

DETERMINAÇÃO DE TRAÇO DE FÁRMACOS EM AMOSTRAS DE ÁGUAS NO MEIO AMBIENTE POR TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS.

QUAGGIO, Giovana Brino

giovanaquaggio@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: Nos últimos séculos tivemos um aumento significativo nas pesquisas relacionadas a desenvolvimentos de novos fármacos para combater diversos tipos de doenças novas e já existentes. Desta maneira o uso de medicamentos tanto para tratamentos de doenças pré existentes ou infecções agudas cresceu consideravelmente, porém de acordo com pesquisas, acredita-se que o corpo humano é capaz de metabolizar até no máximo 50% da dose declarada dos medicamentos, e o restante acaba sendo excretada em esgoto domésticos, além disso, embora o Brasil conte com um sistema de recolhimento de medicamentos vencidos, boa parte da população ainda faz o descarte de forma incorreta e contaminando os recursos naturais. Com o aumento de contaminação de fármacos no ambiente, existe um prejuízo causado por essa concentração inesperada para a vida aquática e mananciais representando um risco direto e indireto em diversos tipos de ecossistemas tendo em vista que essas substâncias possuem dosagem baixa e específica para tratar uma comorbidade e em altas concentrações pode alterar características físicas e químicas do meio em que está inserido. A preocupação com micropoluentes e o avanço da tecnologia nos últimos anos nos permite identificar e quantificar fármacos presentes nas amostras de água para que os procedimentos de tratamento de efluentes seja o mais eficiente possível para que o meio ambiente não seja prejudicado pelo o manejo e descarte incorreto dessas substâncias. Esse trabalho tem a finalidade de revisar as metodologias analíticas empregadas para identificação de fármacos em amostras de água do meio ambiente e diversas maneiras de tratar a amostra e eleger a técnica mais eficiente para o trabalho proposto.

Palavras-chaves: Efluentes, Medicamentos, Contaminação

Abstract: In recent centuries, we have seen a significant increase in research related to the development of new drugs to combat different types of new and existing diseases. In this way, the use of drugs both for the treatment of pre-existing diseases or acute infections has grown considerably, but according to research, it is believed that the human body is able to metabolize up to a maximum of 50% of the declared dose of drugs, and the rest ends up being excreted in domestic sewage, in addition, although Brazil has a system for collecting expired medicines, a good part of the population still disposes of them incorrectly and contaminating natural resources. With the increase in contamination of drugs in the environment, there is a damage caused by this unexpected concentration to aquatic life and springs, representing a direct and indirect risk in several types of ecosystems, considering that these substances have low and specific dosage to treat a comorbidity. and in high concentrations it can change physical and

chemical characteristics of the medium in which it is inserted. The concern with micropollutants and the advancement of technology in recent years allows us to identify and quantify drugs present in water samples so that effluent treatment procedures are as efficient as possible so that the environment is not harmed by incorrect handling and disposal. of these substances. This work aims to review the analytical methodologies used to identify drugs in water samples from the environment and different ways to treat the sample and choose the most efficient technique for the proposed work.

Keywords: *Effluentes, Medicines, Contamination*

INTRODUÇÃO

A água é um recurso natural de extrema importância para a sobrevivência do homem na terra, bem como o abastecimento de indústrias, agronegócio, geração de energia elétrica sendo um insumo que está presente para a manutenção da vida.

O avanço industrial e tecnológico, observado nas últimas décadas, propiciou o desenvolvimento de produtos químicos inovadores para atender a sociedade cada vez mais exigente. Como consequência, a presença dessas substâncias no ambiente aquático tem sido cada vez mais frequente, inclusive, em águas para abastecimento público e industrial, sugerindo risco iminente à saúde humana e ambiental.(PIRES,2015)

Tradicionalmente os fármacos não são vistos como um poluente ambiental potencial, mesmo sabendo que muitos são usados em quantidades similares aos produtos agroquímicos e outros poluentes orgânicos. No entanto, a constatação da presença de fármacos no meio aquático e seus possíveis impactos ambientais têm se tornado uma questão de grande importância, não só pelo motivo de serem moléculas extremamente ativas biologicamente, mas também pelo fato de sua produção ocorrer em grande volume. Além disso, o seu uso e diversidade aumentam a cada ano. (SUCHARA, 2007)

