



DETERMINAÇÃO DE DICLOFENACO, IBUPROFENO, SULFAMETAZOL E TRIMETROPINA NO ESGOTO BRUTO DA CIDADE DE SUMARÉ, SP, BR.

Nilton Cesar Pasquini¹

¹Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

Corresponding author. E-mail address: niltoncesar.cesar@yahoo.com.br

RESUMO

A presença de fármacos no meio ambiente tem sido alvo de muitas pesquisas. Conhecer e saber a quantidade presente são de extrema necessidade para estudar meios de minimizar ou extinguir os efeitos ao ambiente e consecutivamente ao homem. O trabalho teve como objetivo determinar a concentração de diclofenaco, ibuprofeno, sulfametazol e trimetropina no esgoto bruto que chega à Estação de Tratamento Aclimação, localizada no município de Sumaré-SP, BR de janeiro a dezembro de 2014. O município trata aproximadamente 17% do esgoto. Para determinar os fármacos fez uso de cromatógrafo líquido de alto desempenho acoplado a um espectrômetro de massas híbrido contendo *Ion trap-TOF* (HPLC-MS-IT-TOF). A maior concentração encontrada para diclofenaco (323, 75 ng/L⁻¹), ibuprofeno (180 ng/L⁻¹), sulfametazol (197 ng/L⁻¹) e trimetropina (221 ng/L⁻¹).

Palavras-chave: Contaminação ambiental. Medicamentos. Disposição final de fármacos.

DETERMINATION OF DICLOFENAC, IBUPROFEN, SULFAMETAZOL AND TRIMETHOPRIM IN RAW SEWAGE FROM CITY OF SUMARÉ, SP, BR.

ABSTRACT

The presence of drugs in the environment has been the subject of much research. Know and this quantity is of utmost necessity to study ways to reduce or extinguish the effects to the environment and consecutively to man. The study aimed determine the concentration of diclofenac, ibuprofen, sulfametazol and trimethoprim in raw sewage that reaches the Aclimação Treatment Plant, located in the municipality of Sumaré-SP, BR, January to December 2014. The municipality is approximately 17% of sewage. To determine the drugs made using high performance liquid chromatograph coupled to a mass spectrometer hybrid containing ion trap-TOF (HPLC-MS-IT-TOF). The highest concentration found to diclofenac (323.75 ng/L⁻¹), ibuprofen (180 ng/L⁻¹), sulfametazol (197 ng/L⁻¹) and trimethoprim (221 ng/L⁻¹).

Keywords: Environmental pollution. Medicines. Final disposal of drugs.



1. INTRODUÇÃO

Há algum tempo se tem pesquisado a poluição em rios e lagos proveniente de esgotos oriundos da atividade humana. Nestas águas são encontradas substâncias tais como metais pesados (PASQUINI, 2014; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2013; BELO; QUINÁIA, 2010), bactérias patogênicas (VASCONCELLOS et al., 2006), pesticidas (LAABS et al., 2002; MIRANDA et al., 2008, JACOMINI et al., 2011), entre outros. Recentemente, o monitoramento de fármacos em coleções hídricas vem ganhado espaço.

As pesquisas sobre fármacos no meio ambiente tornaram-se uma área de estudo crescente nos últimos anos, especialmente devido ao fato de que ainda não existe legislação que regulamenta a qualidade da água quanto à presença de medicamentos (HERNÁNDEZ et al., 2007; RODRIGUÉZ-MOZAZ et al., 2007).

Esses compostos surgem como uma nova classe de poluentes orgânicos que geram preocupação ambiental, devido ao seu elevado potencial para afetar o meio ambiente e até mesmo a saúde humana (FENT et al., 2006). São geralmente muito polares e, portanto, de grande mobilidade no ambiente aquático (GEBHARDT e SCHRODER, 2007).

Ao contrário de outros microcontaminantes, tais como pesticidas e poluentes industriais, cujas concentrações no meio ambiente tenderão a diminuir nos próximos anos devido a restrições legais, é esperada uma ampliação no consumo dos fármacos em decorrência dos seus efeitos benéficos à saúde, podendo, conseqüentemente, resultar em aumento na sua ocorrência no meio ambiente (TAMBOSI *et al.*, 2010).

De acordo com Santos et al. (2010), os fármacos mais frequentemente detectados em ambientes aquáticos são classificados como anti-inflamatórios não esteroides (16%), antibióticos (15%), reguladores lipídicos (12%) e hormônios sintéticos (9%).

