

## DETERMINAÇÃO AMBIENTAL DO FÁRMACO CITOTÓXICO FLUORURACILA (5-FU) NO CÓRREGO RIBEIRÃO DAS PITANGUEIRAS (BARRETOS/SP).

Carlos Cesar Frutuoso<sup>1</sup>  
Vanessa Corbi<sup>2</sup>  
Juliano Jose Corbi<sup>3</sup>

**Resumo:** O câncer se configura como um grande problema de saúde pública mundial e no Brasil é a segunda causa de morte da população. No cuidado do pacientes inúmeros fármacos são utilizados entre eles Fluoruracila (5-FU) medicamento citotóxico. Em Barretos/SP; situa-se um dos maiores hospitais oncológicos da América Latina. Dentro da região administrativa do município nasce o córrego Ribeirão das Pitangueiras, com extensão de 35.900 km de onde são captadas águas para o abastecimento da população e descarte de efluentes do esgoto tratado desaguando no Rio Pardo. O presente estudo tem como objetivo a determinação do fármaco citotóxico fluoruracila (5-FU) nas águas do córrego após todo o processo de tratamento do esgoto, para isto foi coletado amostras em diferentes pontos, seguindo uma metodologia específica. As amostras foram analisadas no Laboratório de Cromatografia Líquida do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC), a coluna utilizada foi a Microsorb-MV-C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvel: 100% água (H<sub>2</sub>O), temperatura ambiente, volume injeção 100 microlitros, tempo máximo da análise 7 minutos. O preparo das amostras e a determinação do 5-FU foi feita segundo o procedimento descrito por Mattos et al. (2013). Foram preparadas soluções padrão nas seguintes concentrações: 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 g/mL diluídas em água, colocadas no HPLC, alcançando o pico máximo por volta de 3 minutos. Nesta proporção do referido trabalho científico, não é possível a detecção do fármaco citotóxico (5-FU), nesta, o sistema atual de tratamento de efluentes de esgoto é eficaz, não oferecendo risco ao meio ambiente.

**Palavra-chave:** Oncologia; quimioterapia; câncer; contaminação.

### Introdução

O câncer configura-se como um grande problema de saúde pública mundial, no Brasil constitui-se como a segunda causa de morte da população; segundo Organização Mundial da Saúde (OMS). Entre as mulheres o câncer de mama é o mais comum, com a introdução da quimioterapia para tumores consideráveis inoperáveis, alcançaram-se bons resultados na melhora do paciente (MATTHES, 2010).

---

<sup>1</sup> Centro Universitário de Araraquara – UNIARA, Araraquara/SP.

<sup>2</sup> Docente (Orientadora) Centro Universitário de Araraquara – UNIARA, Araraquara/SP.

<sup>3</sup> Docente (Co-Orientador) Escola de Engenharia de São Carlos – EESC – São Carlos/SP.

Tratamento quimioterápico corresponde-se a fármacos diversos. Terapia antineoplásicas são medicações específicas, que atuam nas células cancerígenas, sempre acompanhadas por um protocolo médico específico a cada paciente, tendo como objetivo a cura ou prolongamento da vida do paciente, inúmeros fármacos são utilizados, medicamentos sintomáticos, empregados com o intuito paliativo, suplementos alimentares, vitaminas, ervas e drogas antineoplásicas inespecíficas (quimioterapia) e específica (molecular) o paciente em tratamento com quimioterapia esta sujeito a diversas toxicidades (GAUI, 2010). No tratamento de câncer de mama, estômago, cólon e outros, na sua maioria, são indicado o Fluoruracila 5-FU, agente antineoplásico da classe dos antimetabólitos, utilizado isoladamente ou com a combinação de outros fármacos, medicamento perigoso, necessário precauções na sua manipulação e descarte (GIODA, 2010).

Os resíduos de medicação e os existentes nos dejetos de pacientes em tratamento têm impactos diretamente ao meio ambiente pela toxidade que o paciente elimina após seu organismo absorver parte da medicação. No medicamento 5-FU a metabolização é feita principalmente no fígado, resultando em produtos inativos como CO<sub>2</sub>, ureia e alfa-flúor-beta-alanina, aproximadamente 7 a 20% do fármaco é excretado pela urina na forma inalterada em seis horas e o restante metabolizado pelo fígado.