A Figura 1 apresenta as possíveis rotas para o destino final de fármacos quando introduzidas no meio ambiente. Como pode ser observada, a entrada principal dos fármacos no meio ambiente é feita após a aplicação do medicamento na medicina veterinária ou humana, que após a excreção através das fezes ou da urina são lançados no solo e posteriormente atingem as águas do subsolo e chegam até as estações de tratamento. Outra rota possível para os resíduos de fármacos é a utilização das águas superficiais nas estações de tratamento de esgotos, que por diversas vezes são contaminadas com o lançamento clandestino de esgotos e acabam sendo contaminadas. (VICENTE,2011)

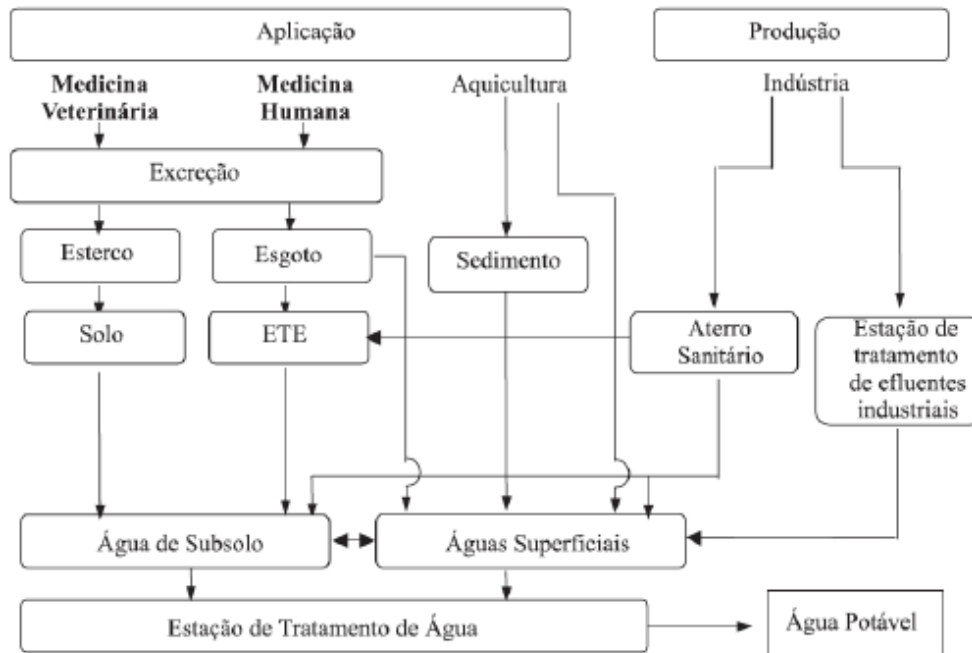


Figura 1 – Rotas de destino final de fármacos no meio ambiente (adaptada de BILA, 2003)².

A exposição crónica a concentrações baixas de certas classes de fármacos existentes no meio ambiente, como os antineoplásicos, hormônios, antidepressores, antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, antipiréticos e reguladores lipídicos, podem originar efeitos muito adversos na saúde humana, nomeadamente, lesão celular, desregulação endócrina, infertilidade, alteração comportamental, resistência aos antibióticos e alteração da pressão arterial, entre outros, o que torna relevante e necessário o estudo da ocorrência destes compostos no meio ambiente e estudos de avaliação do risco de exposição. (GAFFNEY, 2004)

Ao longo dos últimos anos, agências ambientais regulatórias dos países desenvolvidos vêm tentando estabelecer procedimentos de caracterização e controle de substâncias prejudiciais ao meio ambiente e mais especificamente à saúde humana.² Os chamados poluentes orgânicos, como o agrotóxico DDT (diclorodifeniltricloroetano), são um tópico de grande destaque dentro da ciência e tecnologia ambiental, sendo determinados desde os anos 70 em baixas concentrações nas matrizes ambientais. (SILVA, 2011)

Atualmente, as técnicas instrumentais de análise permitem a concentração de alguns litros de amostras de água para um extracto de alguns mL ou µL, permitindo detectar compostos com concentrações na ordem dos ng/L ou menores. (GAFFNEY, 2004)

A cromatografia líquida e a cromatografia gasosa, dependendo das características físicas e químicas do analito, têm sido as ferramentas analíticas mais utilizadas para análise de fármacos em amostras ambientais. (RODRIGUES, 2011). Isso ocorre devido a alta sensibilidade da técnica e sua ampla aplicabilidade para substâncias químicas orgânicas. Até os dias atuais, não existe regulamentação para o controle de fármacos no ambiente aquático, portanto não se tem valores de referência para concentrações. Sendo assim, a identificação de fármacos pode ser feita com essa técnica analítica de alta precisão e suas vertentes para auxiliar a ciência e as autoridades a traçarem planos de ação vinculados a problemas de contaminação.