Diclofenaco (2-[2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetic acid ($C_{14}H_{11}C_{12}NO_2$) (Figura 1), massa molecular de $296,14 \text{ g/mol}^{-1}$, é completamente absorvido depois da administração oral; as concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de três horas. Este medicamento se liga amplamente às proteínas plasmáticas (99%) e sua meia-vida no plasma é de uma a duas horas. É metabolizado no fígado a 4-hidroxiciclofenaco (metabólito principal) por uma isoenzima do citocromo P450 da subfamília CYP2C e a outros compostos hidroxilados; depois da glicuronização e sulfatação. Eliminação Depois da glicuronização e sulfatação, os metabólitos são excretados na urina (65%) e bile (35%).

O trimetoprim [5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidin-2,4-diamina ($C_{14}H_{18}N_4O_3$), $290,32 \text{ g/mol}^{-1}$] (Figura 3), pode ser usado isoladamente, entretanto, a associação com sulfas (Figura 2) é muito mais vantajosa, pois possui amplo espectro de ação, atuando em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Outra vantagem desta associação é a menor incidência de resistência bacteriana; além disso ao contrário do uso isolado de qualquer um desses quimioterápicos, a associação de sulfa e trimetoprim possui efeito bactericida (CORDEIRO et al., 2008).

Distribui-se amplamente, havendo altas concentrações em saliva, leite materno, tecido prostático, líquido seminal, tecido pulmonar inflamado e bile. Na próstata concentra-se duas a três vezes mais que no plasma. No líquido, atinge níveis correspondentes a 40% dos plasmáticos. O volume de distribuição é de 360 mL/kg para sulfametoxazol e 2,0 litros/kg para trimetoprim. A ligação a proteínas plasmáticas é de 44% para trimetoprim e 70% para sulfametoxazol. Metabolização hepática atinge 10-30%

de trimetoprim e 20% de sulfa, gerando metabólitos inativos. A meia vida de eliminação é de 9 horas para sulfametoxazol e 6-17 horas para trimetoprim; ambos apresentam-se aumentados na insuficiência renal. Excreção renal é preponderante, tanto dos fármacos originais como de seus metabólitos. Na bile só ocorre a excreção dos primeiros. O sulfametoxazol é o 4-amino-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)-bencenosulfonamida, ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$), $253,27 \text{ g/mol}^{-1}$ (Figura 2).

O ibuprofeno é o ácido (RS)-2-(4(2-metilpropil)fenil) ($C_{13}H_{18}O_2$), $206,27 \text{ g/mol}^{-1}$ (Figura 4), pertence ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), age também como analgésico e antipirético. Apresenta absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrointestinal, havendo diferença quando da administração em jejum ou após refeição, pois a presença de alimentos diminui a absorção. A taxa de ligação proteica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada (Figuras 1, 2, 3 e 4).

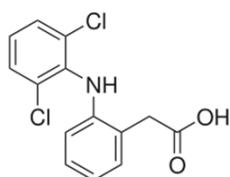


Figura 1. Estrutura do diclofenaco.

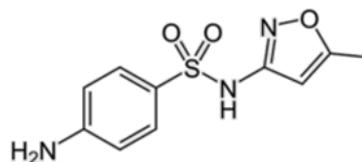


Figura 2. Estrutura do sulfametazol.

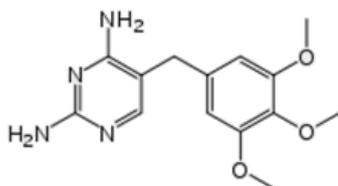


Figura 3. Estrutura da trimetoprima.

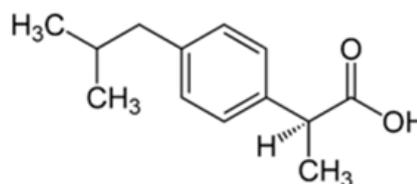


Figura 4. Estrutura do ibuprofeno.

Segundo a definição do CONAMA (2011), esgoto sanitário é a denominação genérica para despejos líquidos residenciais, comerciais, águas de infiltração na rede coletora, os quais podem conter parcela de efluentes industriais e efluentes não domésticos.

Os esgotos contêm cerca de 99,9% de água. A fração restante inclui sólidos orgânicos e inorgânicos, suspensos e dissolvidos, bem como micro-organismos. Portanto, é devido a essa fração de 0,1% que há necessidade de se tratar os esgotos (VON SPERLING, 2005).



