

VII-038 - AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE FÁRMACOS, VISANDO IDENTIFICAR O POTENCIAL DE SORÇÃO À FASE SÓLIDA E TOXICIDADE DESSAS SUBSTÂNCIAS NO AMBIENTE

Suzete Maria Lenzi Caminada⁽¹⁾

Farmacêutica pela Universidade de São Francisco, Mestre em Saneamento e Ambiente pela Faculdade de Engenharia Civil, Arquitetura e Urbanismo pela UNICAMP, doutoranda pela Faculdade de Saúde Pública da USP

Wanderley da Silva Paganini

Engenheiro Civil e Sanitarista. Mestre e Doutor em Saúde Pública PELA Faculdade de Saúde Pública da USP. Livre Docente em Saneamento Básico pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Professor Associado do Departamento de Saúde Ambiental da Faculdade de Saúde Pública da USP e Superintendente de Gestão Ambiental da Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP).

Miriam Moreira Bocchiglieri

Engenheira Civil. Mestre e Doutora em Ciências/Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Engenheira da Superintendência de Gestão Ambiental da SABESP.

Endereço⁽¹⁾: Avenida Antártica, 720 – casa 109, Jaguariuna- SP, 13.918-000 - e-mail: slcaminada@gmail.com

RESUMO

Regiões metropolitanas e cidades médias coexistem com um problema ambiental muito preocupante relativo a disposição ambientalmente adequada dos lodos produzidos em suas estações de tratamento de esgoto (ETEs), sendo o uso agrícola um dos possíveis alternativas para a disposição final do lodo. Um aspecto qualitativo pouco estudado, se refere à presença e ao comportamento dos medicamentos em matrizes ambientais, o que pode representar um risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente. Assim, esse trabalho avalia a estrutura de compostos previamente selecionados, especialmente em relação à tendência de sorção à fase sólida, assim como dados sobre ecotoxicidade, com base no modelo QSAR/ECOSAR que apresenta as Relações de Atividade de Estrutura Ecológica (ECOSAR), e informações sobre a caracterização e análise físico-química, propriedades, os prováveis compartimentos e a respectiva extensão da distribuição das substâncias avaliadas. Conclui que o atenolol, a carbamazepina, o paracetamol e o clonazepam apresentam baixa tendência de sorção e não apresentam potencial de bioacumulação. Por sua vez, o ibuprofeno apresenta tendência moderada à sorção e a sinvastatina apresenta alta tendência de sorção, sendo que ambos são potencialmente bioacumulativos.

PALAVRAS-CHAVE: Fármacos, Bio sólidos, Toxicidade, Bioacumulação.

INTRODUÇÃO

Regiões metropolitanas e cidades de porte médio convivem com um problema ambiental bastante preocupante, relativo à destinação ambientalmente adequada dos lodos produzidos em suas Estações de Tratamento de Esgotos - ETEs. A utilização agrícola é uma das alternativas possíveis para a destinação final do lodo, entretanto, conforme a legislação ambiental vigente, essa utilização só é permitida para os lodos Classe A, que apresenta requisitos de qualidade mais elevados.

No que diz respeito à qualidade dos lodos produzidos, outro aspecto ainda pouco estudado, refere-se à identificação de poluentes emergentes. Atualmente, há uma crescente preocupação em relação aos "poluentes emergentes", tendo sido demonstrado em vários artigos que estes compostos estão presentes no ambiente, podendo ser detectados em fontes de abastecimento de água, águas subterrâneas, lodo de ETE (Estação de Tratamento de Esgotos) e até mesmo na água potável (RODIL et al, 2012; BILA e DEZOTTI, 2003). Dentre os contaminantes emergentes, a ocorrência de fármacos residuais no esgoto doméstico e nas águas naturais é um importante tópico internacional devido aos níveis crescentes de utilização e ao risco potencial à saúde e ao ambiente. Esses compostos ainda não são usualmente monitorados e regulamentados em legislações.

Em termos de periculosidade, esses grupos de compostos possuem como agravantes ser potencialmente persistentes, assim como seus produtos de degradação, mesmo os que possuem tempo de meia vida curta, devido sua introdução contínua no ambiente e, embora a concentração de alguns fármacos no ambiente seja baixa, a combinação destes pode ter efeitos pronunciados devidos mecanismos de ação sinérgica. Por serem desenvolvidos para desencadear efeitos fisiológicos, a biota torna-se mais suscetível a impactos desses compostos.

