afinidade com a fase estacionária, sendo que quanto maior, mais lenta a movimentação.

Essa técnica emprega um conjunto de equipamentos especiais, que podem diferir nas características ou grau de automação. As análises são feitas em um cromatógrafo a líquido composto de (CIOLA, 1998; SKOOG et al., 2002):

- Reservatório e sistema de bombeamento da fase móvel. A bomba deve proporcionar vazão contínua com alta reprodutibilidade, possibilitando a eluição da fase móvel a um fluxo adequado (DEGANI, CASS e VIEIRA, 1998);
- Sistema de introdução da amostra, constituído de alça de amostragem para a introdução da amostra com uma seringa e duas posições, uma para o preenchimento da alça e outra para a liberação para a coluna (DEGANI, CASS e VIEIRA, 1998);
- Sistema analítico, composto de coluna cromatográfica e termostato das colunas;
- Sistema de detecção com um ou mais detectores;

- Sistema de registro e tratamento de dados, geralmente um microcomputador.

Um sistema HPLC está ilustrado esquematicamente na Figura 9.

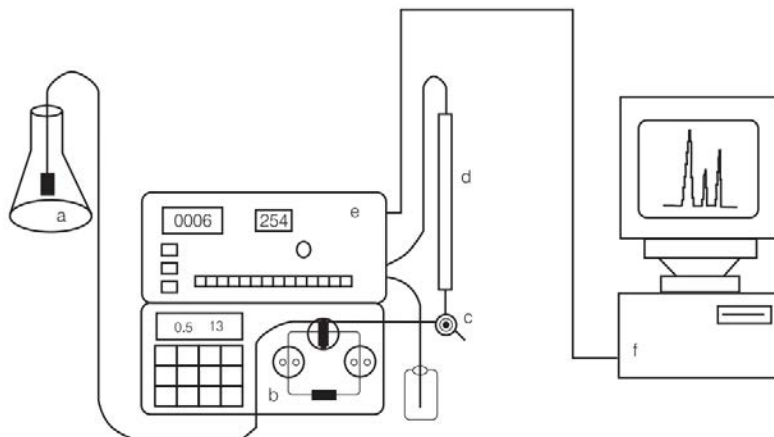


Figura 9. Equipamento básico de HPLC: a) reservatório da fase móvel; b) bomba de alta pressão; c) válvula de injeção; d) coluna; e) detector; f) registrador. Extraído de Degani, Cass e Vieira (1998).

A HPLC utiliza colunas preenchidas com compostos porosos compactados, geralmente microesferas, e, por isso, a separação das fases torna-se mais detalhada. Em comparação à cromatografia tradicional, é capaz de fracionar compostos que antes não podiam ser separados, por formarem pares iônicos com o recheio, como corantes polares e isômeros (COLLINS, 1997).

É uma técnica de ultra microanálise, que pode detectar e quantificar as massas de componentes inferiores a  $10^{-18}$  g, dependendo da substância e do detector empregado (PERON, 2007).

Devido à eficiência de separação de espécies químicas, a HPLC é uma das técnicas mais utilizadas atualmente na química analítica e no estudo de ciências ambientais, principalmente para a identificação de poluentes orgânicos emergentes, conforme apontado por Lima (2014). De acordo com Argenton (2010), o campo de aplicação dessa técnica é amplo, pois pode ser utilizada para a análise de compostos não voláteis ou instáveis termicamente.

## 4. METODOLOGIA

Os experimentos foram desenvolvidos com água deionizada (Mili-Q) e o Ácido Mefenâmico é da empresa Sigma Life Science (St. Louis, EUA) (Lote 041M1190V).

O hipoclorito de sódio (10-12%) utilizado é proveniente do fabricante Nalgon Equipamentos Científicos Ltda. (Itupeva, Brasil) (Lote 5323).

Os experimentos de ozonização foram realizados em um Gerador de Ozônio Modelo O&L 1.5 RM da empresa Ozone & Life (São José dos Campos, Brasil).

As leituras de concentrações de Ácido Mefenâmico foram executadas em um equipamento HPLC Dionex Ultimate 3000 da empresa Thermo Scientific (Alemanha).

### 4.1. Determinação da solubilidade do Ácido Mefenâmico

Faz-se necessário a consecução de ensaios para determinar o tempo de estabilização do Ácido Mefenâmico na água de estudo, para posterior construção da curva de calibração do HPLC.

A metodologia dos ensaios foi extraída de Lima (2014).

- **Solução Mãe (4 g/L)**

Adicionar 1 g do princípio ativo de Ácido Mefenâmico e, em seguida, adicionar 0,125 L de álcool etílico e 0,125 L de acetona P.A.; homogeneizar a solução. A solução mãe deverá ser armazenada em um âmbar escuro a 8°C.

Lima (2014) constatou que a solubilidade do princípio ativo do Ácido Mefenâmico apresentou melhor estabilidade quando em concentração de 100 mg/L e que a estabilidade era alcançada no período de 48 a 72 h. Diante disso, os ensaios foram realizados nas mesmas situações.

- **Água de estudo (100 mg/L)**

Pipetar 25 mL da solução mãe em um balão volumétrico de 1 L e avolumar com água deionizada; homogeneizar a solução e armazená-la em um âmbar escuro e vedado, a temperatura ambiente.

Durante o período de estabilização, devem-se coletar volumes de cada água de estudo em posições diferentes (sobrenadante, meio e fundo do refratário) e analisar cada amostra em espectrofotômetro.

A coleta de amostras foi feita após 48 h, 51 h e 72 h de estabilização, e foram analisadas no Espectrofotômetro DR 2800 (Hach Company, World Headquarters, Alemanha), em comprimento de onda de 340 nm. A varredura da amostra foi determinada pelo branco (água destilada).

As análises em 48 h e 51 h foram realizadas em triplicata e em 72 h, em duplicata. Os resultados das análises espectrofotométricas estão apresentados no Apêndice A.

## **4.2. Remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação por cloro**

Os ensaios de cloração foram precedidos pela determinação do teor de cloro ativo e pelos cálculos da quantidade de hipoclorito de sódio necessária para atingir as doses de cloro desejadas e da quantidade de tiosulfato de sódio necessária para cessar a cloração após o tempo de oxidação pré-estabelecido.

A água de estudo teve seu pH ajustado a 3, 7 e 12 e foi oxidada durante 3 minutos por doses de 10,3 mg Cl<sub>2</sub>/L, 14,4 mg Cl<sub>2</sub>/L e 20,6 mg Cl<sub>2</sub>/L.

### **4.2.1. Determinação de cloro ativo**

O teor de cloro ativo presente na solução de hipoclorito de sódio foi determinado por método volumétrico, segundo a ABNT NBR 9425:2005.

O método consiste na adição de hipoclorito de sódio em uma solução de iodeto de potássio e, após acidificação com ácido acético glacial, há liberação de iodo, o qual será titulado com uma solução padronizada de tiosulfato de sódio, tendo o amido como solução indicadora.

#### **Preparo de reagentes**

Ácido acético glacial P.A.:

Água destilada:

Solução de amido (0,5%): Dissolver 0,5 g de amido solúvel P.A. (Synth® Lote 186552) em 1 L de água destilada fervente. Homogeneizar e esfriar. Essa solução deverá ser preparada no momento do uso;

Solução de iodeto de potássio (5%): Dissolver 25 g de iodeto de potássio P.A. em 500 mL de água destilada.

Solução padronizada de tiosulfato de sódio 0,1 N: Para se preparar uma solução de 0,1 N, dissolve-se 24,8 g de tiosulfato de sódio cristalizado em um litro de água, em um balão volumétrico de 1 L.

### Procedimento

- I. Pesar cerca de 5,0 g  $\pm$  0,5 g de hipoclorito de sódio em balão volumétrico de 100 mL. Anotar a massa (M);
- II. Avolumar o balão com água destilada e homogeneizar;
- III. Adicionar 30 mL de solução de iodeto de potássio 5% ao *erlenmeyer* de 250 mL, utilizando a proveta;
- IV. Pipetar 10 mL da solução de hipoclorito de sódio e transferi-la para o *erlenmeyer*, tomando o cuidado de imergir a ponta da pipeta na solução de iodeto de potássio;
- V. Adicionar 10 mL de ácido acético glacial e iniciar imediatamente a titulação com solução de tiosulfato de sódio 0,1 N, até que a solução se torne amarelo-clara;
- VI. Adicionar 1 mL de solução de amido 0,5%, o que escurecerá a solução;
- VII. Completar a titulação até o desaparecimento da cor;
- VIII. Anotar o volume de tiosulfato gasto na titulação (VG).

### Método de cálculo

O teor de cloro ativo na amostra é determinado por:

$$\% \text{ Cloro ativo} = \frac{VG \cdot N_{re} \cdot 35,45}{M} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000}$$

$$\% \text{ Cloro ativo} = \frac{2,1 \cdot 0,1 \cdot 35,45}{5,0067} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000} = 1,487\%$$

$$\frac{g}{L} \text{ Cloro ativo} = \% \text{ Cloro ativo} \cdot 10 \cdot d$$

$$\frac{g}{L} \text{ Cloro ativo} = 1,48 \cdot 10 \cdot 1,11 = 16,506 \text{ g/L}$$

Onde: VG é o volume gasto de solução de tiosulfato de sódio 0,1 N (mL);  $N_{re}$  é a normalidade real da solução de tiosulfato de sódio 0,1 N; M é a massa da amostra (g); d é a massa específica da amostra original à temperatura de execução do ensaio (g/mL).

E o teor de hipoclorito de sódio na amostra é determinado por:

$$\% NaClO = \frac{VG \cdot N_{re} \cdot 37,22}{M} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000}$$

$$\% NaClO = \frac{2,1 \cdot 0,1 \cdot 37,22}{5,0067} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000} = 1,561\%$$

$$\frac{g}{L} NaClO = \% NaClO \cdot 10 \cdot d$$

$$\frac{g}{L} NaClO = 1,56 \cdot 10 \cdot 1,11 = 17,326 \text{ g/L}$$

Onde: VG é o volume gasto de solução de tiosulfato de sódio 0,1 N (mL);  $N_{re}$  é a normalidade real da solução de tiosulfato de sódio 0,1 N; M é a massa da amostra (g); d é a massa específica da amostra original à temperatura de execução do ensaio (g/mL).

#### 4.2.2. Determinação da quantidade de solução de hipoclorito de sódio

Deve-se calcular a quantidade de solução de hipoclorito de sódio necessária para atingir as desejadas concentrações finais de cloro. O cálculo é feito por meio da equação de diluição, conforme descrito por Lima (2014):

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

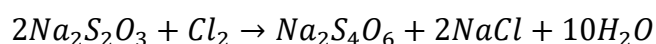
Onde:  $C_i$  é a concentração inicial (mg/L);  $V_i$  é o volume inicial (mL);  $C_f$  é a concentração final (mg/L) e  $V_f$  é o volume final (mL).

Sendo:  $C_i = 16506 \text{ mg/L}$  e  $V_f = 40 \text{ mL}$ .