2. MÉTODOS

Para determinar os fármacos fez uso da metodologia de Queiroz (2011) onde se utilizou um cromatógrafo líquido de alto desempenho acoplado a um espectrômetro de massas híbrido contendo *Ion trap-TOF* (HPLC-MS-IT-TOF). O cromatógrafo líquido consiste em um sistema prominence, equipado com bombas binárias e um amostrador automático. A fase móvel foi água com 3mM NH₄OH e metanol com 3mM NH₄OH. Para a separação cromatográfica foram utilizadas duas colunas C18 em série, Shim-pack VP ODS da Shimadzu (150mm x 2mm x 3µm de diâmetro de partícula). O volume de amostra injetado foi de 5µL e o fluxo da fase móvel igual a 0,2 mL/min. A corrida cromatográfica foi feita no modo gradiente onde as razões entre os solventes (água/metanol) foram modificadas da seguinte forma: a proporção de metanol em água variou 40 a 80 % em 6 minutos. Estabilizou a 80% de metanol em 4 minutos. Em seguida em 10 minutos aumentou para 100% de metanol e estabilizou por 8 minutos. Finalmente reduziu e estabilizou para 40% de metanol em 7 minutos totalizando 35 minutos de análise cromatográfica.

O espectrômetro de massas utilizado neste estudo é equipado com fonte de ionização *electrospray* (modo negativo: -3,5kV; modo positivo: +4,5kV). As análises foram efetuadas em triplicata no Departamento de Química da UFSCAR, São Carlos, SP e CENA, Piracicaba, SP.

Área de estudo

As amostras foram obtidas na ETE do Aclimação, que trata do esgoto dos bairros Jardim Aclimação, Jardim São Judas e do Conjunto Habitacional do CDHU. Esta estação trata o correspondente a 7% dos 17% de esgoto que a cidade trata. O efluente tratado e não tratados tem como destino o córrego Tijuco Preto, Ribeirão Quilombo e córrego do Parque Jatobá.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A concentração média detectada de trimetopina foi de 104,75 ng/L⁻¹, a menor média foi observada no mês de fevereiro (64 ng/L⁻¹) e a maior em setembro (221 ng/L⁻¹) (Figura 5). Roberts e Thomas (2006) detectaram trimetoprima no esgoto bruto do Reino Unido em concentrações que variaram de 213 a 300ng/L. Em Arudas, cidade de Belo Horizonte-BR, Queiroz (2011) encontrou 61 ng/L⁻¹ no esgoto da cidade.

Para sulfametazol a concentração média determinada foi de 136,58 ng/L⁻¹, menor concentração ocorreu em junho e novembro com 79 ng/L⁻¹ a maior foi em setembro com 197 ng/L⁻¹ (Figura 6). Zucato et al, 2010 encontrou sulfametoxazol no esgoto bruto da Itália na concentração de 246ng/L. Na Espanha a concentração encontrada de sulfametoxazol por Carballa et al (2004) foi de 580ng/L. Nodler et al. (2010) detectaram entre outros compostos sulfametoxazol na concentração de 509ng/L e trimetoprima, 681ng/L. Queiroz (2011) verificou que a concentração mediana no esgoto bruto para o sulfametoxazol foi de 13ng/L no esgoto de Arudas-BH.

O medicamento Bactrim[®], uma associação da trimetoprima com o sulfametoxazol, é um antibiótico muito utilizado para o tratamento de infecções respiratórias, urinárias, gastrointestinais e outros tipos de infecções. A dose diária habitual de consumo da trimetoprima é de 320mg e do sulfametoxazol de 1600mg. Considerando que 80 % e 30 % da trimetoprima e sulfametoxazole respectivamente, são excretados nas suas formas inalteradas (KASPRZYK-HORDERN et al., 2008), a quantidade excretada por dia por cada indivíduo que faz uso dessa associação de antibióticos pode ser de 256mg para a trimetoprima e de 480mg para o sulfametoxazol (QUEIROZ, 2011).