A remoção desses compostos, durante o tratamento de esgoto, pode se dar por processos de: degradação, transformação biológica, volatilização e/ou sorção ao lodo. No entanto, esses processos são influenciados pelas propriedades físicas e químicas do poluente e pelas condições de tratamento do esgoto.

De acordo com VOULVOULIS et al (2016), moléculas com cadeias laterais longas, altamente ramificadas são geralmente menos susceptíveis à biodegradação do que os compostos não ramificados com cadeias laterais mais curtas. Os compostos alifáticos insaturados são geralmente mais acessíveis à biodegradação do que análogos saturados com estruturas de anel aromático complexas e grupos sulfato ou halogênio.

Até recentemente, muitas revisões sobre o tema da poluição ambiental por fármacos observaram que não havia dados quantitativos disponíveis sobre as concentrações de produtos farmacêuticos em lodo ou solo, fato esse surpreendente, considerando que esta é uma rota potencial para substâncias lipofílicas para o ambiente terrestre. No entanto, isso ocorre devido a dificuldade na extração e análise de poluentes a partir de amostras de lodo numa base quantitativa.

Dados obtidos por CAMINADA, 2008, demonstram a tendência de sorção ao lodo da fluoxetina, considerando avaliação das propriedades físico-químicas pelo modelo QSAR em comparação com ensaio de biodegradação, realizado em escala de bancada. Neste mesmo trabalho, foi avaliada a toxicidade do referido composto.

Em seus estudos, MACEDO (2011) descreve que a quantidade de fármacos ativos que adentram no ambiente em cada ano, é similar ao total de pesticidas utilizados durante o mesmo período. Sendo assim, a contínua entrada pode levar a um aumento da concentração e promover efeitos adversos nos organismos aquáticos e terrestres.

A Figura 1 traduz uma simples representação do comportamento e faixa de concentração dos produtos farmacêuticos em diferentes compartimentos ambientais

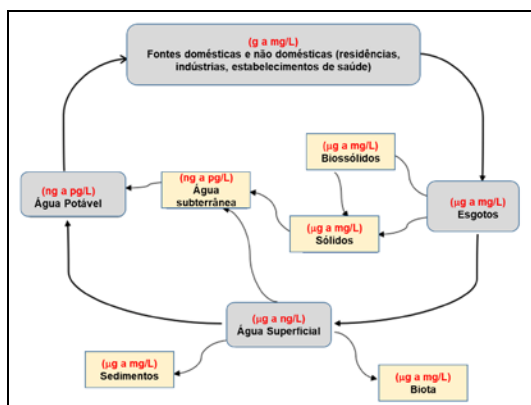


Figura 1. Comportamento e faixa de concentração dos produtos farmacêuticos em diferentes compartimentos ambientais. FONTE: Adaptado de VOULVOULIS et al (2016).

Avaliações de risco, a partir de dados de ecotoxicidade, vêm sendo realizadas para verificar o possível impacto dos POE tanto para ecossistemas quanto para a saúde humana. Considerando a alternativa da utilização agrícola de lodos e a necessidade de aprofundar os conhecimentos relacionados à presença de fármacos nos lodos de ETEs, encontra-se em desenvolvimento a presente pesquisa.

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a estrutura de compostos previamente selecionados, especialmente em relação à tendência de sorção à fase sólida.