- $C_f = 10,3 \text{ mg Cl}_2/\text{L}$   
 $16506 \cdot V_i = 10,3 \cdot 40 \rightarrow V_i = 0,0242 \text{ mL (25 } \mu\text{L)}$
- $C_f = 14,4 \text{ mg Cl}_2/\text{L}$   
 $16506 \cdot V_i = 14,4 \cdot 40 \rightarrow V_i = 0,0364 \text{ mL (35 } \mu\text{L)}$
- $C_f = 20,6 \text{ mg Cl}_2/\text{L}$   
 $16506 \cdot V_i = 20,6 \cdot 40 \rightarrow V_i = 0,0509 \text{ mL (50 } \mu\text{L)}$

#### 4.2.3. Determinação da quantidade de tiosulfato de sódio

O tiosulfato de sódio reage com o cloro conforme a seguinte reação:



A presença do tiosulfato de sódio cessa a ação do cloro na solução, assegurando que o tempo de oxidação pré-estabelecido seja mantido. A massa de tiosulfato de sódio requerida é calculada estequiometricamente, conforme Lima (2014):

$$\frac{2 \text{ mols}}{317 \text{ g/mol}} = \frac{1 \text{ mol}}{71 \text{ g/mol}}$$

Deve-se calcular a massa de cloro presente no volume final de solução:

$$\frac{C_f}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{V_f}$$

Sendo: Solução de Ácido Mefenâmico + Hipoclorito de sódio; x a massa de cloro (mg);  $V_f = 40 \text{ mL}$ .

E então calcular a massa requerida de tiosulfato de sódio:

$$\frac{317 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \text{ tiosulfato}}{y} = \frac{71 \text{ g/mol Cl}}{x}$$

Sendo: y a massa de tiosulfato (mg).

De modo a garantir o término da ação do cloro na solução, trabalhar-se-á com massa em excesso. Dessa forma, o valor de y calculado será multiplicado por 1,5.

- $C_f = 10,3 \text{ mg/L}$

$$\frac{10,3 \text{ mg Cl}}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{40 \text{ mL}} \rightarrow x = 0,413 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{317 \text{ g/mol tiosulfato}}{y} = \frac{71 \text{ g/mol Cl}}{0,413 \text{ mg Cl}} \rightarrow y = 1,84 \text{ mg tiosulfato}$$

$$1,84 \cdot 1,5 = 2,77 \text{ mg tiosulfato}$$

- $C_f = 14,4 \text{ mg/L}$

$$\frac{14,4 \text{ mg Cl}}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{40 \text{ mL}} \rightarrow x = 0,578 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{317 \text{ g/mol tiosulfato}}{y} = \frac{71 \text{ g/mol Cl}}{0,578 \text{ mg Cl}} \rightarrow y = 2,58 \text{ mg tiosulfato}$$

$$2,58 \cdot 1,5 = 3,87 \text{ mg tiosulfato}$$

- $C_f = 20,6 \text{ mg/L}$

$$\frac{20,6 \text{ mg Cl}}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{40 \text{ mL}} \rightarrow x = 0,825 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{317 \text{ g/mol tiosulfato}}{y} = \frac{71 \text{ g/mol Cl}}{0,825 \text{ mg Cl}} \rightarrow y = 3,68 \text{ mg tiosulfato}$$

$$3,68 \cdot 1,5 = 5,53 \text{ mg tiosulfato}$$

#### 4.2.4. Oxidação do Ácido Mefenâmico via cloro

A rotina dos ensaios de oxidação via cloro foi modificada de Lima (2014).

- I. Preparar a água de estudo e deixar em descanso por 72 horas;
- II. Ajustar o pH da água de estudo, utilizando soluções de NaOH 1M e HCl 0,05 N;
- III. Para a prova em branco, adicionar um volume  $V_f$  de água destilada e adicionar em um *erlenmeyer*;  
Para os demais ensaios, retirar uma alíquota  $V_f - V_i$  ( $V_i$  é calculado no item 4.2.2.) da água de estudo e adicionar em um *erlenmeyer*;
- IV. Adicionar uma alíquota  $V_i$  de hipoclorito de sódio necessária para cada concentração desejada;
- V. Colocar as amostras em mesa agitadora na rotação de 145 rpm durante o tempo de oxidação pré-estabelecido e iniciar a contagem do tempo;
- VI. Ao completar o tempo de oxidação, transferir a solução para um béquer contendo tiosulfato de sódio (calculado no item 4.2.3.);
- VII. Transferir a solução final para tubo de ensaio ou *vial*, para posterior leitura em equipamento HPLC.

No presente estudo, os ensaios foram realizados em triplicata e os valores adotados foram:

- Concentração inicial teórica<sup>1</sup> da água de estudo: 100 mg/L;
- pH: 3, 7 e 12;
- $V_f$ : 40 mL;
- Tempo de oxidação: 3 minutos;
- A leitura em HPLC foi feita um dia após o tratamento da amostra.

As alíquotas de água de estudo, hipoclorito de sódio e tiosulfato de sódio dependem da concentração de cloro na amostra, conforme apresentado nos itens 4.3.2. e 4.3.3.. Dessa forma:

- $C_f = 10,3$  mg/L  
Alíquota de estudo: 39,98 mL (40 mL);  
Hipoclorito de sódio: 25  $\mu$ L;

---

<sup>1</sup> A concentração inicial de 100 mg/L é teórica, pois, com os ajustes de pH, verificou-se redução na concentração. A concentração inicial real está apresentada nos resultados.

Tiosulfato de sódio: 2,77 mg.

- $C_f = 14,4$  mg/L

Alíquota de estudo: 39,97 mL (40 mL);

Hipoclorito de sódio: 35  $\mu$ L;

Tiosulfato de sódio: 3,87 mg.

- $C_f = 20,6$  mg/L

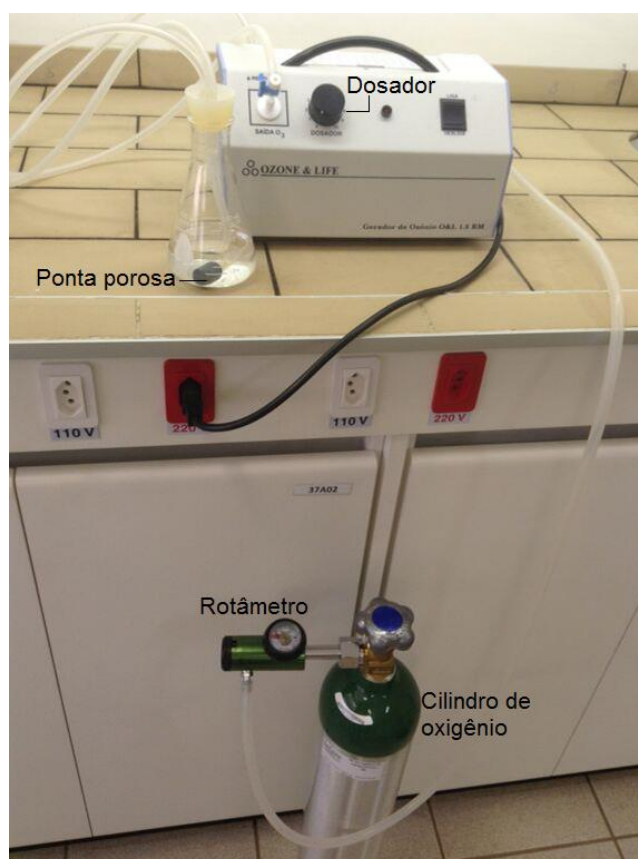
Alíquota de estudo: 39,96 mL (40 mL);

Hipoclorito de sódio: 50  $\mu$ L;

Tiosulfato de sódio: 5,53 mg.

#### 4.3. Remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação por ozônio

O Gerador de Ozônio O&L 1.5 RM (Figura 10) converte  $O_2$  (cilindro de oxigênio) em  $O_3$ , sendo que o fluxo de oxigênio (0,03 L/min. a 4,0 L/min.) pode ser ajustado por meio de um rotâmetro, acoplado na saída do cilindro de oxigênio. A potência do equipamento (50 a 80 W) pode ser ajustada por meio das posições do dosador (1 a 10).



Os ensaios de ozonização foram precedidos pela calibração do gerador de ozônio.

A água de estudo teve seu pH ajustado a 3, 7 e 12 e foi oxidada durante 3 minutos por doses de 32,9 mg O<sub>3</sub>/L, 49,3 mg O<sub>3</sub>/L e 65,8 mg O<sub>3</sub>/L.

#### **4.3.1. Calibração do gerador de ozônio**

O método utilizado para determinar a produção do gerador de ozônio (em g O<sub>3</sub>/h) foi o iodométrico CI 4500 B – O<sub>3</sub>, descrito em *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater* (APHA, 1998).

O princípio desse método é que o ozônio tem a capacidade de liberar o iodo em solução de iodeto de potássio 2%, tornando-a alcalina; após a ozonização, essa solução é acidificada e, conseqüentemente, o iodo é liberado, sendo, então, titulado com solução padrão de tiosulfato de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), utilizando solução de amido como indicador (SOARES, 2007).

A partir da calibração do ozonizador, estabelece-se a vazão de ar oxigênio e a porcentagem de produção de ozônio necessária para obter as doses requeridas em cada ensaio.

#### **Preparo de reagentes**

Os reagentes foram preparados conforme Soares (2007) e Miranda (2014).

Solução padrão de tiosulfato de sódio 0,025 N: O equivalente do tiosulfato é o mol, 248,18. Para se preparar uma solução de 0,025 N, dissolve-se 6,2 g de tiosulfato de sódio cristalizado em um litro de água, em um balão volumétrico de 1L.

Solução de Ácido Sulfúrico 1 N: Adicionar cautelosamente, 28 mL de ácido sulfúrico concentrado em um balão volumétrico de 1000 mL, contendo 100 mL de água destilada. Resfriar o balão a temperatura ambiente com água corrente. Avolumar para 1000 mL com água destilada.

Solução indicadora de amido (2%): Adicionar 20 gramas de amido solúvel P.A. (Synth® Lote 186552) em 1 L de água destilada fervida. Conservar a solução na geladeira por no máximo um mês.

Solução de Iodeto de Potássio (2%): Dissolver 20 g de iodeto de potássio em um litro de água, em um balão volumétrico de 1 L. Conservar a solução em recipiente escuro e na geladeira, utilizando-o apenas 48 horas após o seu preparo.

### Preparo da solução padrão (branco)

O branco foi preparado de acordo com Salla (2006). O volume de tiosulfato de sódio gasto no preparo do branco ( $V_b$ ) será considerado na equação de determinação da produção de ozônio e, dessa forma, os eventuais produtos químicos da solução de iodeto de potássio ozonizada são desconsiderados (MIRANDA, 2014).

- I. Colocar 200 mL da solução de iodeto de potássio 2%;
- II. Adicionar 4 mL de ácido sulfúrico 1 N;
- III. Adicionar 2 mL de solução indicadora de amido 2%.
- IV. A introdução do amido deverá tornar a solução azulada, caso isso não ocorra, adicionar solução de iodo 0,005<sup>2</sup> até escurecer ( $V_{Iodo}$ ) (MIRANDA, 2014).
- V. Titular a solução com tiosulfato de sódio até ser observada a virada (coloração azulada para transparente) e anotar o volume de tiosulfato de sódio gasto na titulação ( $V_b$ ).
- VI. Calcular o volume do branco. Caso não seja necessária a adição de iodo, o  $V_b$  é equivalente ao volume de tiosulfato de sódio ( $V_{Na_2S_2O_3}$ ) gasto na titulação. Caso contrário, o volume do branco será:

$$V_b = V_{Iodo} - V_{Na_2S_2O_3}$$

No presente estudo, os ensaios foram realizados em duplicata e os valores adotados foram:

- Iodeto de potássio (2%): 11,4 mL;
- Ácido sulfúrico (1 N): 225  $\mu$ L;
- Solução indicadora de amido (2%): 115  $\mu$ L.

A adição da solução indicadora de amido 2% não proporcionou a coloração azulada e, dessa forma, adicionou-se 100  $\mu$ L da solução de iodo 0,005 N. Observou-se que foram necessários 0,1 mL de tiosulfato de sódio para tornar a solução transparente e, dessa forma, o volume do branco é igual a 0, ou seja, a solução de iodeto de potássio não possui outros compostos químicos.

### Determinação da produção de ozônio pelo ozonizador

<sup>2</sup> Solução de iodo (0,005 N): Colocar 0,317 g de iodo em 1 L de água destilada.

