

VI-193 - AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE SOLUÇÃO AQUOSA CONTENDO NIMESULIDA E IBUPROFENO APÓS DEGRADAÇÃO VIA PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Rubens Teles Monteiro⁽¹⁾

Mestrando em Engenharia Química pela Universidade Federal de Pernambuco e Graduado em Engenharia Química pela Universidade Federal de Alagoas.

Rayany Magali da Rocha Santana⁽²⁾

Graduanda em Engenharia Química pelo Centro Universitário Maurício de Nassau.

Léa Elias Mendes Carneiro Zaidan⁽³⁾

Doutora em Engenharia Química pela Universidade Federal de Pernambuco.

Daniella Carla Napoleão⁽⁴⁾

Professora Adjunta I do Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco.

Valdinete Lins da Silva⁽⁵⁾

Professora Titular do Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco.

Endereço⁽¹⁾: Av. Prof Artur de Sá, s/n – Cidade Universitária - Recife - PE - CEP: 50740-520 - Brasil - Tel: +55 (81) 2126-8711 e-mail: rubens.engenheiroquimico@gmail.com.

RESUMO

A preocupação em torno da contaminação de fármacos em matrizes aquáticas tem se tornado um assunto recorrente na comunidade científica. Isto acontece, uma vez que esse tipo de substância tem sido frequentemente encontrado em saídas de estações de tratamento de efluentes industriais e de esgoto domésticos, em quantidades que podem causar sérios danos à saúde dos seres vivos. Desse modo, processos de polimento como os processos oxidativos avançados (POA) têm sido utilizados para tratar águas residuárias com sucesso. Contudo, é necessário avaliar a toxicidade dos compostos de degradação formados para garantir que a degradação não venha a causar maiores danos para a população e o meio ambiente. O presente trabalho avaliou a toxicidade de uma solução aquosa contaminada com nimesulida e ibuprofeno após submissão a degradação via POA. Primeiramente, verificou-se que o processo foto-Fenton empregando reator de bancada com lâmpada *sunlight* foi eficiente na degradação dos fármacos (>90%) em estudo, sendo, portanto, a solução final obtida submetida a análise da toxicidade. Este estudo foi realizado frente às sementes de *Lactuca Sativa* (alface), *Cichorium endívia* (chicória), *Ocimum basilicum* (manjeriço) e do grão *Americano Hard* (trigo). Constatou-se que no que diz respeito a germinação das espécies estudadas a solução antes do tratamento apresentou uma menor quantidade de sementes germinadas, o mesmo não ocorreu com a solução após o tratamento, a qual se comportou de forma muito parecida com o controle negativo. A análise do crescimento radicular corroborou os dados obtidos da germinação, indicando que a solução após submissão ao POA não apresentou toxicidade frente às espécies estudadas.

PALAVRAS-CHAVE: Degradação, ibuprofeno, nimesulida, POA, toxicidade.

INTRODUÇÃO

Apesar de apresentar inúmeros benefícios, os fármacos têm sido considerados como micro contaminantes que apresentam potenciais efeitos tóxicos, uma vez que são capazes de causar efeitos adversos, quando presentes em ecossistemas aquáticos, à saúde humana e de animais (ZIYLAN; INCE, 2011). Dentre os fármacos uma classe que merece destaque, já que são muito utilizados pela população mundial, são anti-inflamatórios não esteroidais (AINE); pertencem a esta classe o nimesulida e o ibuprofeno.

O nimesulida possui, além do grande poder anti-inflamatório, propriedades antipiréticas e analgésicas, sendo receitado para afecções dentárias e dor pós-operatória. É um medicamento que dentre os efeitos causados por sua prolongada utilização estão as lesões no fígado, fazendo com que alguns países revissem o perfil de segurança de sua utilização (TAN, 2007; SILVA *et al.*, 2014). Já o ibuprofeno é indicado no alívio da febre, dores traumáticas, dores de cabeça, dores musculares e articulares, inflamações dentárias e dor de garganta

(STOYANOVA *et al.*, 2016). Segundo Clevers (2004) a ecotoxicidade do ibuprofeno sofre um aumento considerável quando este encontra-se presente em ecossistema aquático junto com outros AINE.

É por essas razões que é imprescindível buscar tratamento das águas e efluentes em que se verifica a presença de poluentes persistentes como os fármacos. Para promover a degradação desses compostos, uma vez que os tratamentos convencionais de tratamento de águas e efluentes não se mostram eficientes, têm sido utilizados os processos oxidativos avançados (POA). Os POA consistem em uma classe de técnicas promissoras que busca minimizar o impacto causado ao meio ambiente, já que atua degradando os poluentes e mineralizando a matéria orgânica. O processo ocorre pela liberação de espécies altamente oxidantes, em geral, radicais hidroxila (ARAÚJO *et al.*, 2016).