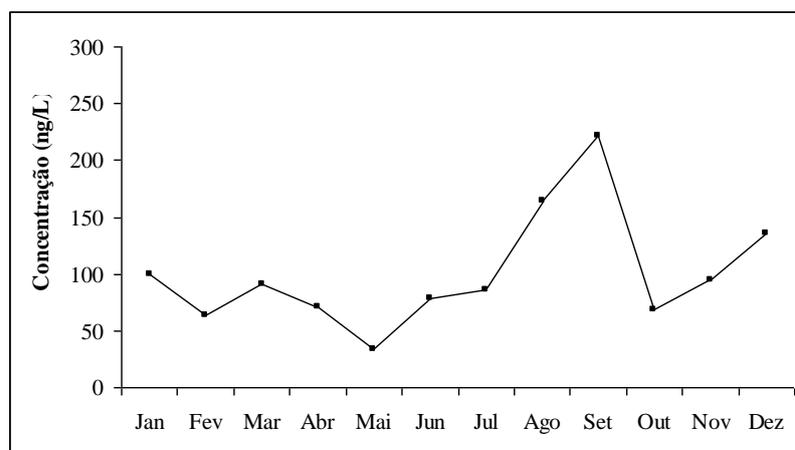


Figura 5. Concentração de trimetoprima determinada no esgoto bruto de Sumaré-SP.

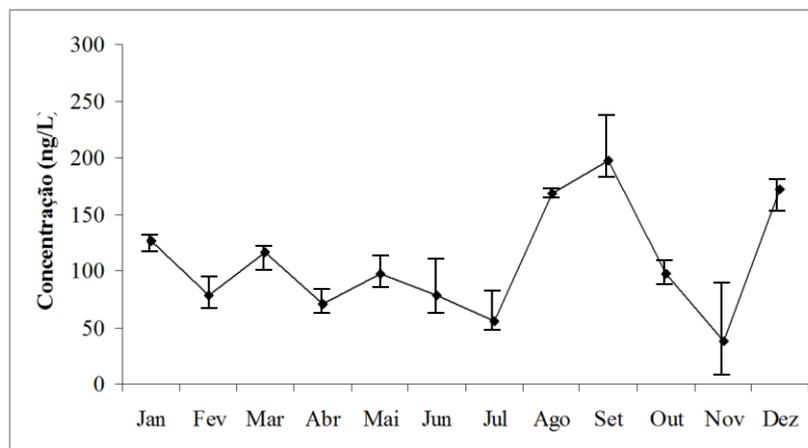


Figura 6. Concentração de sulfametazol determinada no esgoto bruto de Sumaré-SP.

O diclofenaco foi o fármaco com maior concentração presente no esgoto, média de 323, 75 ng/L⁻¹ (Figura 7), ocorreu em dezembro a menor concentração (225 ng/L⁻¹) e em março a maior concentração (389 ng/L⁻¹). Colaço (2013) encontrou diclofenaco nos esgotos das 3 ETEs avaliadas, e o padrão de ocorrência foi da mesma ordem de magnitude em todas as amostras. A maior concentração determinada foi de 1505 ng/L⁻¹ e a menor 417 ng/L⁻¹. No mercado farmacêutico esta disponível o diclofenaco de sódio e potássio, na qual

não existe diferença significativa na absorção, excreção, farmacologicamente e farmacodinamicamente.

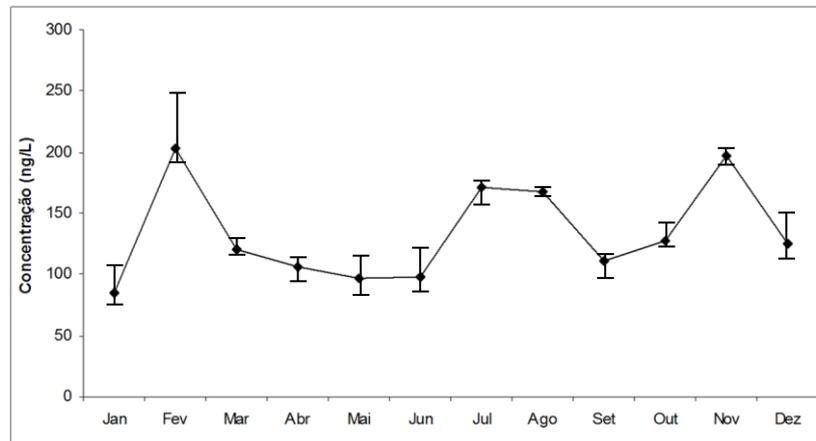


Figura 7. Concentração de diclofenaco determinada no esgoto bruto de Sumaré-SP.

A eliminação de fármacos polares e ácidos como o diclofenaco e o ibuprofeno em ETEs merece atenção especial, visto que devido as suas propriedades físicoquímicas, como solubilidade em água e baixa degradabilidade, estes compostos podem atravessar todos os processos de filtração e atingir as águas subterrâneas e inclusive a água potável (PETROVIĆ et al., 2005), e o diclofenaco é um dos fármacos detectados em maior frequência no ambiente aquático (SCHWAIGER et al., 2004).