Os procedimentos para a determinação da produção de ozônio foram extraídos de Soares (2007) e devem ser adotados para cada vazão e posição do dosador.

- I. Adicionar à coluna de ozonização e ao frasco lavador de gás (*off-gas*) volumes de KI. Esses valores devem ser adotados durante todo o ensaio;
- II. Ajustar a vazão de ozônio no rotâmetro e a posição do dosador, e ozonizar durante tempo de contato de 3 a 15 minutos (t);
- III. Depois de finalizado o tempo de contato, coletar volume de amostra ( $V_{am}$ ) da coluna de ozonização e do frasco lavador de gás, fixando-as com solução de ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) 1 N, na proporção de 2 mL de  $H_2SO_4$  para cada 100 mL da amostra;
- IV. Titular cada amostra com tiosulfato de sódio até que se adquira coloração amarela-palha;
- V. Adicionar 2 mL de solução indicadora de amido para cada 200 mL de amostra, o que torna a amostra azulada;
- VI. Continuar a titulação com tiosulfato de sódio até que a cor azul desapareça totalmente (a solução tornar-se-á transparente). Anotar o volume total de tiosulfato de sódio gasto ( $V_{tio}$ ).

Na Figura 11 são apresentadas as colorações da solução de iodeto de potássio ozonizado ao longo de sua titulação.

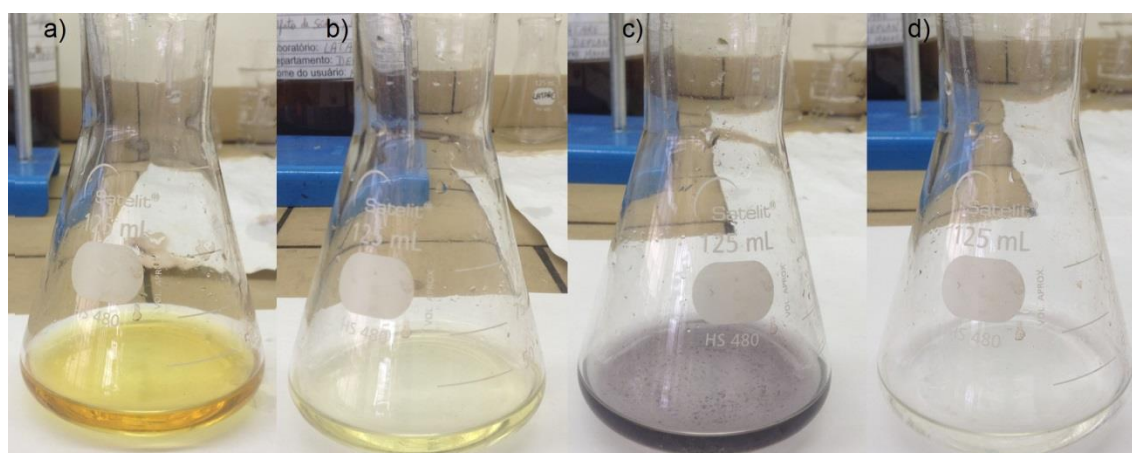


Figura 11. Titulação de iodeto de potássio ozonizado: a) Solução de KI ozonizada (a tonalidade amarela varia dependendo da vazão de oxigênio e do tempo de contato); b) Amostra titulada com tiosulfato de sódio (coloração amarelo-palha); c) Amostra após a adição de solução indicadora de amido; d) Solução final, após a titulação com tiosulfato de sódio.

Dessa forma, podem-se determinar as produções de ozônio na coluna de ozonização e no *off-gas* (parcela de ozônio que não é transferida para o meio líquido) pelas equações a seguir:

$$P_{coluna} = \frac{N_{tio} \cdot (V_{tio} - V_b) \cdot V_{KI} \cdot 1440}{V_{amostra} \cdot t}$$

Onde: P é a produção de ozônio na coluna de ozonização (g O<sub>3</sub>/h); N é a normalidade do tiosulfato de sódio (N); V<sub>tio</sub> corresponde ao volume gasto de tiosulfato de sódio na titulação da amostra (mL); V<sub>b</sub> é o volume gasto de tiosulfato de sódio na titulação do branco (mL); V<sub>KI</sub> é o volume da solução de iodeto de potássio a 2% adicionado na coluna de ozonização (L); V<sub>am</sub> é o volume da amostra coletado para titulação (mL); t é o tempo de ozonização (min.) e 1440 corresponde ao fator de conversão.

$$P_{off-gas} = \frac{N_{tio} \cdot (V_{tio} - V_b) \cdot V_{KI} \cdot 1440}{V_{amostra} \cdot t}$$

Onde: P é a produção de ozônio *off-gas* (g O<sub>3</sub>/h); N é a normalidade do tiosulfato de sódio (N); V<sub>tio</sub> corresponde ao volume gasto de tiosulfato de sódio na titulação da amostra (mL); V<sub>b</sub> é o volume gasto de tiosulfato de sódio na titulação do branco (mL); V<sub>KI</sub> é o volume da solução de iodeto de potássio a 2% adicionado no frasco lavador de gás (L); V<sub>am</sub> é o volume da amostra coletado para titulação (mL); t é o tempo de ozonização (min.) e 1440 corresponde ao fator de conversão.

A produção total de ozônio é dada em g O<sub>3</sub>/h e pode ser calculada por:

$$P_{total} = P_{coluna} + P_{off-gas}$$

Onde: P<sub>total</sub> é a produção de ozônio; P<sub>coluna</sub> é a produção de ozônio na coluna de ozonização (g O<sub>3</sub>/h) e P<sub>off-gas</sub> é a produção de ozônio no frasco lavador *off-gas* (g O<sub>3</sub>/h).

Obtida a produção de ozônio, pode-se calcular a dosagem de ozônio aplicada tanto na coluna de ozonização quanto no frasco lavador *off-gas*:

$$D_{coluna} = \frac{P_{coluna} \cdot t \cdot 1000}{V \cdot 60}$$

Onde: D é a dose parcial de ozônio na coluna de ozonização (mg/L); P é a produção de ozônio associada à determinada vazão de ozônio (g O<sub>3</sub>/h); t é o tempo de contato (min.) e V é o volume ozonizado de amostra (L).

$$D_{off-gas} = \frac{P_{off-gas} \cdot t \cdot 1000}{V \cdot 60}$$

Onde: D é a dose parcial de ozônio no frasco lavador *off-gas* (mg O<sub>3</sub>/L); P é o excesso de ozônio no frasco lavador de gás (g O<sub>3</sub>/h); t é o tempo de aplicação do ozônio na coluna de ozonização (min.) e V é o volume ozonizado de amostra (L).

A dose total de ozônio é dada em mg/L e pode ser calculada por:

$$D_{total} = D_{coluna} + D_{off-gas}$$

Onde: D<sub>total</sub> é a dose de ozônio; D<sub>coluna</sub> é a dose de ozônio na coluna de ozonização (mg/L) e D<sub>off-gas</sub> é a dose de ozônio no frasco lavador *off-gas* (mg/L).

A dosagem é um valor médio da concentração de ozônio durante determinado tempo de contato; assim, ensaios com mesmo volume de efluentes, mesma vazão de ozônio, mesma potência do ozonizador (e, conseqüentemente,

mesma produção de ozônio) e tempos de contato diferentes têm dosagens de ozônio diferentes, conforme mencionado por Soares (2007).

A partir desses dados, pode-se construir o gráfico que correlaciona a produção de ozônio à vazão de oxigênio (em L O<sub>2</sub>/min). A partir da dose de ozônio a ser aplicada no tratamento (D), da produção de ozônio (P) e do tempo de contato (t), determina-se o volume de efluente a ser ozonizado (V).

Na calibração do gerador de ozônio, os ensaios foram realizados em duplicata e os valores adotados foram:

- Volume de KI na coluna de ozonização: 0,250 L;
- Tempo de contato: 3 minutos;
- Volume de amostra (V<sub>am</sub>): 11,36 mL;
- Volume de ácido sulfúrico (1 N): 225 µL;
- Volume da solução indicadora de amido (2%): 115 µL.

#### 4.3.2. Oxidação do Ácido Mefenâmico via ozônio

- I. Preparar a água de estudo e deixar em descanso por 72 horas;
- II. Ajustar o pH da água de estudo, utilizando soluções de NaOH 1M e HCl 0,05 N;
- III. Para a prova em branco, adicionar volume fixo de água destilada e adicionar em um *erlenmeyer*, tomando o cuidado para que a ponta porosa fique totalmente imersa na solução;

Para os demais ensaios, adicionar volume fixo da água de estudo e adicionar em um *erlenmeyer*, tomando o cuidado para que a ponta porosa fique totalmente imersa na solução;

Os volumes a serem oxidados dependem da produção de ozônio pelo equipamento, do tempo de oxidação pré-estabelecido e da dose de ozônio desejada, sendo obtido por meio da expressão:

$$V = \frac{P \cdot t \cdot 1000}{D \cdot 60}$$

Onde: V é o volume a ser oxidado (L); P é a produção de ozônio na coluna de ozonização (g O<sub>3</sub>/h); t é o tempo de aplicação do ozônio na coluna de ozonização (min.) e D é a dose de ozônio desejada (mg O<sub>3</sub>/L).

- IV. Iniciar a ozonização<sup>3</sup> durante o tempo de oxidação pré-estabelecido;

<sup>3</sup> A vazão de oxigênio e a posição do dosador deverão garantir a dose de ozônio (mg O<sub>3</sub>/L) desejada, conforme a calibração do equipamento ozonizador.

V. xAo completar o tempo de oxidação, transferir a solução final para tubo de ensaio ou *vial*, para posterior leitura em equipamento HPLC.

No presente estudo, os ensaios foram realizados em triplicata e a leitura em HPLC foi feita um dia após o tratamento da amostra.

Em todos os ensaios, a concentração inicial teórica<sup>4</sup> da água de estudo é de 100 mg/L e todos as amostras foram submetidas à pH 3, 7 e 12.

As produções de ozônio, as doses aplicadas, os tempos de oxidação e os volumes ozonizados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Correlação entre tempo de oxidação, produção de ozônio, dose aplicada e volume da amostra.

Tempo oxidação (min.)	Produção de ozônio na coluna de ozonização (g O <sub>3</sub> /h)	Dose aplicada de ozônio(mg O <sub>3</sub> /L)	Volume de amostra (mL)
3	0,053	32,9	80
3	0,079	49,3	80
3	0,105	65,8	80

#### 4.4. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

As concentrações de Ácido Mefenâmico contidas em cada amostra foram determinadas por leitura em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

As análises em HPLC foram realizadas no Laboratório de materiais poliméricos e biossorbentes, coordenado pela Prof. Dr. Elma Neide Vasconcelos Martins Carrilho, na Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), campus Araras; e o equipamento HPLC utilizado é um Dionex Ultimate 3000, da Thermo Scientific (Alemanha).

Fez-se necessário, primeiramente, a calibração do equipamento, com conseqüente construção da curva referente ao Ácido Mefenâmico. Dessa forma, as concentrações residuais do Ácido Mefenâmico puderam ser mensuradas.

A calibração do equipamento e as leituras das concentrações remanescentes foram feitas pela Rafaela de Castro, graduanda em química.

##### 4.4.1. Calibração do equipamento HPLC

A calibração foi de acordo com metodologia proposta por Al-Qaim et al. (2014).

<sup>4</sup> A concentração inicial de 100 mg/L é teórica, pois, com os ajustes de pH, verificou-se redução na concentração. A concentração inicial real está apresentada nos resultados.