A partir dos anos 2000 a espectrometria de massas de alta resolução (*high resolution mass spectrometry*, HRMS), altamente seletiva, passou a ser amplamente empregada como detector na análise de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. A HRMS permite a obtenção de espectros no modo de varredura, que proporcionam uma melhor caracterização da composição da amostra e da estrutura de compostos desconhecidos ou suspeitos. Atualmente, a HRMS compete fortemente com a MS em série clássica pelo domínio dos métodos multirresíduo quantitativos, porém alterações na instrumentação e nos softwares necessitam ser realizadas para que a HRMS se torne uma técnica quantitativa preferencial. (PRESTES *et al.*, 2013)

2 Pesquisa. Estudo. Resultados

O estudo trata-se de uma de uma revisão narrativa método não sistematizado de revisar a literatura, apresentando uma temática geralmente mais aberta quando comparada a outras revisões, sendo útil para descrever e realizar uma análise crítica sobre um determinado assunto (CORDEIRO *et al.*, 2007)

Tendo em vista isto, essa revisão tem o objetivo de pontuar os principais estudos e comparar as diferentes técnicas na determinação de traços de medicamentos em amostras de águas e revisar as metodologias analíticas empregadas para identificação e quantificação de múltiplo resíduos de fármacos presentes em águas do meio ambiente.

O presente trabalho será feito por meio de uma revisão bibliográfica na base de dados do portal periódicos como Google Acadêmico, contemplando trabalhos acadêmicos e livros-textos publicados nos últimos anos

A partir da leitura na íntegra dos artigos selecionados foram coletadas as variáveis utilizadas neste estudo, apresentadas na tabela 1, sendo estas, autor, ano de publicação, cidade, país, objetivos do estudo, amostra analisada, fármacos e suas respectivas técnicas e limitações do estudo.

Após a pesquisa utilizando os descritores na base de dados do google acadêmico, foi encontrado um total de 15.600 artigos. Desses artigos cinco, foram selecionados via leitura cizenta avaliando os critérios de exclusão com relação a técnica utilizada e tipo de amostra. Entretanto cada artigo havia um ponto de coleta de amostras de água.

Alguns estudos selecionados apresentam uma classe específica de fármacos e preparos distintos de amostra, bem como metodologia de identificação distintas. Na tabela 1 vemos o resumo dos estudos não somente realizados no Brasil como estudos que analisam amostras coletadas em outros países.

Tabela 1: Características dos artigos que analisaram a presença de fármacos em ambientes aquáticos no Brasil e no mundo.

Estudo	Método		Resultados	
Autor/Ano/Cidade/País	Objetivos do Estudo	Amostra analisada	Fármacos	Técnica utilizada/ Limitações do estudo
Gaffney <i>et al.</i> , 2013, Lisboa - Portugal	Otimização e validação do método de	22 amostras de águas captadas e distribuídas pela	Dos 31 fármacos analisados,	HPLC Waters acoplado com analisador de massas triplo quadrupolo. Limite

	SPE-UPLC-(ESI)-MS/MS para a análise de fármacos, em Lisboa	Entidade Gestora e Abastecimento Público em Lisboa	apenas 9 foram detetados em concentrações superiores aos respectivos limites de quantificação. As concentrações dos diferentes compostos variam entre 0,08 e 46 ng/L nas águas brutas e entre 1,6 e 46 ng/L nas águas tratadas, sendo que, só 5 fármacos, a cafeína, a carbamazepina, o atenolol, o sulfametoxazol e a eritromicina estão presentes em níveis quantificáveis	de detecção/quantificação (*) abaixo do necessário para identificação de alguns compostos; Poucos dados na literatura sobre o tema.
Shihomatsu, 2015, São Paulo- Brasil	Desenvolver e validar a metodologia de extração em fase sólida seguida da cromatografia líquida e espectrometria de massas em sequência (SPE-LC-MS/MS) para avaliar a ocorrência de fármacos na represa Guarapiranga-SP	Foram coletadas amostras em dias distintos em diversos pontos da represa Guarapiranga- SP em 14 pontos sendo eles 3 pontos de monitoramento da SABESP (responsável pelo fornecimento de água, coleta e tratamento de esgotos)	Acetaminofeno, atenolol, benzoilegonina, cafeína, carbamazepina, cocaína, clortalidona, diclofenaco, enalapril, losartana e valsartana na faixa de concentração de ng L-1	HPLC Agilent acoplado com analisador de massas IONTRAP. Ausência de um banco de dados anterior com as drogas e fármacos mapeados na represa. A metodologia contribuiu na formação de um primeiro banco de dados de contaminantes emergente orgânicos presentes em águas de reservatórios
Jelic <i>et al.</i> , 2012, Barcelona- Espanha	Determinar a contaminação de esgotos e lodo por 42 compostos farmacêuticos, no tratamento de água no município de Barcelona	Amostras das águas de esgoto e lodo das estações de tratamento de Barcelona	Vinte e três compostos foram detectados em águas residuais afluentes e efluentes e onze em lodos. A infiltração de águas subterrâneas no	Não determinado.