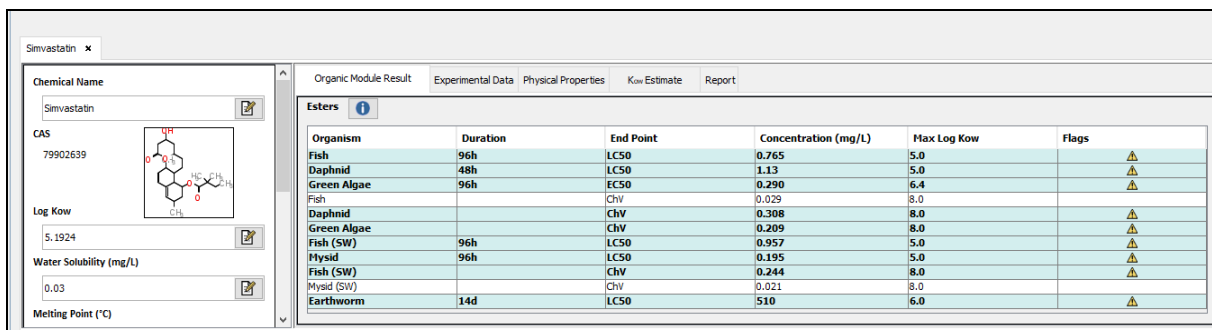
METODOLOGIA

O desenvolvimento do projeto compreende o levantamento de dados secundários, bem como uma etapa experimental onde serão produzidos dados primários.

Os fármacos a serem analisados foram estabelecidos levando-se em consideração:

- os compostos mais consumidos no Brasil no período de 2016/2017 (ANVISA, 2018);
- estudos realizados anteriormente por FENT *et al* (2006), que relataram a eficiência de remoção afluente e efluente de fármacos em plantas de tratamento de esgotos.

Nesse estudo será priorizada a identificação dos compostos mais susceptíveis a sorção no lodo de estação de tratamento de esgoto – ETE. A partir da identificação desses fármacos, foi elaborada uma revisão bibliográfica sobre as propriedades físico-químicas dos mesmos e sua tendência de ser persistente, bem como o potencial ecotoxicológico quando presentes no ambiente. O levantamento de dados sobre a estrutura e propriedades físico-químicas dos compostos foi realizado utilizando o modelo QSAR - ECOTOX, conforme ilustrado na Figura 2 e revisão bibliográfica, a princípio em substituição aos métodos analíticos e ensaios de toxicidade, normalmente mais dispendiosos e demorados.



Organism	Duration	End Point	Concentration (mg/L)	Max Log Kow	Flags
Fish	96h	LC50	0.765	5.0	
Daphnid	48h	LC50	1.13	5.0	
Green Algae	96h	EC50	0.290	6.4	
Fish		ChV	0.029	8.0	
Daphnid		ChV	0.308	8.0	
Green Algae		ChV	0.209	8.0	
Fish (SW)	96h	LC50	0.957	5.0	
Hyssid	96h	LC50	0.195	5.0	
Fish (SW)		ChV	0.244	8.0	
Hyssid (SW)		ChV	0.021	8.0	
Earthworm	14d	LC50	510	6.0	

Figura 2. Exemplo de dados disponibilizados pelo sistema ECOTOX, que inclui dados de toxicidade para a vida aquática, derivados predominantemente da literatura revisada por pares (EPA, 2017)

RESULTADOS PRELIMINARES

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou dezembro/2017, um relatório completo com os dados de comercialização de remédios em todo o país durante o ano de 2016. A Tabela 1 apresenta os princípios ativos e as respectivas indicações terapêuticas dos remédios mais comercializados no ano 2016.

Tabela 1 - Princípios ativos (por unidade) mais comercializados no ano 2016

Ranking	Princípio Ativo	Indicação terapêutica
1	Cloreto de sódio	
2	Losartana potássica	Insuficiência cardíaca
3	Dipirona	Dor e Febre
4	Metformina	Diabetes tipo 2
5	Paracetamol	Dor e Febre
6	Nimesulida	Dor e Febre
7	Hidroclorotiazida	Hipertensão
8	Levonorgestrel	Pílula anticoncepcional
9	Ibuprofeno	Dor e Febre
10	Levotiroxina	Hipotireoidismo

Fonte: Adaptado de Anvisa, 2016

Com base nos critérios apontados foram preliminarmente escolhidos os seguintes fármacos para avaliação: Atenolol, Carbamazepina, Clonazepam, Ibuprofeno, Paracetamol e Sinvastatina.