O ibuprofeno apresentou maior concentração em setembro (180 ng/L^{-1}) seguida de abril (171 ng/L^{-1}) e maio (168 ng/L^{-1}) o menor índice foi em março (56 ng/L^{-1}), como pode ser observado na Figura 8.

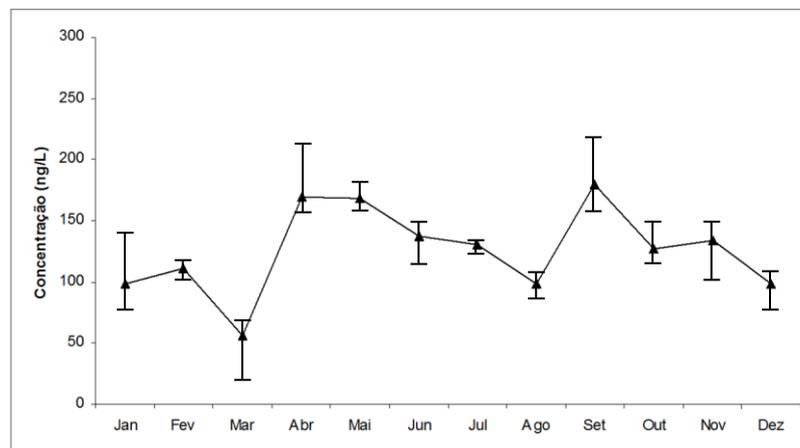


Figura 8. Concentração de ibuprofeno determinada no esgoto bruto de Sumaré-SP.

Heckmann et al. (2007) estudaram a toxicidade aguda (48 horas) e prolongada (14 dias) do ibuprofeno sobre o crustáceo *Daphia magna* em concentrações de 0 a 80 mg L^{-1} e



verificaram uma redução da taxa de crescimento dos organismos com alta aglomeração de ibuprofeno e uma débil reprodução da espécie com baixas concentrações do fármaco. Os efeitos ecotoxicológicos de fármacos têm sido identificados principalmente em organismos aquáticos. No entanto, avaliações adicionais são necessárias, principalmente em organismos terrestres, para os quais poucos dados têm sido obtidos (LOLAÇO, 2013).

Ao ingerir um fármaco, uma concentração significativa do composto e seus metabólitos não é consumido no processo farmacológico, assim são eliminados via fezes ou urina, tendo como destino as estações de tratamento de esgoto. Este processo aparenta ser a maior origem da contaminação.

Lindqvist et al. (2005) relatam que pode-se verificar que o perfil de consumo está relacionado com a quantidade e o tipo de fármaco encontrado no esgoto bruto. Só não podemos afirmar que a quantidade encontrada é decorrente do consumo da população, pois os medicamentos, como afirmam Ponto et al. (2014), não são descartados corretamente no Brasil. A população tem como hábito realizar o descarte na rede de esgoto.

4. CONCLUSÕES

O estudo mostrou que grandes concentrações de fármacos como diclofenado, ibuprofeno, sulfametazol e trimetopina tem como destino final os córregos da região de Sumaré-SP.

Ainda existem poucos estudos no Brasil relatando a ocorrência de fármacos no ambiente e seus possíveis efeitos em seres humanos e em outros animais. A maioria das pesquisas neste sentido foi realizada em países desenvolvidos. Contudo, diversos pesquisadores tem alertado que os efeitos destes fármacos em organismos estão relacionados principalmente a alterações no sistema endócrino e reprodutor.

Já que o tratamento de água em várias regiões do mundo não é eficiente e pode permitir determinada concentração de substâncias na água usada pela população, supervisionar a presença de fármacos nestas coleções hídricas reveste-se de grande importância.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M. C.; OLIVEIRA, M. B. M. Monitoramento da qualidade das águas de um riacho da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. *Ambiente 7 Água*.

Interdisciplinary Journal of Applied Science. v. 8, n. 3. 2013.

BELO, A.; QUINÁIA, S. P.; PLETSCHE, A. L. Avaliação da contaminação de metais em sedimentos superficiais das praias do lago de Itaipu. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 613-617, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000300024>.