			sistema de esgoto levou a uma diluição do esgoto bruto, resultando em menores concentrações em águas residuais (até 0,7 µg/L no afluente)	
Cunha, 2005, Porto Alegre-Brasil	Desenvolver protocolos analíticos para análise de fármacos e pesticidas	Amostra do lago Guaíba no ponto de coleta do DMAR (Departamento municipal de água e esgoto)	Não conseguiu detecção	HPLC Shimadzu com detector de ultravioleta e CG Várian com Ion TRAP com amostra em extração em fase sólida/ Limitação no instrumento de trabalho e poucos artigos com preparo de amostra em SPE
Vicente, 2011, São Carlos-Brasil	Desenvolver condições analíticas para determinação dos fármacos em água.	Amostras de água dos correços de São Carlos em pontos distintos em épocas de estiagem e períodos de chuva	Não houve detecção	HPLC (sem marca especificada) com detector ultravioleta. Limitação no instrumento de trabalho e poucos artigos com preparo de amostra em SPE
Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2010, Catalonia-Espanha	Determinação de 49 fármacos e 6 metabólitos em amostras de água de estações de tratamento	Amostras coletadas de efluentes e esgoto da cidade de Catalonia	Trinta e dois compostos do cinquenta e cinco listados foram identificados nas amostras coletadas	UPLC Waters com detector QTOF acoplado/ Diferentes formas operacionais das estações selecionadas, as diferentes taxas de fluxo de águas residuais brutas

2 Análise dos estudos realizados

Dos 6 estudos analisados no presente estudo, 4 deles sugerem a contaminação de fármacos nas amostras de água obtidas em diversos lugares do mundo. Dos estudos realizados no Brasil, 2 não apresentaram detecção de fármacos em suas amostras de água coletada. Porém, isso não significa que as amostras não possuíam traços de fármacos, mas podendo indicar que a técnica de cromatografia líquida com detecção de apenas o detector ultravioleta poderia não ser sensível o bastante para identificar esses compostos, já que nos outros 4 artigos o detector utilizado foi um detector de massas, aonde a sensibilidade para compostos de baixa concentração é consideração mais satisfatória.

Embora o número de artigos com o tema no Brasil, ainda é recente e ainda mais escasso, por diversos motivos, como alto valor de instrumentos empregados na análise e falta de mão de obra especializada para realização dessas pesquisas, sendo muito preocupante pois isso sugere que o país não conhece exatamente seus resíduos que são descartados diariamente nos efluentes devido

a uma alta carga de esgoto doméstico sem tratamento e lançamento de resíduos hospitalares e da indústrias farmacêuticas.

Além disso, de acordo com o ICTQ (Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico), o número de pessoas que se automedicam no Brasil é de 89% em 2022.

Assim, apesar da importância dos medicamentos para melhorar a qualidade de vida da população, a sua utilização constitui fatores de risco de poluição ambiental, devendo ser monitoradas. Ainda, devem ser intensificadas as pesquisas no âmbito do tratamento de águas residuais visando a remoção destes compostos, os quais têm impacto no meio aquático, prejudicando tanto a fauna quanto a flora desses ambientes, além de comprometer a saúde pública (MORRETTO *et al.*, 2020; CARTAXO *et al.*, 2020).

Até os dias atuais, não há nenhuma regulamentação para controle de fármacos em ambientes aquáticos, desta maneira não há valores de referências para concentração de fármacos encontrados e permitidas. Embora alguns estudos não identificaram fármacos em quantidades que possam causar toxicidade ao seres humanos, o não controle desses medicamentos nos rios e efluentes pode causar uma bioacumulação na fauna e na flora.