A Fluoruracila (5-FU) é um agente antineoplásico da classe dos antimetabólitos utilizado isoladamente ou em combinações com outros fármacos em tratamento de vários tipos de câncer, sua ação inibidora da timidilato sintetase ser convertida a um nucleotídio falso para exercer seus efeitos de inibição do DNA. O 5-FU é um medicamento perigoso necessitando a utilização de precauções na manipulação e descarte, o peso molecular é 130,08 e sua fórmula empírica é C<sub>4</sub> H<sub>3</sub> FN<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, sua toxicidade depende da dose e via utilizada (GIODA, 2010).

Os efluentes gerados por este fármaco causam grande impacto ao meio local, não havendo normas específica de controle, o que despertar na sociedade a preocupação dos efeitos de contaminação ao meio ambiente (SEIFFERT, 2007). As cidades não estão preparadas para tratar especificamente esgotos contaminados por materiais quimioterápicos, com todo o processo no tratamento do esgoto, estes ainda podem conter maior toxidade nos dejetos eliminados por pacientes em tratamento, configurando-se então, um grande desafio dos setores hospitalar e municipal as questões de qualidade ambiental, o impacto destes fármacos a eco-sistema pode ser desastrosos e vir ser manifestado em toda humanidade ao logo do tempo, deste surgimento de novas

doenças, causado por um processo de tratamento de esgoto inadequado dos medicamentos no presente, como a mudança de uma cadeia ambiental.

O esgoto lançado aos rios provoca desequilíbrio no eco-sistema aquático, quanto maior a taxa de produtos químicos lançados grandes mudanças podem ocorrer a todo um sistema na qual a humanidade esta inserida (LINHARES, 2005). A quantidade de medicação e reagente utilizados em hospitais para o cuidado do paciente e desinfecção do local gera grande quantidade de esgoto contaminado, por diferentes substancia de fármacos, quanto maior o nível do sistema de saúde da cidade, maior será os dejetos contaminados jogados a rede de tratamento que não disponibiliza de tecnologia adequada para a total descontaminação do esgoto antes de chegar ao ambiente aquático (KUMMERER, 2001).

Para Bila e Dezotti (2003) o efluente de esgoto com fármacos tratado pelo processo de lodos ativados, alcançara um maior resultado de remoção, do que efluentes tratados em filtros biológicos, sendo uma remoção incompleta dos fármacos durante sua passagem pelas ETEs. O processo de tratamento por lodo ativado desenvolve um tratamento mais apurado, combinando reações aeróbias, processo que se fundamenta na utilização de bactérias e fungos que requer oxigênio molecular, sua forma mais comum estão representadas por lagoas aeradas e pelo sistema lodos ativados, muito utilizados pelas indústrias. As reações anaeróbias tem sido objeto de muito interesse em função da capacidade de certas bactérias, transformarem grandes números de compostos, clorados em espécie menos tóxicas e mais susceptíveis a degradação posterior por organismos aeróbios. O tratamento por lodo ativado é um sistema bioremediação, mais versátil e eficiente, capaz de remover a toxicidade crônica aguda, com menos tempo de aeração, iniciou na Inglaterra no século XX, mostrou-se eficiente na redução de grande número de composto. (FREIRE et al. 2000).

Para o desenvolvimento da pesquisa o estudo utilizou levantamento bibliográfico: com o objetivo de coletar artigos científicos, teses, legislação nacional, revisão literaria a fim de encontrar respostas, uma pesquisa documental de fontes secundárias de estudos já feitos em cima de determinados temas E numa segunda etapa desenvolveu-se o trabalho experimental. coletada para análise laboratorial água do efluente de esgoto tratado que chegar ao rio, levadas ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. O presente estudo pretende mostrar a determinação ambiental do fármaco citotóxico fluoruracila (5-FU) no córrego Ribeirão das Pitangueiras (Barretos/SP) após todo o processo de tratamento de efluentes

do esgoto, utilizando o aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC) com detector UV/VIS, utilizando um método já existente, segundo o procedimento descrito por Mattos et al. (2013).