Uma vez promovida a degradação dos compostos de interesse surgiu uma preocupação em torno dos compostos intermediários formados. Karci (2014) afirma ser necessária uma investigação com maior profundidade da toxicidade dos processos empregados no que diz respeito a inibição do crescimento dos organismos vivos. Escher *et al.* (2011) ressaltam a necessidade da realização de testes de toxicidade sobre efeitos adversos de diferentes organismos, sendo comum realizá-los frente a microrganismos, plantas, algas, invertebrados e peixes, para que assim possa garantir além da degradação do poluente que o meio não apresenta toxicidade.

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a toxicidade de uma solução aquosa submetida a processos oxidativos avançados à semente de *Lactuca sativa* (alface), *Cichorium endívia* (chicória), *Ocimum basilicum* (manjeriço) e do grão *Americano hard* (trigo).

METODOLOGIA

Submissão ao processo oxidativo avançado: Inicialmente, a solução aquosa contaminada com os 2 fármacos (nimesulida e ibuprofeno) foi submetida ao POA foto-Fenton em reator de bancada com lâmpada *Sunlight* 300W da marca OSRAM. Os fármacos foram quantificados antes e após submissão ao POA em equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência, da Shimadzu. Empregou-se para tal coluna ULTRA C18 operando em fase reversa, sendo a fase móvel utilizada uma solução de água acidificada com ácido acético a 10% e acetonitrila numa razão volumétrica de 65:35. No que diz respeito ao POA empregado as condições foram: $[H_2O_2] = 0,028\text{g/L}$, $[Fe^{2+}] = 0,44\text{ g/L}$ e tempo de 3h.

Avaliação da toxicidade: O método para avaliação da toxicidade consiste na exposição de sementes e dos grãos por um período de 120 horas para as sementes de *Lactuca Sativa* (alface), *Cichorium endívia* (chicória), *Ocimum basilicum* (manjeriço) e do grão *Americano Hard* (trigo) a diferentes concentrações da solução aquosa contendo os fármacos, sem renovação das soluções. Para os bioensaios foram utilizadas placas de Petri e papel filtro como meio suporte, em que foram colocadas 10 sementes/grãos e 2 mL da solução-teste em cada placa. Foram realizados ensaios em concentrações iguais a 100%; 70%; 50%; 10%; 5% e 1% da solução aquosa. As análises foram feitas em triplicatas para cada concentração da solução-teste. A água foi empregada como controle negativo, enquanto que uma solução de ácido bórico foi utilizada como controle positivo para o teste de sensibilidade. As placas de Petri contendo os ensaios para a realização dos testes de toxicidade foram mantidas à temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$, em ausência de luz.

Em seguida, foram quantificados os números de sementes que germinaram em cada uma das concentrações, bem como nos controles positivo e negativo. Com base na avaliação da germinação foi calculado o índice de crescimento relativo (ICR) e o índice de germinação (IG), conforme as equações 1 e 2, respectivamente.

$$\text{ICR} = \text{CRA}/\text{CRC} \quad \text{equação (1)}$$

$$\text{IG} = \text{ICR} * [(\text{SGA}/\text{SGC}) * 100] \quad \text{equação (2)}$$

Em que, CRA é o comprimento da raiz total na amostra, CRC é o comprimento da raiz total no controle negativo, SGA é o número de sementes germinadas da amostra e SGC, o número de sementes germinadas no controle negativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A degradação da solução aquosa contendo os fármacos nimesulida e ibuprofeno a uma concentração de 50 mg.L⁻¹ de cada fármaco, obteve um percentual de 91,60 para o processo foto-Fenton. A determinação e quantificação dos fármacos foi realizada via cromatografia líquida de alta eficiência. A partir da solução degradada foi realizado o estudo da toxicidade, para que se pudesse analisar os produtos formados e se apresentem maior ou menor toxicidade que o composto inicial, e a partir daí definir sobre a aplicação/uso do POA.

A avaliação da toxicidade foi realizada com base no estudo de sementes. A capacidade de germinação foi analisada com base na quantidade de sementes germinadas, para as diferentes concentrações em estudo. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1: Quantidade de sementes germinadas para cada espécie estudada (ensaios em triplicata).