A separação foi em uma coluna Phenomenex (Merck, Darmstadt, Alemanha) C18 (2) de 250 mm de comprimento x 4,6 mm d.i.; 5 µm de tamanho de partícula. A fase móvel foi de acetonitrila, o detector é UV/Vis dad., a temperatura do forno foi de 35°C, o fluxo igual a 1,0 mL/min., o volume de injeção foi de 5 µL e a detecção no UV foi feita em comprimento de onda igual a 275 nm. O tempo de corrida foi de 5 minutos, suficiente para a retenção do Ácido Mefenâmico.

As análises foram feitas com solução padrão – Ácido Mefenâmico em metanol – de 1000 mg/L, 500 mg/L, 250 mg/L, 100 mg/L, 75 mg/L, 50 mg/L, 25 mg/L, 10 mg/L e 5 mg/L.

As soluções padrão foram colocadas em banho de ultrassom a 30°C, durante 15 minutos, visando à completa homogeneização e, em seguida, lidas no equipamento HPLC.

As amostras foram analisadas em triplicata e a curva de calibração foi construída a partir da média aritmética.

Para cada amostra de padrão, obtiveram-se os respectivos tempos de retenção do MEF, as áreas, absorbâncias e as concentrações lidas do Ácido Mefenâmico.

#### **4.4.2. Quantificação dos residuais de fármacos nas amostras**

De modo a evitar possíveis interferências na leitura, algumas das amostras de água de estudo bruta com pH corrigido a 3 e 12 (branco) foram diluídas quatro vezes em metanol. Contudo, verificou-se que a diluição não é necessária, e, portanto, tal procedimento deixou de ser adotado nas amostras subsequentes.

Com o objetivo de garantir a leitura da concentração remanescente, as amostras tratadas com ozônio, em pH 12, foram submetidas ao procedimento de *Spike*<sup>5</sup>. Todavia, constatou-se que os tratamentos não removem completamente o Ácido Mefenâmico, possibilitando, assim, a leitura da concentração remanescente mesmo na ausência de *Spike*.

As amostras – brutas (com pH corrigido) e tratadas – foram colocadas em banho de ultrassom a 30°C, durante 15 minutos, visando à completa homogeneização e, em seguida, foram lidas em equipamento HPLC.

---

<sup>5</sup> *Spike*: Adicionaram-se 500 µL da amostra tratada em 500 µL de padrão com metanol (a 60 mL/L).

Para cada amostra, obtiveram-se os respectivos tempos de retenção e concentrações remanescentes do Ácido Mefenâmico. Tais concentrações foram calculadas diferentemente, em função da diluição e do *Spike*, conforme mostrado a seguir:

- Amostras diluídas quatro vezes em metanol:

$$C_f = \text{Leitura remanescente} \cdot 4$$

Onde:  $C_f$  é a concentração remanescente de Ácido Mefenâmico (ppm); leitura remanescente é a concentração lida no HPLC (ppm) e 4 é o fator de diluição.

- Amostras submetidas à *Spike*:

$$C_f = (\text{Leitura remanescente} \cdot 2) - 60$$

Onde:  $C_f$  é a concentração remanescente de Ácido Mefenâmico (ppm); leitura remanescente é a concentração lida no HPLC (ppm), 2 é o fator de diluição e 60 é a concentração do padrão adicionado.

- Amostras não submetidas à diluição nem à *Spike*:

$$C_f = \text{Leitura remanescente}$$

Onde:  $C_f$  é a concentração remanescente de Ácido Mefenâmico (ppm); leitura remanescente é a concentração lida no HPLC (ppm).

Obtidas as concentrações remanescentes de Ácido Mefenâmico em cada amostra, calculou-se a eficiência do tratamento por:

$$\varepsilon = \frac{C_i - C_f}{C_i} \times 100$$

Onde:  $\varepsilon$  é a eficiência do tratamento (%);  $C_i$  é a concentração inicial (mg/L), determinada pelo branco (diferente em cada grupo de amostra);  $C_f$  é a concentração remanescente de Ácido Mefenâmico após tratamento (mg/L).

Visto que a precisão investigada no equipamento ficou em torno de 5% nos limites inferior e superior, qualquer valor de eficiência fora do intervalo de confiança será apresentado como <5% e >95%.

As eficiências permitem estabelecer as melhores condições de tratamento, tais como, tipo de oxidante, doses a serem aplicadas e pH da amostra.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. Calibração do gerador de ozônio

O gerador de ozônio utilizado opera com fluxos de oxigênio variáveis entre 0,03 L/min. e 4,0 L/min., os quais são ajustados por um rotâmetro. Diante disso, fez-se necessária a execução de ensaios preliminares para determinar a vazão de oxigênio a ser adotada.

Constatou-se que o fluxo mínimo produz quantidades de ozônio não mensuráveis pela titulação volumétrica (nessa condição, não houve variação de cor na solução) e que vazões elevadas acarretam em elevada produção, superior à comumente utilizada.

Dessa forma, adotou-se fluxo de oxigênio igual a 0,06 L/min., por permitir a produção usual em tratamento de água de abastecimento. Contudo, verificou-se que os volumes *off-gas* não foram passíveis de quantificação em nenhuma das condições analisadas.

O equipamento foi calibrado, portanto, com vazão fixa (0,06 L/min.) e potências variáveis (em função da posição do dosador). As informações sobre as potências foram obtidas junto ao fabricante, sendo que a potência aumenta linearmente com a posição do dosador, sendo mínima (50 W) na posição 1 e máxima (80 W) na posição 10.

Em todos os ensaios, anotaram-se os volumes de tiosulfato de sódio utilizado na titulação da amostra, sendo, dessa forma, possível calcular a produção de ozônio na coluna de ozonização.

As produções de ozônio (g O<sub>3</sub>/h) na coluna de ozonização em função de diferentes posições de dosador podem ser verificadas na Tabela 5.

Tabela 5. Produção de ozônio na coluna de ozonização.

Fluxo O <sub>2</sub> (L/min.)	Amostra	Potência (W)									
		50,00	53,33	56,67	60,00	63,33	66,67	70,00	73,33	76,67	80,00
0,06	Amostra 1	*	0,0526	0,0789	0,1053	0,2105	0,2368	0,2632	0,3158	0,3421	0,3947
	Duplicata	*	0,0526	0,0789	0,1053	0,2105	0,2368	0,2632	0,3158	0,3421	0,3947

\*Abaixo dos limites detectáveis

Construiu-se, então, a curva de calibração do gerador de ozônio, referente à produção na coluna de ozonização, conforme apresentado na Figura 12.

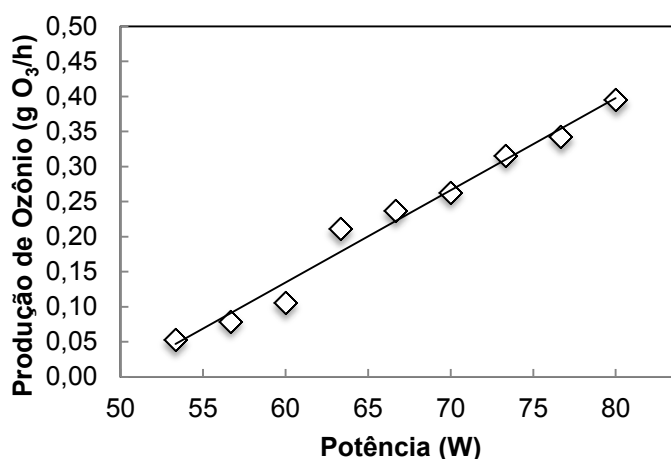


Figura 12. Produção de ozônio na coluna de ozonização (g O<sub>3</sub>/h), com o fluxo de oxigênio igual a 0,06L/min..

Em seguida, calculou-se a equação de regressão linear e o coeficiente de explicação para o gráfico apresentado, de modo a verificar se a curva de calibração é adequada.

A produção de ozônio na coluna de ozonização, em g O<sub>3</sub>/h, é obtida por:

$$P \left( \frac{gO_3}{h} \right) = 0,0132P_{ot} - 0,655$$

Onde: P é a produção de ozônio na coluna de ozonização (g O<sub>3</sub>/h); P<sub>ot</sub> é a potência (W).

A curva de calibração permite concluir que a produção de ozônio é maximizada à medida que se eleva a potência do ozonizador; o coeficiente de explicação é igual a 0,98 e indica que a produção de O<sub>3</sub> (P) pode ser bem explicada pela equação que relaciona potência (P<sub>ot</sub>), mantido o fluxo de oxigênio constante em 60 mL/min..

## 5.2. Calibração do equipamento HPLC

Cada amostra padrão, de concentração conhecida, foi lida em equipamento HPLC, e assim, obtiveram-se os respectivos tempos de retenção do MEF, área, absorbância e as concentrações de fármaco efetivamente lidas pelo equipamento.

Verificou-se que as soluções padrão de 1000 mg/L, 500 mg/L e 250 mg/L não estavam representativas, e, por isso, foram descartadas para a construção da curva de aferição e de calibração do equipamento HPLC.

O tempo de retenção do Ácido Mefenâmico variou de 3,877 a 4,122 minutos, próximos ao tempo obtido por Al Qaim (2014), de aproximadamente 3,9 minutos.

Os tempos de retenção do MEF e as absorvâncias referentes a cada solução padrão estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados da calibração do equipamento HPLC.

Concentração da solução padrão (mg/L)	Tempo de retenção (min.)	Absorbância (mAU)	Média Absorbância (mAU)	Desvio Padrão Absorbância
100	4,122	217,134	216,870	0,591
	4,047	216,051		
	4,077	217,424		
75	3,948	147,630	146,044	3,292
	3,945	149,041		
	3,943	141,460		
50	3,877	102,165	99,322	7,820
	3,887	88,645		
	3,898	107,155		
25	3,908	50,930	50,662	0,199
	3,940	50,453		
	3,905	50,602		
10	4,010	22,579	22,726	0,105
	4,023	22,783		
	4,025	22,816		
5	3,887	11,093	11,265	0,134
	3,897	11,419		
	3,955	11,284		

Por meio da construção da curva de calibração (Figura 13), pode-se concluir que os picos de cada cromatograma são diretamente proporcionais à concentração do fármaco.

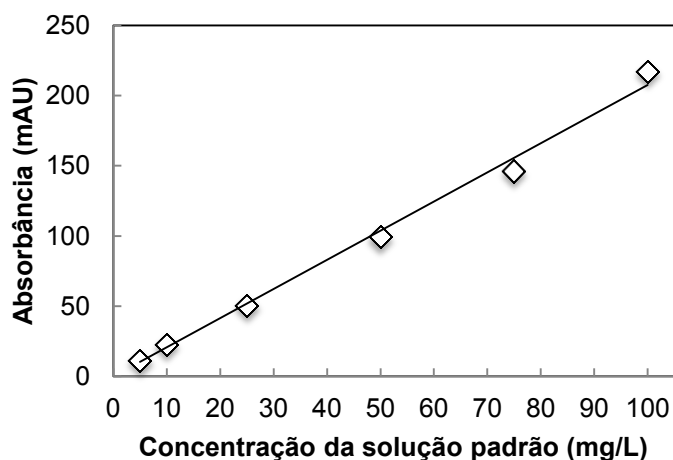


Figura 13. Curva de calibração do HPLC Dionex Ultimate 3000 – Thermo Scientific (Alemanha) para leituras de Ácido Mefenâmico.

Em seguida, calculou-se a equação de regressão linear e o coeficiente de explicação para o gráfico apresentado, de modo a verificar se a curva de calibração é adequada.

A equação de regressão linear corresponde a:

$$y = 2,0745x$$

Onde: y é a absorbância (mAU); x é a concentração de Ácido Mefenâmico (mg/L).

O coeficiente de explicação obtido referente à curva de calibração, igual a 0,99 indica que o equipamento Dionex Ultimate 3000 está devidamente calibrado.