## **Materiais e Métodos**

### **Local do estudo**

Barretos encontra-se situada na região norte do Estado de São Paulo, limita-se norte com o Município de Colômbia, ao sul com os Municípios de Colina, Jaborandi e Severínia, a leste com Guaíra e Morro Agudo e a oeste com os Municípios de Guaraci e Olímpia. Segundo fonte do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010 foi estimado uma população de 112.101 habitantes.

Instalado na cidade desde 1967, o Hospital do Câncer de Barretos é um dos maiores centros de estudos em oncologia da América Latina, destacando-se por possuir o maior banco de tumores entre as instituições brasileiras e de atuar no atendimento de doentes vindos de todas as partes do Brasil e de países vizinhos. Em virtude do uso de medicamentos altamente tóxicos no tratamento destas doenças, a cidade de Barretos tem um sistema de tratamento de efluentes para evitar a contaminação ambiental das fontes de água, córregos e rios da região. Dada as características geográficas do entorno do hospital, o despejo do esgoto tratado nos córregos e rios requer um monitoramento dos órgãos ambientais do estado de São Paulo.

Os córregos do município são: córrego do Barro Preto, córrego Campo Redondo, córrego Barretos, córrego do Aleixo e o córrego Ribeirão das Pitangueiras.

Parte água consumida pelo município é captada do Ribeirão das Pitangueiras e bombeada pela Estação de Tratamento de Água (ETA) no bairro Pereira, para ser tratada e distribuída a população, sendo o principal manancial da cidade. Um dos maiores problemas deste córrego é o assoreamento e a falta de matas ciliares. A captação é realizada próximo ao frigorífico Friboi. Na sequência do seu curso temos a diante, os centro de tratamento de esgoto que recebem os dejetos dos bairros da região do hospital oncológico, ETE 3 e ETE 4. Após o tratamento convencional, o córrego Ribeirão das Pitangueiras recebe a água do esgoto tratado da cidade e deságua no Rio Pardo.

O córrego Ribeirão das Pitangueiras tem sua nascente no topo da fazenda pitangueiras, próximo ao morro dos angicos, localizado na região onde esta instalada o aeroporto da cidade, com a Latitude 7.716 Norte e Longitude 743 Leste, tem 35,9 km de extensão (SABIÁ, 2007, p.3).

### **Metodologia de pesquisa**

Inicialmente foi realizado um levantamento bibliográfico dos aspectos científicos e legais envolvidos nesta pesquisa e numa segunda etapa, foram realizadas análises quantitativas da presença do resíduo de 5FU em amostras de água captadas no ribeirão das Pitangueiras.

### **Metodologia de amostragem**

Na classificação das amostras, afirmam o SISAGUA (2009), que as coletas devem ser programadas, definições dos parâmetros da coleta, quantidades coletadas, tendo conhecimento dos objetivos do trabalho, levando em consideração vários fatores da água, para não haver distorção dos resultados.

Foram coletadas água do córrego em diferentes pontos seguindo a metodologia referida, na ETA bairro Pereira (1ª ponto), fonte de captação de água para a cidade, na ETE 4 (2ª ponto), estação de tratamento por lodos ativados, após mais ou menos 800 metros da ETE 4 (3ª ponto), este tem uma bomba que retira água do córrego para o criação de animais, cultivo de lavoura e para tanques de peixes do pesqueiro local, e no ponto de lançamento da ETE 3 (4ª ponto), estes recebem o afluente de esgoto dos bairros próximo ao hospital oncológico.

As coletas da água foram na superfície do córrego, de 15 a 20 centímetros de profundidade e nos pontos de lançamento dos efluentes de esgoto, com auxílio de garrafas plásticas descartáveis de água potável de 500 mL ambientada com água do rio.

A coleta terá 1 amostra em cada ponto, foram lacradas, etiquetadas com horário e data, refrigerados, colocados em caixa térmica com gelo.

### **Método de preparação**

As amostras foram levadas ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, no qual foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC). Inicialmente, as amostras coletadas foram pré-concentradas em rotaevaporador à pressão reduzida e sob aquecimento entre 55°C e 60 °C. O volume inicial de cada amostra coletada foi de 500 mL, e o volume de cada amostra foi deduzido até aproximadamente 10 % do volume inicial.