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	5,6,5	1,2,0	6,6,5	3,4,3
Água	9,9,9	8,9,8	8,8,9	9,9,8
SPD1%	9,9,10	9,10,8	8,7,9	7,8,8
SPD5%	8,8,8	10,9,7	9,8,9	10,9,9
SPD10%	9,9,9	9,8,8	7,9,9	8,9,9
SPD50%	10,10,10	9,8,10	9,8,10	10,7,9
SPD70%	9,8,7	7,8,9	9,8,9	10,8,9
SPD100%	9,9,10	9,10,9	9,7,10	10,9,10
Ácido bórico (positivo)	0,0,0	0,0,0	0,0,0	0,0,0

*SAD = Solução antes da degradação, SPD = Solução após degradação

A partir dos dados apresentados na Tabela 1, foi possível determinar as médias das sementes germinadas para cada uma das amostras estudadas, conforme pode ser verificado na Tabela 2.

Tabela 2: Média das sementes germinadas para cada espécie estudada

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	5,33 ± 0,58	1,00 ± 1,00	5,66 ± 0,58	3,33 ± 0,58
Água	9,00 ± 0,00	8,33 ± 0,58	8,33 ± 0,58	8,66 ± 0,58
SPD1%	9,33 ± 0,58	9,00 ± 0,58	8,00 ± 1,00	7,66 ± 0,58
SPD5%	8,00 ± 0,00	8,66 ± 0,58	8,66 ± 0,58	9,66 ± 0,58
SPD10%	9,00 ± 0,00	8,33 ± 0,58	8,33 ± 1,15	8,66 ± 0,58
SPD50%	10,00 ± 0,00	9,00 ± 1,00	9,00 ± 1,00	8,66 ± 1,53
SPD70%	8,00 ± 1,00	8,00 ± 1,00	8,66 ± 0,58	9,00 ± 1,00
SPD100%	9,33 ± 0,58	9,33 ± 0,58	8,66 ± 1,53	9,66 ± 0,58
Ácido bórico (positivo)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

*SAD = Solução antes da degradação, SPD = Solução após degradação

A análise da Tabela 2 mostra que para as sementes estudadas a solução antes do tratamento diminuiu a quantidade de sementes germinadas, o que indica presença de toxicidade. Já a solução após o tratamento comportou-se de forma muito parecida com o controle negativo para as diferentes concentrações avaliadas, de modo que se pode afirmar que os compostos formados após o tratamento aplicado não apresentam toxicidade frente as espécies estudadas, no que diz respeito a germinação. Contudo, o estudo da germinação não é suficiente para afirmar que não ocorre presença de toxicidade dos compostos analisados. Sendo assim, foi analisado o crescimento radicular para cada espécie estudada, por meio da verificação do comprimento radicular. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3: Crescimento radicular para cada espécie estudada (ensaios em triplicata).

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuta sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	4,0;4,0;4,3	0,2;0,6;0,0	1,7;1,9;0,8	0,5;1,0;0,1
Água	6,5;8,0;7,1	2,3;2,1;2,2	6,5;7,0;5,8	2,5;2,0;2,2
SPD1%	8,2;7,0;8,0	1,8;2,0;2,5	5,7;5,4;5,5	2,5;2,0;2,0
SPD5%	6,0;8,0;7,3	2,7;1,9;1,5	5,7;5,3;6,0	2,4;2,6;2,2
SPD10%	6,9;7,0;8,2	1,5;1,8;2,3	5,6;5,5;6,0	2,6;2,0;2,3
SPD50%	6,5;8,0;6,9	1,5;2,0;2,2	5,5;4,5;6,0	2,4;2,7;2,2
SPD70%	6,5;6,7;7,1	1,8;2,0;2,0	5,1;5,3;5,5	2,4;2,2;2,0
SPD100%	6,8;8,0;7,3	2,7;2,0;2,1	4,5;5,5;5,7	2,5;2,6;2,3

*SAD = Solução antes da degradação, SPD = Solução após degradação

A partir dos dados apresentados na Tabela 3, foi possível determinar a média do crescimento radicular para cada espécie estudada, conforme pode ser verificado na Tabela 4.

Tabela 4: Média do crescimento radicular para cada espécie estudada.