Na Tabela 7 são apresentados os resultados das concentrações conhecidas de cada solução padrão às concentrações reais lidas pelo equipamento HPLC. São apresentados, também, a média da concentração lida e os respectivos desvios padrão.

Tabela 7. Resultados da aferição do equipamento HPLC.

Concentração da solução padrão (mg/L)	Tempo de retenção (min.)	Concentração lida no HPLC (mg/L)	Média Concentração lida no HPLC (mg/L)	Desvio Padrão Concentração lida no HPLC
100	4,122	104,604	103,587	0,832
	4,047	102,565		
	4,077	103,592		
75	3,948	71,917	69,836	3,919
	3,945	73,243		
	3,943	64,347		
50	3,877	45,807	44,750	4,045
	3,887	39,353		
	3,898	49,091		
25	3,908	23,533	23,259	0,195
	3,940	23,146		
	3,905	23,097		
10	4,010	10,700	10,723	0,023
	4,023	10,715		
	4,025	10,754		
5	3,887	5,023	5,190	0,125
	3,897	5,323		
	3,955	5,223		

A partir das concentrações lidas no HPLC, construiu-se a curva de aferição do equipamento, conforme apresentado na Figura 14.

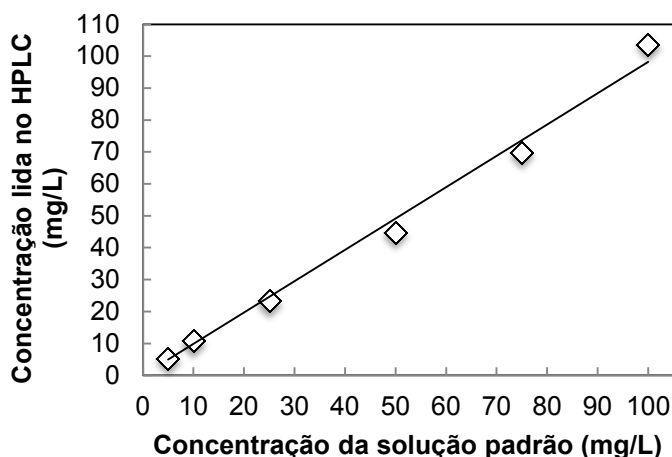


Figura 14. Curva de aferição do HPLC Dionex Ultimate 3000 – Thermo Scientific (Alemanha) para leituras de Ácido Mefenâmico.

Para garantir que a curva de aferição esteja adequada para as futuras leituras, a equação de regressão linear e o coeficiente de explicação foram calculados.

A equação de regressão linear corresponde a:

$$y = 0,9827x$$

Onde: y é a concentração de Ácido Mefenâmico lida pelo HPLC (mg/L); x é a concentração da solução padrão de Ácido Mefenâmico (mg/L).

Nota-se que apesar de o desvio padrão ser elevado quando a concentração da solução padrão é igual a 75 e 50 mg/L, o coeficiente de explicação (igual a 0,99) é próximo a um, o que permite concluir que o equipamento Dionex Ultimate 3000 está devidamente aferido e mostra-se adequado para a leitura do fármaco Ácido Mefenâmico.

### 5.3. Remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação por cloro e por ozônio

O ajuste de pH nas amostras brutas alterou a solubilidade do fármaco e, por isso, as eficiências do tratamento variaram em cada amostra.

Visualmente, é possível notar que o Ácido Mefenâmico torna-se mais solúvel à medida que o pH aumenta, estando completamente homogêneo em meio alcalino (Figura 15). Essa relação entre a solubilidade do Ácido Mefenâmico e o pH do meio também foi verificada por Martindale (1993), Gennaro (2004) e Patil et al. (2010).

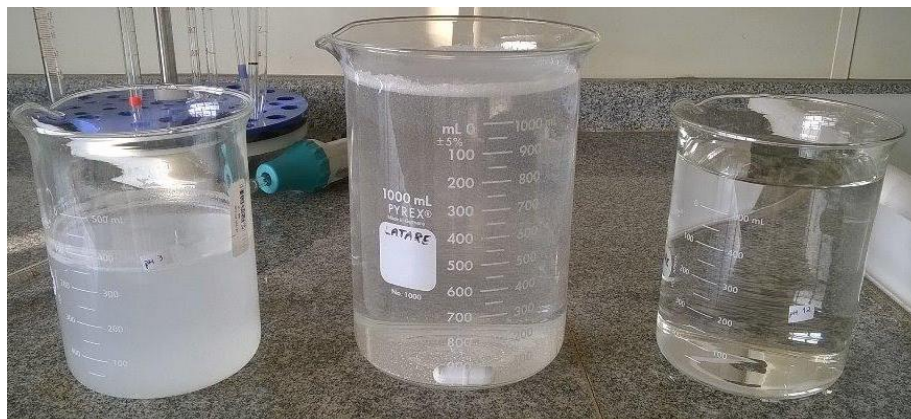


Figura 15. Solubilidade do Ácido Mefenâmico em diferentes condições de pH: 3 (à esquerda), 7 (centro), 12 (à direita).

Tais variações acarretam em diferentes eficiências do tratamento, pois a remoção do Ácido Mefenâmico é dificultada, requerendo maiores doses de oxidante quando a solubilidade é maior.

Verificou-se, ainda, que os ajustes no pH (diferentes solubilidades) alteram a concentração inicial de Ácido Mefenâmico presente na amostra bruta, provavelmente devido à retenção do fármaco na vidraria. Dessa forma, a concentração inicial teórica (100 mg/L) não foi verificada em nenhuma amostra bruta com pH corrigido.

Na Tabela 8 são apresentadas as concentrações iniciais reais após o ajuste de pH.

Tabela 8. Concentrações iniciais reais após o ajuste de pH.

pH da água de estudo bruta	Concentração de Ácido Mefenâmico (mg/L)	Média das concentrações (mg/L)	Desvio padrão
3	34,3108 1,0963	17,7036	16,6073
7	16,3244	16,3244	-
12	51,5584 30,4353	40,9969	10,5616

As variações nas concentrações iniciais reais nas amostras com mesmo pH ajustado decorre das transferências de solução, pois, devido o Ácido Mefenâmico ser pouco solúvel em água e ficar precipitado, não é possível garantir o mesmo índice de transferência em todos os casos.

Como consequência, o desvio padrão é muito elevado, e, por isso, o cálculo da eficiência do tratamento foi feito com base em sua respectiva concentração inicial, e não com as médias das concentrações iniciais.

Além do pH da amostra, verificou-se que o tipo e dose aplicada de oxidantes são parâmetros de suma importância, pois influenciam na remoção do Ácido Mefenâmico, conferindo menor ou maior eficiência ao tratamento.

Na Tabela 9 são apresentados, resumidamente, os resultados dos ensaios de oxidação por cloro, em função das diferentes condições aplicadas. Os valores entre parênteses referem-se aos desvios padrão relativizados em relação à média.

Tabela 9. Resultados da remoção do MEF via oxidação com cloro.

<b>Tratamento</b>	<b>pH</b>	<b>Tempo de oxidação (min.)</b>	<b>Dose oxidante (mg/L)</b>	<b>Eficiência (%)</b>
Cloro	pH 3	3	10,3	<5 (33%)
Cloro	pH 3	3	14,4	19,5 (30%)
Cloro	pH 3	3	20,6	14,0 (2%)
Cloro	pH 7	3	10,3	<5 (5%)
Cloro	pH 7	3	14,4	9,5 (17%)
Cloro	pH 7	3	20,6	<5 (5%)
Cloro	pH 12	3	10,3	7,3 (4%)
Cloro	pH 12	3	14,4	9,6 (10%)
Cloro	pH 12	3	20,6	11,3 (7%)

A partir dos resultados obtidos, conclui-se que o cloro não é recomendável para a remoção de Ácido Mefenâmico, pois as eficiências obtidas em todos os ensaios foram baixas, inferiores a 20%, sendo que a melhor condição foi atingida em meio ácido e aplicação de dose intermediária.

Na Figura 16 estão ilustradas as variações da eficiência do tratamento devido às diferentes aplicações de dosagem de cloro.

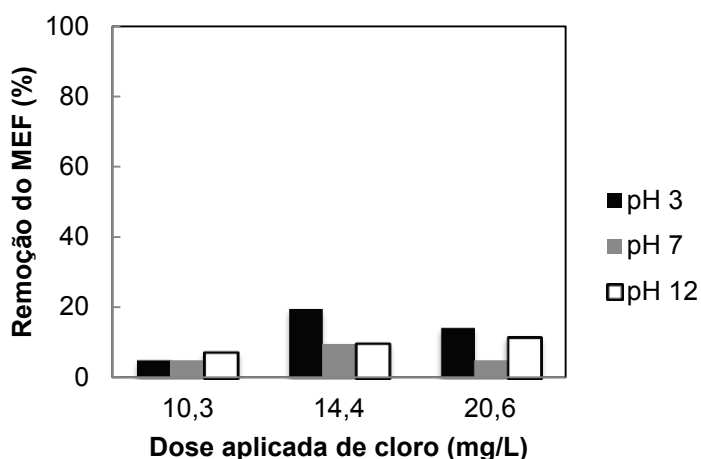


Figura 16. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com cloro ( $t = 3$  min.), em função da dose aplicada.

Esperava-se que os melhores resultados fossem obtidos quando as amostras fossem oxidadas por maiores concentrações de cloro. Contudo, assim como nos estudos de Lima (2014), nota-se que o aumento de dosagem não implica, necessariamente, em aumento de eficiência de remoção.

Acredita-se que isso se deve à baixa solubilidade do Ácido Mefenâmico em condições de pH ácido e neutro, pois as concentrações do fármaco presentes em cada amostra analisada podem ter sido diferentes.

A hipótese só foi confirmada quando a solução estava completamente homogeneizada (condição observada em pH 12), ou seja, todas as amostras apresentavam as mesmas concentrações de Ácido Mefenâmico. Nesse caso, as eficiências de remoção aumentaram à medida que a dose aplicada de cloro aumentou.

Como visto, a eficiência do tratamento depende também do pH da solução. Tal relação pode ser verificada na Figura 17.

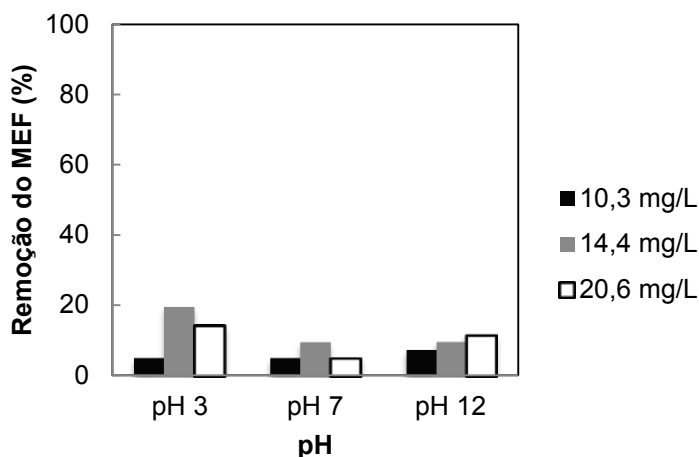


Figura 17. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com cloro ( $t = 3$  min.), em função do pH das amostras.

O tratamento com cloro mostrou-se mais eficaz nas condições de pH igual a 3, pois o potencial de oxidação do cloro, conforme mencionado por Van Bremem (1984), Meyer (1994), Earth Tech (2005) e Di Bernardo e Dantas (2005), é maior em meios ácidos, devido o predomínio de gás cloro e ácido hipocloroso, os quais apresentam potenciais de oxidação superiores ao do hipoclorito, predominante em meio alcalino.