Após a pré-concentração cada amostra foi submetida a uma filtração em filtros de seringa descartáveis com tamanho de poro 0,2 µm e diâmetro de 10 mm tamanho, e acondicionada em vial de 2,0 mL para análise por HPLC.

A medicação adquirida para análise, 5-fluorouracil (5FU) é de procedência dos laboratórios MEIZLER, (FAULDFLUOR®) contendo 10 mL cada ampola. Foram preparadas soluções nas seguintes concentrações: 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 mg/mL diluídas em água.

### **Metodologia de detecção**

As amostras foram analisadas no Laboratório de Cromatografia Líquida do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. A determinação da presença de 5-FU foi feita utilizando uma coluna Microsorb-MV-C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvel: 100% água (H<sub>2</sub>O), temperatura ambiente, volume injeção 100 microlitros, tempo máximo da análise 7 minutos.

### **5.3 Equipamentos**

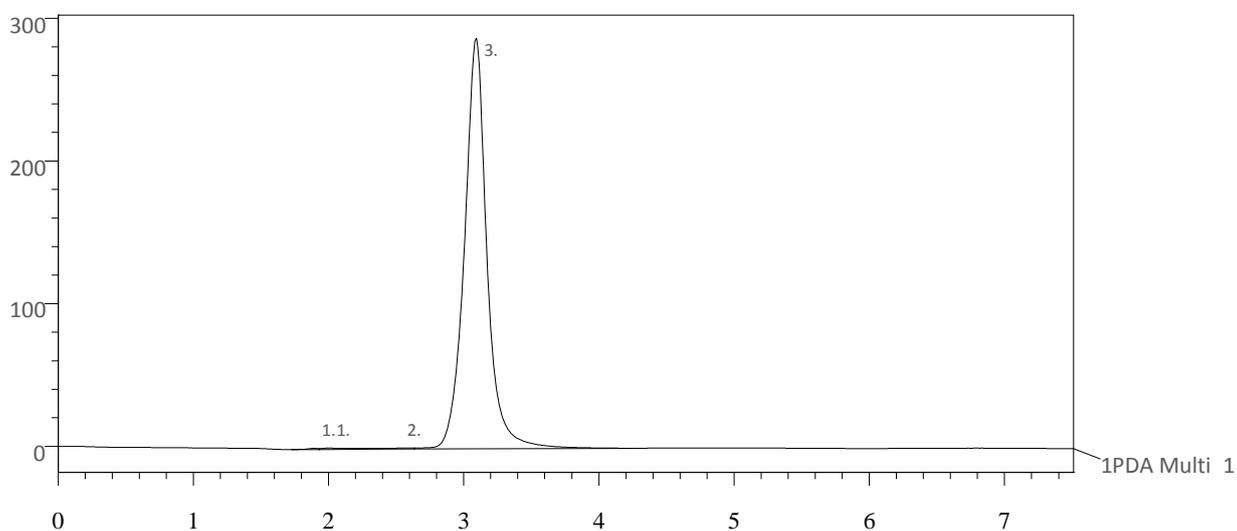
- Rotaevaporador da marca BUCHI modelo RII, com bomba de vácuo da marca BUCHI V-700.
- Filtro de seringa com tamanho de poro 0,20 µm e 0,45µm.
- Cromatográfico Líquido SHIMADZU modelo PROMINENSE dotado de detector por arranjos de diodo, modelo SPD-M20A.