Para cada uma dessas substâncias foram obtidas as seguintes informações: Princípio Ativo; Indicação terapêutica; Massa Molar (g/mol); Log Kow; pKa (Constante de ionização); Solubilidade em água (mg/L); e Pressão de vapor (25 °C e mmHg)

Programa Structure-Activity Relationship Model (ECOSAR)

Os fármacos previamente selecionados foram avaliados com base no modelo QSAR's (ECOSAR) e os dados preliminares obtidos, de acordo com a caracterização e propriedades físico-químicas demonstram os prováveis compartimentos e a respectiva extensão de sua distribuição, assim como os dados sobre ecotoxicidade, conforme apresentados nas Figuras 3 e 4 e Tabelas 2 à 6, referentes aos compostos: Ibuprofeno e Paracetamol.

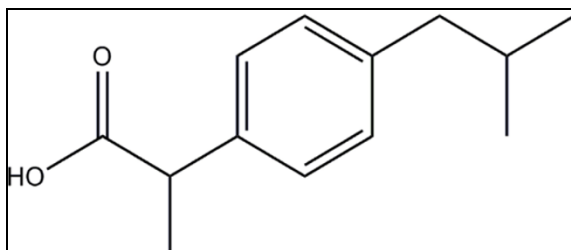


Figura 3. Fórmula estrutural ibuprofeno (Nomenclatura IUPAC: Ácido 2(p-isobutilfenil) propiónico.

Tabela 2: Caracterização e propriedades físico-químicas do Ibuprofeno

Propriedades	
Número CAS	15687-27-1
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Massa Molar	206,29 g/mol
log Kow	3,79
pKa	5,2
Estimativa log Kow	3,79
Medida log Kow	3,97
Ponto de fusão	76 °C
Medida Ponto de fusão	76 °C
Solubilidade em água (25°C)	21 mg/L
Estimativa Solubilidade em água (25°C)	53,62 mg/L
Medida Solubilidade em água (25°C)	21 mg/L
Pressão de vapor (25°C)	4,74x10 ⁻⁵ mmHg

Tabela 3: Dados sobre ecotoxicidade do composto Ibuprofeno (Orgânicos neutros)

Organismo	Duração	Ponto final	Concentração (mg/L)	Max. Log Kow
Peixe *	96 h	CL50	41,56	5
Daphnia *	48h	CL50	27,85	5
Algas verdes *	96h	CE50	41,13	6,4
Peixe		CENO	4,94	8
Daphnia		CENO	4,31	8
Algas verdes		CENO	15,57	8
Peixe (s.w) *	96 h	CL50	52,89	5
Mysid	96 h	CL50	11,67	5
Peixe (s.w)		CENO	17,16	8
Mysid		CENO	0,59	8
Minhoca *	14 dias	CL50	2.337,37	6

CE50 - Concentração efetiva média

CL50 - Concentração letal média

CENO – Concentração de efeito não observado.

*Em relação ao fármaco avaliado, os mesmos podem não ser solúveis o suficiente para medir os níveis de efeitos previstos. Se os níveis de efeito excederem 10 vezes a solubilidade em água, normalmente nenhum efeito dessa saturação será reportado.

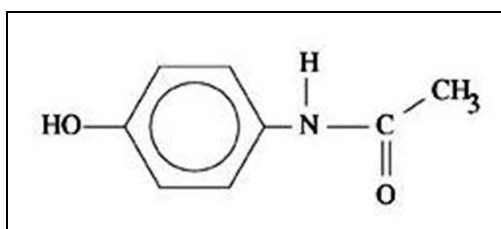


Figura 4. Fórmula estrutural Paracetamol (Nomenclatura IUPAC: N-(4-hydroxyphenyl) ethanamide, N-(4-hydroxyphenyl) acetamide).

Tabela 4 – Caracterização e propriedades físico-químicas do Paracetamol (Acetaminophen)

Propriedades	
Número CAS	103-90-2
Fórmula molecular	C ₈ H ₉ NO ₂
Massa Molar	151,15 g/mol
log Kow	0,49
pKa	9,38
Estimativa log Kow	0,27
Medida log Kow	0,46
Ponto de fusão	170 °C
Medida Ponto de fusão	170 °C
Estimativa Solubilidade em água (25°C)	4189,79 mg/L
Medida Solubilidade em água (25°C)	14000 mg/L
Pressão de vapor (25°C)	6,29x10 ⁻⁵ mmHg

Tabela 5 – Dados sobre ecotoxicidade do composto Paracetamol (considerando apenas porção Fenol)