Conforme supramencionado, o cloro não se mostrou eficaz na remoção do Ácido Mefenâmico, mesmo nas condições de pH e dosagens mais favoráveis. As baixas eficiências do tratamento decorrem do reduzido tempo de oxidação aplicado, insuficiente para o contato entre o fármaco e o oxidante cloro.

Isso condiz com a afirmação de Lee e Von Gunten (2010) de que são necessárias algumas horas para a degradação de compostos. Moruzzi et al. (2014) obtiveram índices de remoção do Ácido Mefenâmico superiores à 90%, decorrentes de maiores tempos de reação (30 e 60 minutos), mesmo em concentração de 10 mg  $\text{Cl}_2/\text{L}$ .

Nota-se, ainda, que as eficiências obtidas nesse estudo são muito inferiores àquelas obtidas por Lima (2014), provavelmente pelo fato de as amostras não terem sido filtradas em membranas de 0,45  $\mu\text{m}$ , e não somente pelo tempo de contato (3 minutos) ser inferior aos 30 minutos aplicados pela autora.

Em contrapartida, o tratamento com ozônio é efetivo na remoção do Ácido Mefenâmico, pois é possível obter eficiências superiores a 90%, por meio de ajustes dos diferentes parâmetros.

O Ácido Mefenâmico também foi eficientemente removido (de 54 a mais de 99%) por Nakada et al. (2007), apesar das condições de estudo terem sido diferentes. Os autores submeteram as amostras a 3 mg O<sub>3</sub>/L e tempo de reação de 27 minutos.

Na Tabela 10 são apresentados, resumidamente, os resultados dos ensaios de oxidação por ozônio, em função das diferentes condições aplicadas. Os valores entre parênteses referem-se aos desvios padrão relativizados em relação à média.

Tabela 10. Resultados da remoção do MEF via oxidação com ozônio.

<b>Tratamento</b>	<b>pH</b>	<b>Tempo de oxidação (min.)</b>	<b>Dose oxidante (mg/L)</b>	<b>Eficiência (%)</b>
Ozônio	pH 3	3	32,9	43,1 (9%)
Ozônio	pH 3	3	49,3	52,9 (15%)
Ozônio	pH 3	3	65,8	64,9 (25%)
Ozônio	pH 7	3	32,9	33,3 (39%)
Ozônio	pH 7	3	49,3	90,2 (45%)
Ozônio	pH 7	3	65,8	>95 (12%)
Ozônio	pH 12	3	32,9	<5 (6%)
Ozônio	pH 12	3	49,3	<5 (10%)
Ozônio	pH 12	3	65,8	>95 (5%)

Observa-se que é possível remover completamente o Ácido Mefenâmico, desde que a amostra encontre-se em meio alcalino e que sejam aplicadas elevadas dosagens de ozônio.

Diferentemente do tratamento com cloro, verificou-se que, nesse caso, a eficiência é diretamente proporcional à concentração aplicada de ozônio.

Na Figura 18 estão ilustradas as variações da eficiência do tratamento devido às diferentes aplicações de dosagem de ozônio.

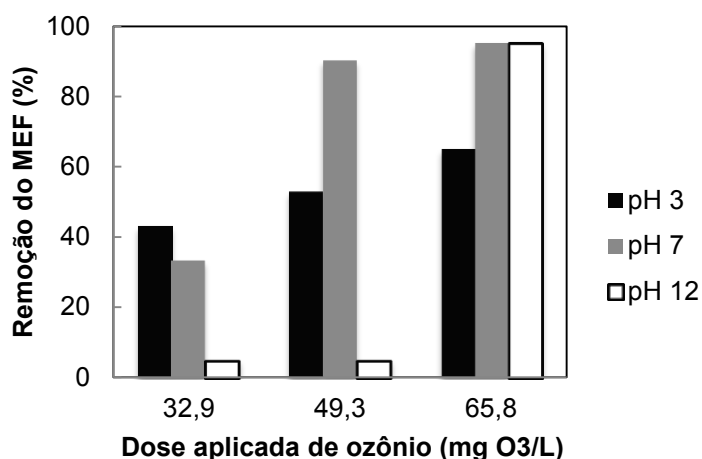


Figura 18. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com ozônio ( $t = 3$  min.), em função da dose aplicada.

Para os ensaios com pH iguais e dosagens de ozônio diferentes, era esperado que quanto maior fosse a dose, maiores seriam as eficiências alcançadas. Isso foi de fato observado, em todas as condições de pH.

Apesar de Dantas et al. (2007), após estudarem a degradação do fármaco bezafibrato, terem concluído o mesmo, essa condição nem sempre é verificada na literatura. Gadotti (2003), por exemplo, dobrou a dose de ozônio e removeu 14,4% a menos de DQO. Soares (2007) também obteve resultados semelhantes: aumentando a dose de ozônio de 10 mg/L para 20 mg/L, a eficiência da remoção de DQO decresceu até 12,5%.

Conforme relatado por Almeida et al. (2004), Cañizares (2007) e Homem e Santos (2011), a oxidação em pH ácido ocorre via ozônio molecular e, em meio alcalino, a reação ocorre via radical hidroxila, tendendo a um maior potencial de degradação.

Embora esse incremento de eficiência em função do aumento do pH tenha sido constatado, por exemplo, no tratamento para remoção de penicilina (BALCIOGLU e ÖTKER, 2003; ARSLAN-ALATON e CAGLAYAN, 2005) e de ceftriaxona (aumento de 8% ao elevar o pH de 7 a 11) (BALCIOGLU e ÖTKER, 2003), não foi verificado na remoção de Ácido Mefenâmico.

Nesse estudo, o meio alcalino mostrou-se mais eficaz somente quando as amostras foram submetidas às elevadas dosagens de ozônio. Isso é consequência da completa solubilização do Ácido Mefenâmico em água quando o pH é alcalino, pois, dessa forma, a remoção é dificultada, sendo necessárias maiores doses de oxidante para a efetiva oxidação do fármaco.

Na Figura 19 é apresentada a eficiência do tratamento em função dos diferentes pH das amostras.

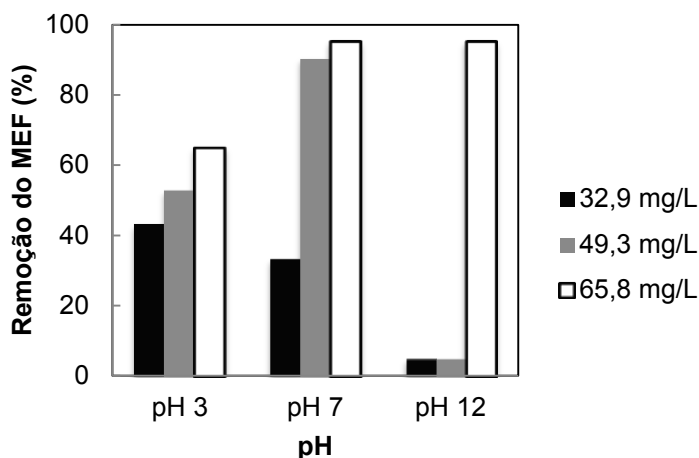


Figura 19. Eficiência de remoção do Ácido Mefenâmico via oxidação com ozônio ( $t = 3$  min.), em função do pH da amostra.

Observa-se que a eficiência do tratamento em pH 3 foi superior à do meio neutro e alcalino apenas quando se aplicou baixa dose de ozônio. Ao submeter as amostras de meio ácido às concentrações intermediárias ou elevadas de ozônio, as eficiências do tratamento foram inferiores às aquelas apresentadas em pH 7 e 12.

O tratamento das amostras em pH neutro mostrou-se eficaz quando se aplicaram doses moderadas e elevadas de oxidante, pois, nessas condições, atingiram-se eficiências aproximadas de 90% e 95%, respectivamente.

Embora a remoção total do fármaco tenha sido atingida em meio alcalino, recomenda-se o tratamento em pH 7, pois, nessas condições, a eficiência é elevada e não são requeridas elevadas dosagens de ozônio, além de que o pH dessa água estará em consonância com o padrão de qualidade de água – pH entre 6 e 9 – exigido pela Resolução Conama nº 357 (BRASIL, 2005), dispensando posterior correção de pH.

Os resultados da oxidação por cloro e por ozônio em função do pH, tempo de oxidação e dosagens de oxidante podem ser consultados integralmente no apêndice B.

## 6. CONCLUSÃO

O equipamento gerador de ozônio utilizado mostrou-se adequado para o tratamento de água, pois é capaz de produzir as dosagens usualmente utilizadas, sendo que a produção de ozônio é maximizada com o incremento de potência, variando de 52,6 a 394,7 mg O<sub>3</sub>/h.

Foi possível construir a curva de calibração do equipamento HPLC ( $y=2,0745x$ ,  $R^2=0,99$ ), possibilitando, portanto, mensurar adequadamente as concentrações residuais de Ácido Mefenâmico.

Conclui-se que a eficiência do tratamento com cloro é maximizada quando a amostra é submetida a pH ácido e possivelmente à elevado tempo de contato. Contudo, mesmo nas melhores condições (14,4 mg Cl<sub>2</sub>/L a pH 3), o Ácido Mefenâmico presente em águas de abastecimento não será eficientemente removido (inferior a 20%) quando submetido apenas ao tratamento de oxidação via cloro, devendo investigar-se a possível associação à nanofiltração.

O ozônio, por outro lado, é eficaz para remover o Ácido Mefenâmico (superior a 90%), mesmo quando se aplicam doses intermediárias de agente oxidante. O tratamento será mais eficiente quando as amostras estiverem em meio neutro (pH 7) ou alcalino (pH 12), com doses moderada a elevada de oxidante (de 49,3 mg O<sub>3</sub>/L a 65,8 mg O<sub>3</sub>/L); sendo que recomenda-se o tratamento em pH próximo à neutralidade.

Destaca-se a necessidade de novas pesquisas para otimizar os processos, para avaliar a eficiência dos tratamentos na remoção de outros compostos farmacêuticos e também para analisar a formação de subprodutos formados durante o tratamento com cloro e com ozônio.

## REFERÊNCIAS

ACERO, J. L. et al. Kinetics of aqueous chlorination of some pharmaceuticals and their elimination from water matrices. **Water Research**, Nova Iorque, v. 44, n. 14, p. 4158-4170, 2010.

ADAMS, C. et al. Removal of Antibiotics from Surface and Distilled Water in Conventional Water Treatment Processes. **Journal of Environmental Engineering**, Nova Iorque, v. 128, n. 3, p. 253-260, 2002.

ALLEN, Y. et al. The extent of oestrogenic contamination in the UK estuarine and marine environments--further surveys of flounder. **Science of the total environment**, Amsterdam, v. 233, n. 1-3, p. 5-20, 1999.

ALMEIDA, E. et al. Tratamento de efluentes industriais por processos oxidativos na presença de ozônio. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 818-824, 2004.

AL-QAIM, F. F. et al. Development and validation of HPLC analytical assay method for Mefenamic Acid tablete (PONSTAN). **International Journal of Chemical Sciences**, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 62-72, 2014.

ANDREOZZI, R. et al. Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. **Catalysis Today**, [S.l.], v. 53, n. 1, p.51-59, 1999.

ANDREOZZI, R. et al. Antibiotic Removal from Wastewaters: The ozonation of amoxicillin. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 122, n. 3, p. 243-250, 2005.

ANTONIO, S. G. **Aplicação da difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos**. 2010. 161f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2010.

APHA, AWWA; WPCF (1998). *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater*. 20th. Ed., American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation, Washington DC, USA.

ARGENTON, A. **Conceitos fundamentais de cromatografia a líquido de alto desempenho (HPLC)**. São José do Rio Preto, 2010. Disponível em: < [http://www.crq4.org.br/sms/files/file/conceitos\\_hplc\\_2010.pdf](http://www.crq4.org.br/sms/files/file/conceitos_hplc_2010.pdf) >. Acesso em: 20 mar. 2014.