### **Análise e Discussão dos Resultados**

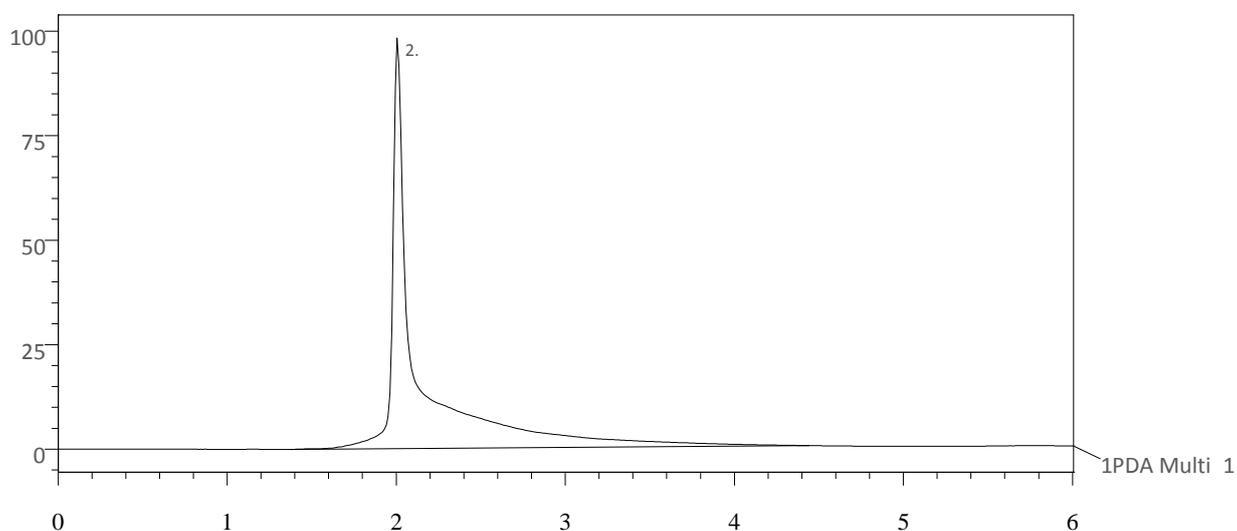
O preparo das amostras e a determinação do 5-FU foi feita segundo o procedimento descrito por Mattos et al. (2013), entretanto a análise foi feita utilizando água na fase móvel e a coluna Microsorb MV-C18 (250 mm x 4.6 mm, 5  $\mu$ m).

Inicialmente foi injetado o padrão de 5FU para determinar o tempo de retenção deste composto, que foi determinante para verificar sua presença nas amostras. A figura abaixo mostra o cromatograma do 5FU, obtido a partir da diluição do medicamento utilizado comercialmente.

Chromatogram – Padrão –Data 10-3-2014 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\pd-0-7.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm



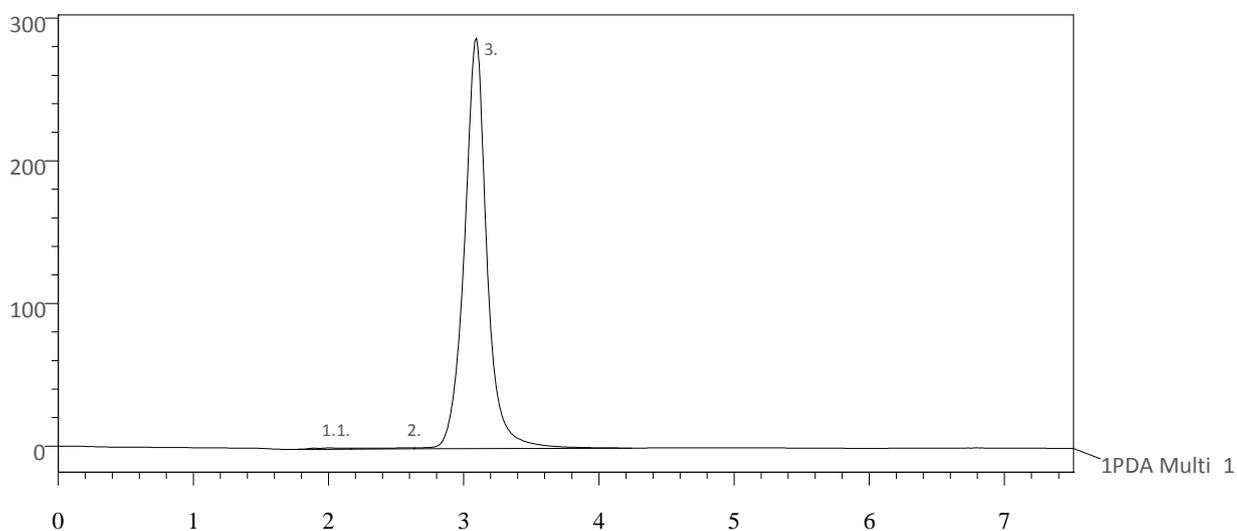
Chromatogram – Data 25 abril 2014 – amostra 1 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\am7.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm