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuta sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	4,10 ± 0,17	0,53 ± 0,31	1,47 ± 0,59	0,53 ± 0,45
Água	7,20 ± 0,75	2,20 ± 0,10	5,83 ± 0,60	2,23 ± 0,25
SPD1%	7,37 ± 0,64	2,10 ± 0,36	5,53 ± 0,15	2,17 ± 0,29
SPD5%	7,10 ± 1,01	2,03 ± 0,61	5,67 ± 0,35	2,40 ± 0,20
SPD10%	7,30 ± 0,61	1,87 ± 0,40	5,70 ± 0,26	2,30 ± 0,30
SPD50%	7,13 ± 0,78	1,90 ± 0,36	5,13 ± 0,76	2,43 ± 0,25
SPD70%	6,77 ± 0,31	1,93 ± 0,12	5,30 ± 0,20	2,20 ± 0,20
SPD100%	7,37 ± 0,60	2,27 ± 0,38	5,23 ± 0,64	2,47 ± 0,15

*SAD = Solução antes da degradação, SPD = Solução após degradação

A análise da Tabela 4 ratifica os resultados obtidos, podendo-se constatar que, embora algumas sementes possam sobreviver em meio potencialmente tóxico, o seu desenvolvimento parcial recebeu efeitos subletais (inibição do desenvolvimento das raízes). Enquanto que após o tratamento não se observa relativo efeito tóxico nas sementes. Por fim, foi realizada uma análise mais detalhada através da determinação dos índices de crescimento relativo (ICR) e de germinação em porcentagem IG (%), conforme pode ser verificado na Tabela 5.

Tabela 5: Valores do ICR e do IG (%) para cada espécie estudada

Solução-teste	<i>Americano hard</i>		<i>Cichorium endívia</i>		<i>Lactuta sativa</i>		<i>Ocimum basilicum</i>	
	ICR	IG (%)	ICR	IG (%)	ICR	IG (%)	ICR	IG (%)
SAD	0,57	33,72	0,24	2,91	0,25	17,08	0,24	9,18
Água	1,00	100,00	1,00	100,00	1,00	100,00	1,00	100,00
SPD1%	0,88	90,71	0,95	103,13	0,95	91,10	0,97	85,81
SPD5%	0,99	87,65	0,92	96,09	0,97	100,99	1,07	119,87
SPD10%	1,01	101,39	0,85	84,85	0,98	97,71	1,03	102,99
SPD50%	0,99	110,08	0,86	93,31	0,88	94,92	1,09	108,96
SPD70%	0,94	83,54	0,88	84,40	0,91	94,46	0,99	102,37
SPD100%	1,02	106,07	1,03	115,40	0,90	93,27	1,10	123,20

*SAD = Solução antes da degradação, SPD = Solução após degradação

CONCLUSÃO

O presente trabalho mostrou que ao promover a degradação dos corantes nimesulida e ibuprofeno empregando o processo foto-Fenton com radiação *sunlight* há uma diminuição da toxicidade do efluente final gerado. Verificou-se, portanto, uma melhora dos índices de crescimento relativo, bem como do índice percentual de germinação das sementes estudadas: *Americano hard*, *Cichorium endívia*, *Lactuta sativa* e *Ocimum basilicum*. Sendo assim, pode-se concluir que o POA estudado é eficiente na degradação dos fármacos nimesulida e ibuprofeno e não gera um aumento da toxicidade do efluente estudado.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ e a FACEPE/NUQAPE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAÚJO, K. S.; ANTONEL, R.; GAYDECZKA, B.; GRANATO, A. C.; MALPASS, G. R. P. Processos oxidativos avançados: uma revisão de fundamentos e aplicações no tratamento de águas residuais urbanas e efluentes industriais. *Revista Ambiente & Água*, v 11, n. 2, 2016.
2. CLEUVERS, M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology Environment*, v. 59, p. 309–315, 2004.
3. ESCHER, B., LEUSCH, F., CHAPMAN, H., POULSEN, A. *Bioanalytical Tools in Water Quality Assessment*. IWA Publishing, London, UK, 2011.
4. KARCI, A. Degradation of chlorophenols and alkylphenol ethoxylates, two representative textile chemicals, in water by advanced oxidation processes: The state of the art on transformation products and toxicity. *Chemosphere*, v.99, p.1–18, 2014.
5. SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC*, v. 7, n. 4, 2014.
6. STOYANOVA, K.; VINAROV, Z.; TCHOLAKOVA, S. Improving ibuprofen solubility by surfactant-facilitated self-assembly into mixed micelles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, p. 4-9, 2016.
7. TAN, H. H.; ONG, W. M. C.; LAI, S. H. Nimesulide induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Medical Journal*, v. 48, n. 6, p. 582-585, 2007.
8. ZIYLAN, A.; INCE, N.H; The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: treatability by conventional and non-conventional processes. *Journal of Hazardous Materials*, v. 187, p. 24–36, 2011.