ARSLAN-ALATON, I.; BALCIOGLU, I. A. Biodegradability assessment of ozonated raw and biotreated pharmaceutical wastewater. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, Nova Iorque, v. 43, p. 425-431, 2002.

ARSLAN-ALATON, I.; CAGLAYAN, A. E. Ozonation of Procaine Penicillin G Formulation Effluent – Part I: Process Optimization and Kinetics. **Chemosphere**, Oxford, v. 59, n. 1, p. 31-39, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 9425**: Hipoclorito de Sódio: Determinação de cloro ativo – Método Volumétrico. Rio de Janeiro, 2 ed., 2005.

ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química**: questionando a vida moderna e o meio ambiente. Porto Alegre: Bookman, 2001.

BALCIOGLU, I. A.; ÖTKER, M. Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by O<sub>3</sub> and O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> processes. **Chemosphere**, Oxford, v. 50, n.1, p. 85-95, 2003.

BAZZOLI, N. **O Uso da Desinfecção no Combate à Cólera**. Apostila da Fundação Nacional de Saúde – Coordenação Regional de Minas Gerais. Recife: FNS/Opas. (Mimeo.), 1993.

BELFROID, A. C. et al. Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. **Science of the total environment**, Amsterdam, v. 225, n. 1-2, p. 101-108, 1999.

BESNAULT, S. et al. Technical, economic and environmental evaluation of advanced tertiary treatments for micropollutants removal (oxidation and adsorption). In: IWA Specialist Conference on EcoTechnologies for Sewage Treatment Plants, 2., 2014, Verona. **Anais...** Verona, 2014.

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

BOXALL, A. B. et al. Uptake of veterinary medicines from soils into plants. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, Easton, v. 54, n. 6, p. 2288-2297, 2006.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Lei n. 357, de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, n. 53, de 18 de março de 2005, p. 58-63, 2005. Disponível em: < <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf> >. Acesso em: 16 set. 2015.

BRITTO, J. M.; RANGEL, M. C. Processos avançados de oxidação de compostos fenólicos em efluentes industriais. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 114-122, 2008.

BULHÕES, G. P.; ANDENA, M. B.; DIAS, I. L. T.. Desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas de Ácido Mefenâmico. **Interbio**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 1981-3775, 2012.

CAÑIZARES, P. et al. Costs of the electrochemical oxidation of wastewaters: A comparison with ozonation and Fenton oxidation processes. **Journal of Environmental Management**, Londres, v. 90, n. 1, p. 410-420, 2007.

CHANG, E. E. et al. Degradation of mefenamic acid from aqueous solution by the ozonation and O<sub>3</sub>/UV processes. **Separation and Purification Technology**, [S.l.], v. 98, n. 8, p. 123-129, 2012.

CIOLA, R. **Fundamentos da Cromatografia a Líquido de Alto Desempenho**. São Paulo: Edgar Blücher, 1998.

COLLINS, G.L.B, BONATO, P.S.; Introdução a métodos cromatográficos. 7ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 1997, 279 p.

CUNHA, V. R. R. **Intercalação de fármacos com atividade anti-inflamatória (Ácido Mefenâmico e piroxicam) em hidróxido duplo lamelar**. 2007. 130f. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

DANTAS, R. F. et al. Bezafibrate removal by means of ozonation: Primary intermediates, kinetics, and toxicity assessment. **Water Research**, Nova Iorque, v. 41, n. 12, p. 2525-2532, 2007.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B.; VIEIRA, P. C. Cromatografia: um breve ensaio. **Química Nova na Escola**, São Paulo, v. 7, p. 21-25, 1998.

DEGRÉMONT. **Water Treatment Handbook**. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1979.

DÍAZ-CRUZ, M. S.; ALDA, M. J. L.; BARCELÓ, D. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. **Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdam, v. 22, n. 6, p. 340-351, 2003.

DI BERNARDO, L.; DANTAS, A. D. B. **Método e Técnicas de Tratamento de Água**. 2. ed., v. 2, São Carlos: RiMa, 2005.

DOLLIVER, H.; KUMAR, K.; GUPTA, S. Sulfamethazine uptake by plants from manure-amended soil. **Journal of Environmental Quality**, Madison, v. 36, n. 4, p. 1224-1230, 2007.

DRUGBANK. **Mefenamic Acid Database Drugbank**. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/>>. Acesso em: 14 out. 2015.

EARTH TECH. **Chlorine and Alternative Disinfectants Guidance Manual**. Canadá: Manitoba, 2005.

ESPUGLAS, S. et al. Ozonation and advanced oxidation technologies to remove endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water effluents. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 149, n. 3, p. 631-642, 2007.

FEITOSA-FELIZZOLA, J.; CHIRON, S. Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France). **Journal of Hydrology**, Amsterdam, v. 364, n. 1-2, p. 50-57, 2009.

FERDIG, M.; KALETA, A.; BUCHBERGER, W. Improved liquid chromatographic determination of nine currently used (fluoro) quinolones with fluorescence and mass spectrometric detection for environmental samples. **Journal of Separation Science**, [S.l.], v. 28, n. 13, p. 1448-1456, 2005.

GADOTTI, R. F. **Pós-tratamento de efluente de reator anaeróbio compartimentado por oxidação com ozônio precedendo biofiltro aerado**

- submerso**. 2003. 180f. Tese (Doutorado em Engenharia Hidráulica e Saneamento) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade São Paulo, São Carlos, 2003.
- GENNARO, A.R.; REMINGTON: **A Ciência e a Prática da Farmácia**, 20. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p. 1415.
- GILPIN, R. K.; ZHOU, W.. Infrared studies of the thermal conversion of mefenamic acid between polymorphic states. **Vibrational Spectroscopy**, Amsterdam, v. 37, n.1, p. 53-59, 2005.
- GLAZE, W. H. et al. Evaluation of ozonation by-products from two California surface waters. **Journal American Water Works Association**, Nova Iorque, v. 81, n. 8, p. 66-73, 1989.
- GRACIA, R. et al. Study of the catalytic ozonation of humic substances in water and their ozonation by-products. **Ozone: Science & Engineering**, v. 18, n. 3, p. 195-208, 1996.
- GROTE, M. et al. Incorporation of veterinary antibiotics into crops from manured soil, **Federal Agriculture Research**, [S.l.], v. 57, p. 25-32, 2007.
- HALLING-SORENSEN, B. et al. Occurrence, fate and Effects of pharmaceutical substances in the environment – A review. **Chemosphere**, Oxford, v. 36, n. 2, p.357-393, 1998.
- HIRSCH, R. et al. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. **Science of the total environment**, Amsterdam, v. 225, n. 1-2, p. 109-118, 1999.
- HOMEM, V.; SANTOS, L.. Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices - A review. **Journal of Environmental Management**, Londres, v. 92, p. 2304-2347, 2011.
- HUBER, M. M. et al. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 39, n. 11, p. 4290-4299, 2005.
- HUTCHINSON T. H. Reproductive and developmental effects of endocrine disrupters in invertebrates: in vitro and in vivo approaches. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 131, n. 1-2, p. 75-81, 2002.
- IKEHATA, K.; NAGHASHKAR, N.J.; EL-DIN, M.G. Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review. **Ozone: Science & Engineering**, [S.l.], v. 28, n. 6, p. 353-414, 2006.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE OPINIÃO PÚBLICA E ESTATÍSTICA. **Venda de medicamentos deve movimentar R\$ 70 bilhões no Brasil**, 2013. Disponível em: <<http://www.ibope.com.br/>>. Acesso em: 17 out. 2014.
- JACOBSEN, A. M. et al. Simultaneous extraction of tetracycline, macrolide and sulfonamide antibiotics from agricultural soils using pressurised liquid extraction, followed by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, [S.l.], v. 1038, n. 1-2, p. 157-170, 2004.

JELONEK, P.; NECZAJ, E.. The use of Advanced Oxidation Processes (AOP) for the treatment of landfill leachate. **Inżynieria i Ochrona Środowiska**, [S.I.], v. 15, n. 2, p. 203-217, 2012.

JONES, O. A.; VOULVOULIS, N.; LESTER, J. N. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. **Water Research**, Nova Iorque, v. 36, n. 20, p. 5013-5022, 2002.

JONES-LEPP T. L.; STEVENS, R. Pharmaceuticals and personal care products in biosolids/sewage sludge: the interface between analytical chemistry and regulation. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Heidelberg, v. 387, n. 4, p. 1173-1183, 2007.

KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. **Ecological Indicators**, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-13, 2008.

KIM, S. C.; CARLSON, K. Occurrence of ionophore antibiotics in water and sediments of a mixed-landscape watershed. **Water Research**, Nova Iorque, v. 40, n. 13, p. 2549-2560, 2006.

KINNEY, C. A. et al. Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 40, n. 23, p. 7207-7215, 2006.

KO, Y. W.; CHIANG, P. C.; CHANG, E. E. Ozonation of phydroxybenzoic acid solution. **Ozone: Science & Engineering**, v. 20, n. 5, p. 343-360, 1998.

KOLPIN, D. W. et al.. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in US Streams, 1999-2000: a national reconnaissance. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 36, n. 6, p. 1202-1211, 2002.

KUMAR, K. et al. Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. **Journal of Environmental Quality**, Madison, v. 34, n. 6, p. 2082-2085, 2005.

LAAK, T. L. T. et al. Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: A mass balance approach for the river Rhine. **Environment International**, Nova Iorque, v. 36, n. 5, p. 403-409, 2010.

LEE, Y.; VON GUNTEN, U. Oxidative transformation of micropollutants during municipal wastewater treatment: Comparison of kinetic aspects of selective (chlorine, chlorine dioxide, ferrate and ozone) and non-selective oxidants (hydroxyl radical). **Water Research**, Nova Iorque, v. 44, p. 555-566, 2010.

LEGRINI, O.; OLIVEROS, E.; BRAUN, A. M. Photochemical Processes for Water Treatment. **Chemical Reviews**, Washington, v. 93, n. 2, p. 671-698, 1993.

LIMA, V. B. **Remoção do Ácido Mefenâmico em solução aquosa com carvão ativado em pó e via oxidação com cloro**. 2014. 100f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil e Ambiental) – Faculdade de Engenharia de Bauru, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Bauru, 2014.

MAHMOUD, A.; FREIRE, R. S.. Métodos emergentes para aumentar a eficiência do ozônio no tratamento de águas contaminadas. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 198-205, 2007.

MARÇO, P. H.; POPPI, R. J.; SCARMINIO, I. S. Procedimentos analíticos para identificação de antocianinas presentes em extratos naturais. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, 1218-1223, 2008.

MARTINDALE, W. **The Extra Pharmacopoeia**, 30.ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993.

MCDOWELL, D. C. et al. Ozonation of Carbamazepine in Drinking Water: Identification and Kinetic Study of Major Oxidation Products. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 39, p. 8014-8022, 2005.

MEYER, S. T.. O Uso de Cloro na Desinfecção de Águas, a Formação de Trihalometanos e os Riscos Potenciais à Saúde Pública. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 99-110, jan./mar. 1994.

MIGLIORE, L.; COZZOLINO, S.; FIORI, M. Phytotoxicity to and uptake of enrofloxacin in crop plants. **Chemosphere**, Oxford, v. 52, n. 7, p. 1233-1244, 2003.

MIRANDA, N. D. **Ozonização e peroxidação de efluente sanitário proveniente de alagados construídos e reator compartimentado anaeróbio/aeróbio visando reúso**. 2014. 147f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil e Ambiental) – Faculdade de Engenharia de Bauru, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Bauru, 2014.

MÖHLE, E. et al. Examination of the degradation of drugs in municipal sewage plants using liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. **Acta Hydrochimica et Hydrobiologica**, [S.l.], v. 27, p. 430-436, 1999.