**Figura 1 – Padrão + amostra 1**

Figura 1 - A mostra 1 de água coletada na ETA teve seu volume inicial de 500 mL reduzidos para 63 mL, esta amostra foi retirada no rio em local onde não há descarte de efluente de esgoto, ao ser analisada no HPLC com as soluções padrões não detectou no mesmo tempo de curvatura o pico exigido para se identificar o fármaco pesquisado, ficando claro que esta amostra não esta apresentando vestígios do fármaco citotóxico 5-FU.

Chromatogram – Padrão - Data 10-3-2014 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\pd-10-7.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm



Chromatogram – Data 25abril 2014- amostra 2-test-agua pura-2 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\2.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm

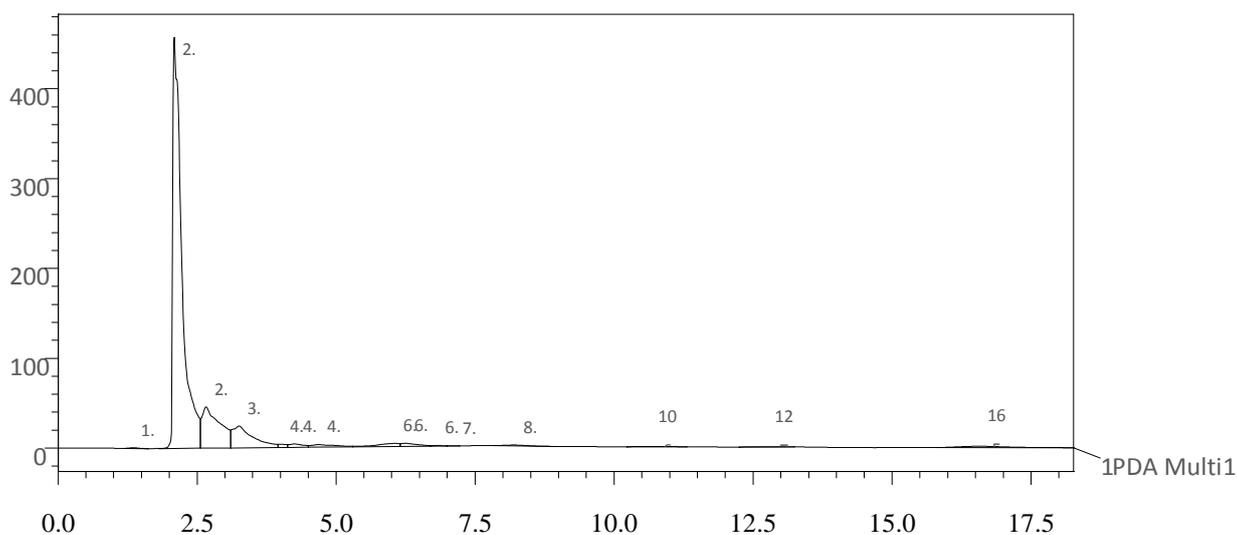
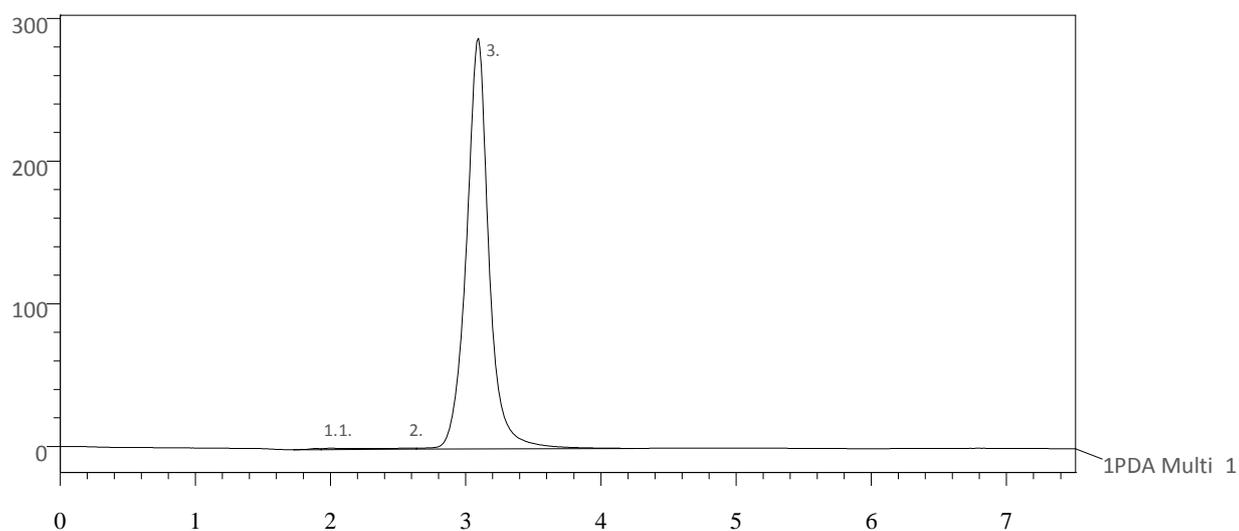