Organismo	Duração	Ponto final	Concentração (mg/L)	Max. Log Kow
Peixe	96 h	CL50	319,6	7
Daphnia	48h	CL50	63,33	7
Algas verdes	96h	CE50	26,35	6,4
Peixe		CENO	26,53	8
Daphnia		CENO	5,12	8
Algas verdes		CENO	37,03	8
Peixe (s.w)	96 h	CL50	530,19	7
Mysid (s.w)	96 h	CL50	101,43	7
Algas verdes (s.w)		CL50	8792,14	6,4
Lemna gibba	7 dias	CL50	597,96	6,4

A Tabela apresenta a compilação dos resultados obtidos, no que se refere às propriedades físico-químicas fornecidas pelo modelo, para todos os fármacos avaliados.

Tabela 6: Propriedades físico-químicas

<i>Princípio Ativo</i>	<i>Indicação terapêutica</i>	<i>Massa Molar (g/mol)</i>	<i>Log Kow</i>	<i>pka</i>	<i>Solubilidade em água (mg/L)</i>	<i>Pressão de vapor (25 °C e mmHg)</i>
<i>Atenolol</i>	Doenças cardiovasculares	266,34	0,16	59,6	13.300	n.r.
<i>Carbamazepina</i>	Antiepilético	236,27	2,30	13,9	112	1,84x10 ⁻⁷
<i>Clonazepan</i>	Anticonvulsivante e (benzodiazepínico)	315,7	2,53	1,5	100	7,31x10 ⁻¹¹
<i>Ibuprofeno</i>	Analgésico / Anti-inflamatório	206,29	3,79	5,2	21	4,74x10 ⁻⁵
<i>Paracetamol</i>	Analgésico / Anti-inflamatório	151,15	0,46	9,38	14.000	6,29x10 ⁻⁵
<i>Sinvastatina</i>	Doenças cardiovasculares	418,58	4,68	n.r.	0,03	4,23x10 ⁻¹²

Segundo os dados obtidos pelo programa QSAR's e a correlação entre o coeficiente de partição octanol/água e o fator de bioacumulação, de acordo com ZAGATTO (2006) tem-se:

- log Kow inferior a 3 (FBC<100) - não apresentam potencial substancial de bioacumulação.
- log Kow entre 3 e 6 (FBC>100) - apresentam potencial de bioacumulação.

As Tabelas 7 e 8 apresentam, respectivamente, o potencial de bioacumulação e a tendência à sorção à biomassa para as substâncias avaliadas.

Tabela 7. Potencial de bioacumulação

<i>PRINCÍPIO ATIVO</i>	<i>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</i>	<i>log K_{OW}</i>	<i>POTENCIAL DE BIOACUMULAÇÃO</i>
<i>Atenolol</i>	Doenças cardiovasculares	0,16	não apresentam potencial substancial de bioacumulação *
<i>Carbamazepina</i>	Antiepilético	2,30	não apresentam potencial substancial de bioacumulação
<i>Clonazepan</i>	Anticonvulsivante (benzodiazepínico)	2,53	não apresentam potencial substancial de bioacumulação
<i>Ibuprofeno</i>	Analgésico / Anti-inflamatório	3,79	Potencialmente acumulativos
<i>Paracetamol</i>	Analgésico / Anti-inflamatório	0,46	não apresentam potencial substancial de bioacumulação *
<i>Simvastatin</i>	Doenças cardiovasculares	4,68	Potencialmente acumulativos

AQUINO, 2013 discute que de acordo com log K_{OW} e sorção à biomassa, tem-se:

- log Kow < 2,5 são caracterizados por alta hidrofobicidade e baixa tendência de absorção na biomassa e nas frações lipídicas dos sólidos suspensos.
- log Kow entre 2,5 e 4,0, espera-se uma tendência moderada de absorção nessas matrizes
- log Kow > 4,0 são altamente hidrofóbicos e tem grande potencial de serem encontrados sorvidos nos sólidos presentes nos sistemas de tratamento de esgoto.