COLAÇO, R. **Determinação de diclofenaco e ibuprofeno em matrizes aquosas por EFS-CLAE-UV**. Universidade Federal do Paraná. Dissertação de mestrado, 2013. Disponível em: <http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/30492/R%20-%20D%20-%20ROSANGELA%20COLACO.pdf?sequence=1>. Acessado em: 10/12/2014.



CONAMA. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n° 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução n° 357, de 17 de março de 2005. **Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA**. Brasília: Ministério do Meio Ambiente, 2011.

CORDEIRO, G.A., ZAMORA, P.P., NAGATA, M. Determinação de misturas de sulfametoxazol e trimetoprima por espectroscopia eletrônica multivariada. **Química Nova**. v. 31, n. 2, São Paulo, 2008.

FENT, K., WESTON, A.A, CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**. v. 76, n. 2, p. 122-159, 2006.

GEBHARDT, W.; SCHRODER, H. F. Liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry for the follow-up of the elimination of persistent pharmaceuticals during wastewater treatment applying biological wastewater treatment and advanced oxidation. **Journal of Chromatography A** . v. 1160, n. 1-2, p. 34-43, 2007.

HECKMANN, L.-H.; CALLAGHAN, A.; HOOPER, H. L.; CONNOR, R.; HUTCHINSON, T. H.; MAUND, S. J.; SIBLY, R. M. Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: effects on life history traits and population dynamics. **Toxicology Letters**. v. 172, p. 137-145, 2007.

HERNÁNDEZ, F.; SANCHO, J. V.; IBÁÑEZ, M. GUERRERO, C. Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. **Trends in Analytical Chemistry**. v. 26, 2007.

KASPRZYK-HORDERN, B., DINSDALE, R.M., GUWY, A.J. Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**. v. 1161, n. 1-2, p. 132-145, 2008.

JACOMINI, A. E.; CAMARGO, P. B.; AVELAR, W. E. P.; BONATO, P. S. Assessment of ametryn contamination in river water, river sediment, and mollusk bivalves in São Paulo State, Brazil. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**. v.60, p.452-461, 2011.

LAABS, V.; AMELING, W.; PINTO, A. A.; WARTZEN, M.; SILVA, C. J.; ZECH, W. Pesticides in surface water, sediment, rainfall of the northeastern Pantanal Basin, Brazil. **Journal of Environmental Quality**. v.31, p.1636-1648, 2002.

LINDQVIST, N.; TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. **Water Research**. v. 39, n. 11, p. 2219-2228, 2005.



MIRANDA, K.; CUNHA, M.; DORES, E.; CALHEIROS, D. F. Pesticide residues in river sediments from the Pantanal Wetland, Brazil. **Journal of Environmental Science and Health, Part B.**, v.43, p.717-722, 2008.

PASQUINI, N. C. Uso potencial como fonte de energia de lodo proveniente de esgoto doméstico e industrial. **Revista Ciências Exatas e Naturais.** v. 16, n. 1, 2014.

PETROVIĆ, M.; HERNANDO, M. D.; DÍAZ-CRUZ, M. S.; BARCELÓ, D. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. **Journal of Chromatography A.** v. 1067, p. 1-14, 2005.

QUEIROZ, F. B. (2011) Desenvolvimento e validação de metodologia para determinação de fármacos e perturbadores endócrinos em amostras de esgoto utilizando extração em fase sólida e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG). 2011.

RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; DE ALDA, M. J. L.; BARCELÓ, D. Advantages and limitations of on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography-mass spectrometry technologies versus biosensors for monitoring of emerging contaminants in water. **Journal of Chromatography A.** v. 1152, 2007.

SANTOS, L.H.M.L.M.; ARAÚJO, A.N.; FACHINI, A.; PENA, A.; DELERUEMATOS, C.; MONTENEGRO, M.C.B.S.M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials,** v. 75, p. 45-95, 2010.

SCHWAIGER, J.; FERLING, H.; MALLOW, U.; WINTERMAYR, H.; NEGELE, R. D. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. **Aquatic Toxicology.** v. 68, p. 141-150, 2004.

TAMBOSI, J.L.; YAMANAKA, L.Y.; JOSÉ, H.J.; MOREIRA, R.F.P.M. Recent Research data on removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). **Química Nova.** v. 33, p. 411-420, 2010.

VON SPERLING, M. **Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos.** 3 ed. V. 1. Belo Horizonte: Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental. Universidade Federal de Minas Gerais, 2005.

Received: 21 December 2015

Accepted: 15 January 2018

Published: 30 March 2018