Por fim é importante ressaltar, que foram encontrados limitações nos estudos que foram abordados nessa revisão, tais como técnica, metodologia implantada, tipo de extração de amostra, escassez de dados, baixo número de amostras ou amostras aleatórias que podem não conter contaminantes, baixa quantidade de estudos realizados sobre o tema, presença de outros poluentes nas amostras, a ineficiência na detecção de alguns destes fármacos devido ao limite de detecção/quantificação dos equipamentos utilizados.

CONSIDERAÇÕES

A presença de fármacos nos ambientes aquáticos se mostra um assunto com bastante relevância, pois apresenta um alto potencial de risco, visto que estão presentes no nosso dia-a-dia e que não são removidos pelas técnicas utilizadas atualmente no sistema de tratamento de água e esgoto. A falta de mapeamento dos sistemas aquáticos ao redor do mundo traz além de prejuízos ambientais, danos aos organismos presentes nesses ambientes, além de riscos a população que consome as águas de rios e represas.

Desta maneira, baseado nos dados presentes dessa revisão, tendo em vista a presença recorrente de fármacos em traços que, caracterizam como contaminantes, é de extrema importância o levantamento de dados para que possa ser investigado não somente a presença dos mesmos no sistema hídrico, mas também para que se possa estudar a toxicidade, problemas de curto e longo prazo dessa contaminação bem como formas de tratamento de efluentes de maneira efetiva, além de demonstrar para o poder público a necessidade de criar leis que monitoram e punem empresas que não tem preocupação e compromisso ambiental.

REFERÊNCIAS

CORDEIRO, A.M.; OLIVEIRA, G.M.; RENTEÍRA, J.M.; GUIMARÃES, C.A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. Rev. Col. Bras. Cir., v. 34, n. 6, 2007.

GAFFNEY, V. D. J., CARDOSO, V. V., RODRIGUES, A., FERREIRA, E., BENOLIEL, M. J., & ALMEIDA, C. M. Análise de fármacos em águas por SPE-UPLC-ESI-MS/MS. *Química Nova* 2004, 37, 138-149

HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. Fast liquid chromatography–quadrupole-linear ion trap mass spectrometry for the analysis of pharmaceuticals and hormones in water resources. *Journal of Chromatography A*, v. 1217, n. 25, p. 4212-4222, 2010.

JELIC, A., FATONE, F., DI FABIO S, Petrovic M, Cecchi F, Barcelo D. Tracing pharmaceuticals in a municipal plant for integrated wastewater and organic solid waste treatment. *Sci Total Environ*, 2012

MORRETTO, A.C.; RAPOSO, L.C.; SILVA, K.G.M.; CAVALCANTE, B. K.; GONZALEZ, A. R.; FERREIRA, M.A.G. PEREIRA, G.J.V. Descarte de medicamentos: como a falta de conhecimento da população pode afetar o meio ambiente. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, v. 3, n. 3, 2020.

PIRES, M. A. F. Desenvolvimento e validação da metodologia SPE-LC-MS/MS para a determinação de fármacos e droga de abuso nas águas da represa Guarapiranga-São Paulo/SP 2015, Brasil

PRESTES, O. D., Martins, M. L., Friggi, C. D. A., Munaretto, J. S., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2013). O estado da arte na determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal empregando técnicas cromatográficas acopladas à espectrometria de massas. *Química Nova*, 36, 697-710.

RODRIGUES, V. C. Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica para a Determinação de Fármacos em Amostras de Água, Superficial e Tratada, Utilizando a Cromatografia Líquida de Ultra Performance Acoplada a Espectrometria de Massas Tandem (UPLC-MS/MS). *São Paulo 2011*, 1-109.

SHIHOMATSU, H. M. Desenvolvimento e validação da metodologia SPE-LC-MS/MS para a determinação de fármacos e droga de abuso nas águas da represa Guarapiranga - São Paulo/SP, Brasil. 2015. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

SILVA, C. G. A. D., & Collins, C. H.. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. *Química Nova* 2011, 34, 665-676.

SUCHARA, E. A. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de fármacos em fluidos biológicos e amostras ambientais por cromatografia líquida e gasosa. 2007

VICENTE, G. H. L. Desenvolvimento e validação de um método analítico para determinação dos fármacos Diclofenaco, Nimesulida e Paracetamol em águas superficiais da cidade de São Carlos-SP. Tese (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.