Tabela 8. Tendência de sorção à biomassa

PRINCÍPIO ATIVO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	log K_{ow}	TENDÊNCIA DE SORÇÃO À BIOMASSA
Atenolol	Doenças cardiovasculares	0,16	Baixa tendência de sorção
Carbamazepina	Antiepilético	2,30	Baixa tendência de sorção
Clonazepam	Anticonvulsivante	2,53	Baixa tendência de sorção
Ibuprofeno	Analgésico / Anti-inflamatório	3,79	Moderada tendência de sorção
Paracetamol	Analgésico / Anti-inflamatório	0,46	Baixa tendência de sorção
Simvastatin	Doenças cardiovasculares	4,68	Alta tendência de sorção

CONCLUSÃO

O destino e comportamento dos compostos no ambiente e nas ETEs são influenciados por suas propriedades físico-químicas, as quais regem a partição na água, solo ou biota. Compostos com baixa solubilidade e alto coeficiente de partição octanol/água (Kow), geralmente estão presentes em tecidos gordurosos da biota, o que promove a bioacumulação na cadeia alimentar. O Kow também pode determinar a sorção efetiva e a afinidade dessas substâncias pela matéria orgânica.

São verificados dois mecanismos de sorção: a absorção, que trata de interações hidrofóbicas caracterizadas pelo valor de Kow; e a adsorção que está relacionada com interações eletrostática e a tendência da substância de se dissociar no meio aquoso, a qual é caracterizada pela sua constante de dissociação, pKa. De acordo com essas propriedades, os contaminantes podem ser divididos em três grandes grupos: os lipofílicos, com alto valor de Kow; os básicos ou não-iônicos; e os compostos ácidos, que apresentam hidrofilicidade e são iônicos.

Os dados referentes ao Kow e pKa são insuficientes para uma avaliação mais representativa sobre o potencial de periculosidade destes compostos, deste modo, a avaliação deve considerar também outros parâmetros físico-químicos, como: Temperatura; pH; salinidade e existência de substâncias húmicas ou material particulado. Esses parâmetros influenciam significativamente na solubilidade e destino desses compostos, facilitando ou dificultando sua degradação no meio natural.

MACEDO (2011), apresenta dados sobre compostos e classes de compostos conhecidos e/ou suspeitos de serem disruptores endócrinos, onde os fármacos paracetamol (acetaminofeno), ibuprofeno e carbamazepina figuram neste cenário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANVISA. *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anuário+Estatístico+do+Mercado+Farmacêutico+-+2016>>. Acesso em 26.abr 2018
2. AQUINO, S.F.; BRANDT, E.M.F.; CHERNICHARO, C.A.L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v.18, n.3, jul/set 2013, pag. 187-204.
3. BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Pharmaceutical drugs in the environment. *Química Nova* 2003, 26, 523.
4. CAMINADA, S.M.L., *Estudo da biodegradação do hidrocloreto de fluoxetina, empregando ensaios de respirometria e toxicidade*. 2009. 138 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Civil, Arquitetura e Urbanismo, Saneamento e Ambiente, Universidade de Campinas, Campinas, 2009.
5. EPA. *Ecotox Knowledgebase* 2017. Disponível em: <www.epa.gov/ecotox>. Acesso em 25/01/2018.
6. FENT K.; Weston A.A.; Caminada D. Ecotoxicology of human. *Aquatic Toxicology*, 76, 122–159; 2006
7. MACEDO, José Antonio de Barros. *Química ambiental: Uma ciência ao alcance de todos*. Belo Horizonte: CRQ-MG, 2011. 740 p.
8. RODIL, R.; QUINTANA, J. B.; CONCHA-GRANA, E.; LOPEZ-MAHIA, P.; MUNIATEGUI-LORENZO, S.; PRADA-RODRIGUEZ, D. *Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia*. (NW Spain). *Chemosphere* 2012, 86, 1040.

9. VOULVOULIS, N.; BARCELÓ D.; VERLICCHI, P. Pharmaceutical residues in sewage, treatment works and their fate in the receiving environment In.: R E HESTER, R M HARRISON (eds). *Pharmaceuticals in the environment*. Royal Society of Chemistry: 2016.v. 41, p. 120 - 179.
10. ZAGATTO, P A.; BERTOLETTI, E. *Ecotoxicologia aquática: princípios e aplicações*. São Carlos: Rima, 2006. 464 p.