MOMPELAT, S.; BOT, B. L.; THOMAS, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. **Environment International**, Nova Iorque, v. 35, n. 5, p. 803-814, 2009.

MORUZZI, R. B. et al. Remoção do Ácido Mefenâmico em água utilizando carvão ativado em pó, lama vermelha e oxidação com cloro, **Química Nova**, São Paulo, v. 37, n. 10, p. 1594-1599, 2014.

MULROY, A. Monitoring and analysis of water and wastes. **Water Environment & Technology**, [S.l.], v.13, n. 2, p. 32-36, 2001.

NAKADA, N. et al. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. **Water Research**, Nova Iorque, v. 40, n. 17, p. 3297-3303, 2006.

NAKADA, N. et al. Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant. **Water Research**, Nova Iorque, v. 41, p. 4373-4382, 2007.

PARK, S. H.; CHOI, H. K. The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acid drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 321, p. 35-41, 2006.

PASSARETTI FILHO, J. **Desenvolvimento de método analítico para determinação de ozônio residual em água utilizando a técnica de fluorescência**

**e estudo da viabilidade da construção de um sensor fluorimétrico em uma gota de solução para determinação de ozônio em ar.** 2010. 80f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2010.

PATIL, P. B. et al. Development of dissolution medium for poorly water soluble drug mefenamic acid. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, [S.l.], v. 1, p. 544-549, 2010.

PEI, R. et al. Effect of River Landscape on the sediment concentrations of antibiotics and corresponding antibiotic resistance genes (ARG). **Water Research**, Nova Iorque, v. 40, n. 12, p. 2427-2435, 2006.

PERON, Keila Angélica. **Validação da metodologia analítica para a determinação do diclofenaco sódico em amostras de esgoto da estação de tratamento da cidade de Araraquara-SP.** 2007. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75132/tde-04062007-172635/>>. Acesso em: 05 dez. 2014.

RICHARDSON, M. L.; BOWRON, J. M. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Londres, v. 37, p. 1-12, 1985.

RICHTER, C. A.; AZEVEDO NETTO, J. M. **Tratamento de água: tecnologia atualizada.** São Paulo: Edgar Blücher, 1991.

SACHER, F. et al. Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 938, n. 1-2, p. 199-210, 2001.

SALLA, M. R. (2006). **Sistema de ozonização em esgoto de reator anaeróbio: Estudo da hidrodinâmica e das respostas oscilantes de DQO.** 2006. 446p. Tese (Doutorado em Hidráulica e Saneamento) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.

SANTOS, J. H. Z; PIZZOLATO, T. M.; CUNHA, A. C. B. Desenvolvimento de metodologia analítica para quantificação de fármacos em meio aquático por extração em fase sólida e HPLC. **Revista de Ciências Ambientais**, Canoas, v. 1, n. 2, p. 19-34, 2007.

SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, Oxford, v. 65, n. 5, p. 725-759, 2006.

SHENKER, M. et al. Uptake of carbamazepine by cucumber plants – A case study related to irrigation with reclaimed wastewater. **Chemosphere**, Oxford, v. 82, n. 6, p. 905-910, 2011.

SILVA, G. H. R. et al. Anaerobic effluent disinfection using ozone: by-products formation. **Bioresource Technology**, Essex, v. 101, n. 18, p. 6981-6986, 2010.

SILVA, G. H. R. et al. Anaerobic effluent disinfected with ozone/hydrogen peroxide. **Ciência e Engenharia**, Uberlândia, v. 21, n. 1, p. 01-07, 2012.

SKOOG, A. D.; HOLLER, J. F.; NIEMAN, A. T. **Princípios de análise instrumental**. 5. ed., Porto Alegre: Bookman, 2002.

SNYDER, S. A. Occurance, Treatment, and Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Water. **Ozone: Science & Engineering**, [S.l.], v. 30, n. 1, p. 65-69, 2008.

SOARES, L. V. **Ozonização de esgoto sanitário: estudo da hidrodinâmica, transferência de massa e inativação de microorganismos indicadores**. 2007. 249f. Tese (Doutorado em Hidráulica e Saneamento) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

SOULET, B.; TAUXE, A.; TARRADELLAS, J.. Analysis of Acidic Drugs in Swiss Wastewaters. **International Journal Of Environmental Analytical Chemistry**, Nova Iorque, v. 82, n. 10, p.659-667, 2002.

STUER-LAURIDSEN, F. et al. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. **Chemosphere**, Oxford, v. 40, n. 7, p. 783-793, 2000.

STUMPF, M. et al. Polar drugs residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the total environment**, Amsterdam, v. 225, n. 1-2, p. 135-141, 1999.

SUMPTER, J. P.. Xenoendocrine disrupters – environmental impacts. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 102-103, n. 28, p. 337-342, 1998.

TAKAHARA, H.; NAKAYAMA, S.; TSUNO, H.. Application of Ozone to Municipal Sewage Treatment. In: International Conference Ozone and UV, 2006, Berlim. **Anais...** Berlim, 2006.

TAUXE-WUERSCH, A. et al. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. **Water Research**, Nova Iorque, v. 39, p. 1761-1772, 2005.

TENHOOR, C. N.; BAKATSELOU, V.; DRESSMAN, J. Solubility of Mefenamic Acid Under Simulated Fed – and Fasted-State Conditions. **Pharmaceutical Research**, Nova Iorque, v. 8, n. 9, p. 1203-1205, 1991.

TERNES, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Research**, Nova Iorque, v. 32, n. 11, p. 3245-3260, 1998.

TERNES, T. A. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. **Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdam, v. 20, n. 8, p. 419-434, 2001.

TERNES, T. A. et al. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. **Science of the total environment**, Amsterdam, v. 225, n. 1-2, p. 81-90, 1999.

TERNES, T. A. et al. Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?. **Water Research**, Nova Iorque, v. 37, n. 8, p. 1976-1982, 2003.

TERNES, T. A.; HIRSCH, R. Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 34, p. 2741-2748, 2000.

THE MERCK INDEX ONLINE. **Mefenamic Acid**. 2013. Disponível em: <<https://www.rsc.org/Merck-Index/>>. Acesso em: 17 abr. 2015.

VAN BREMEM, J. **Water Quality**. International Course in Sanitary Engineering. Delft: IHE/International Institute for Infrastructural, Hydraulic and Environmental Engineering, 1984.

VON GUNTEN, U. Ozonation of drinking water: Part I. Oxidation kinetics and product formation. **Water Research**, Nova lorque, v. 37, p. 1443-1467, 2003.

YAMADA, W. H.; SOMIYA, I. The determination of carbonyl compounds in ozonated water by PFBOA method. **Ozone: Science & Engineering**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 125-132, 1989.

ZWIENER, C.; FRIMMEL, F. H. Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. **Water Research**, Nova lorque, v. 34, n. 6, p. 1881-1885, 2000.

## APÊNDICE A

Resultados das análises espectrofotométricas dos ensaios de determinação da solubilidade do Ácido Mefenâmico.

Tabela A.1. Análises espectrofotométricas da água de estudo do princípio ativo do Ácido Mefenâmico após 48h, 51h e 72h.

	<b>Horário</b>	<b>Sobrenadante</b>	<b>Meio</b>	<b>Fundo</b>
<b>48 h</b>		0,293	0,288	0,377
	Análises	0,296	0,284	0,381
		0,294	0,289	0,375
	Média	0,294	0,287	0,378
	Desvio Padrão	0,001	0,002	0,002
<b>51h</b>		0,226	0,260	0,348
	Análises	0,232	0,261	0,347
		0,240	0,264	0,346
	Média	0,233	0,262	0,347
	Desvio Padrão	0,006	0,002	0,001
<b>72h</b>		0,194	0,231	0,316
	Análises	0,194	0,230	0,315
	Média	0,194	0,231	0,316
	Desvio Padrão	0,000	0,001	0,001

Tabela A.2. Média simples das análises espectrofotométricas da água de estudo do princípio ativo do Ácido Mefenâmico.

	<b>Sobrenadante</b>	<b>Meio</b>	<b>Fundo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>48 h</b>	0,294	0,287	0,378	0,320	0,041
<b>51 h</b>	0,233	0,262	0,347	0,280	0,049
<b>72 h</b>	0,194	0,231	0,316	0,247	0,051

## APÊNDICE B

Resultados da oxidação por cloro e por ozônio em função do pH, tempo de oxidação e dosagens de oxidante.

Tabela B.1. Resultados da oxidação por cloro e por ozônio.

Tratamento	pH	Tempo oxidação (min.)	Dose oxidante (mg/L)	Diluição	Leitura remanescente (ppm)	Média remanescente	Desvio Padrão Remanescente	Desvio Padrão Relativo	Concentração remanescente média (ppm)	Eficiência (%)
Água de estudo	-	-	-	4x (Sem spike)	12,1	-	-	-	48,4	-
Água de estudo	3	-	-	4x (Sem spike)	8,6	-	-	-	34,3	-
Água de estudo	12	-	-	4x (Sem spike)	12,9	-	-	-	51,6	-
Água de estudo	3	-	-	100%	1,1	-	-	-	1,1	-
Água de estudo	7	-	-	100%	16,3	-	-	-	16,3	-
Água de estudo	12	-	-	100%	30,4	-	-	-	30,4	-
Ozônio	3	3	32,9	100%	20,6 20,9 17,1	19,5	1,7	9%	19,5	43,1%
Ozônio	3	3	49,3	100%	13,0 19,1 16,4	16,2	2,5	15%	16,2	52,9%
Ozônio	3	3	65,8	100%	13,6 14,8 7,8	12,1	3,0	25%	12,1	64,9%
Ozônio	7	3	32,9	100%	10,9 14,5	10,9	4,3	39%	10,9	33,3%

					16,2						
					8,7						
					4,2						
					2,4						
Ozônio	7	3	49,3	100%	2,2	1,6	0,7	45%	1,6	90,2%	
					1,7						
					0,4						
					1,2						
					0,7						
Ozônio	7	3	65,8	100%	0,7	0,7	0,1	12%	0,7	>95%	
					0,6						
					0,9						
					0,8						
					74,4						
Ozônio	12	3	32,9	2x (Só spike)	69,1	68,3	4,0	6%	76,5	<5%	
					65,9						
					63,7						
					62,2						
Ozônio	12	3	49,3	2x (Só spike)	47,3	54,6	5,3	10%	49,3	<5%	
					53,8						
					55,3						
					19,3						
Ozônio	12	3	65,8	2x (Só spike)	20,8	20,7	1,0	5%	-18,7	>95%	
					22,0						
					20,5						
					2,3						
Cloro	3	3	10,3	100%	1,4	1,6	0,5	33%	1,6	<5%	
					1,0						
Cloro	3	3	14,4	100%	1,3	0,9	0,3	30%	0,9	19,5%	

					0,7						
					0,7						
					1,0						
Cloro	3	3	20,6	100%	0,9	0,9	0,0	2%	0,9	14,0%	
					1,0						
					22,1						
Cloro	7	3	10,3	100%	19,8	20,6	1,1	5%	20,6	<5%	
					20,0						
					17,5						
Cloro	7	3	14,4	100%	15,3	14,8	2,5	17%	14,8	9,5%	
					11,5						
					17,1						
Cloro	7	3	20,6	100%	19,4	18,5	1,0	5%	18,5	<5%	
					19,0						
					28,3						
Cloro	12	3	10,3	100%	29,7	28,2	1,2	4%	28,2	7,3%	
					26,7						
					28,6						
Cloro	12	3	14,4	100%	30,3	27,5	2,9	10%	27,5	9,6%	
					23,6						
					24,3						
Cloro	12	3	20,6	100%	27,8	27,0	2,0	7%	27,0	11,3%	
					28,9						