Figura 2 – Padrão + amostra 2

Figura 2 - A mostra 2 de água coletada no ponto de lançamento da ETE 4, sendo a única estação de tratamento por lodo ativados, teve seu volume inicial de 500 mL reduzidos a 45 mL, ao ser analisado no HPLC, teve picos variado, mas não semelhante aos picos da solução padrão nos respectivos tempo, mostrando que nesta concentração de solução padrão e amostra, não é possível a detecção do fármaco 5-FU neste ponto.

Chromatogram – Padrão –Data 10-3-2014 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\pd - 10-7.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm



Chromatogram – Data 25 abril 2014-amostra 3 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\am8.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm

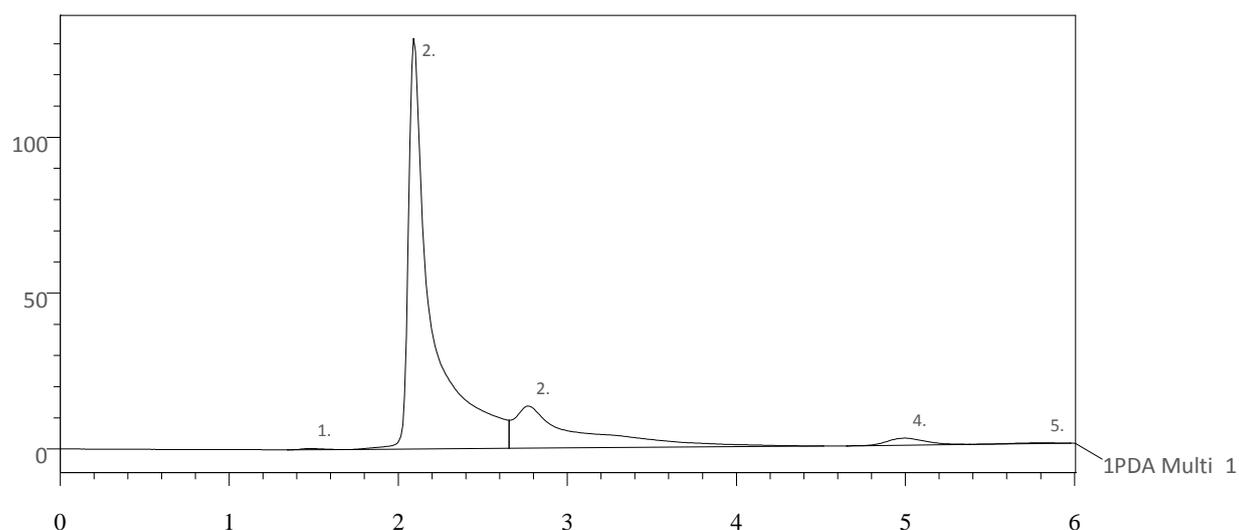
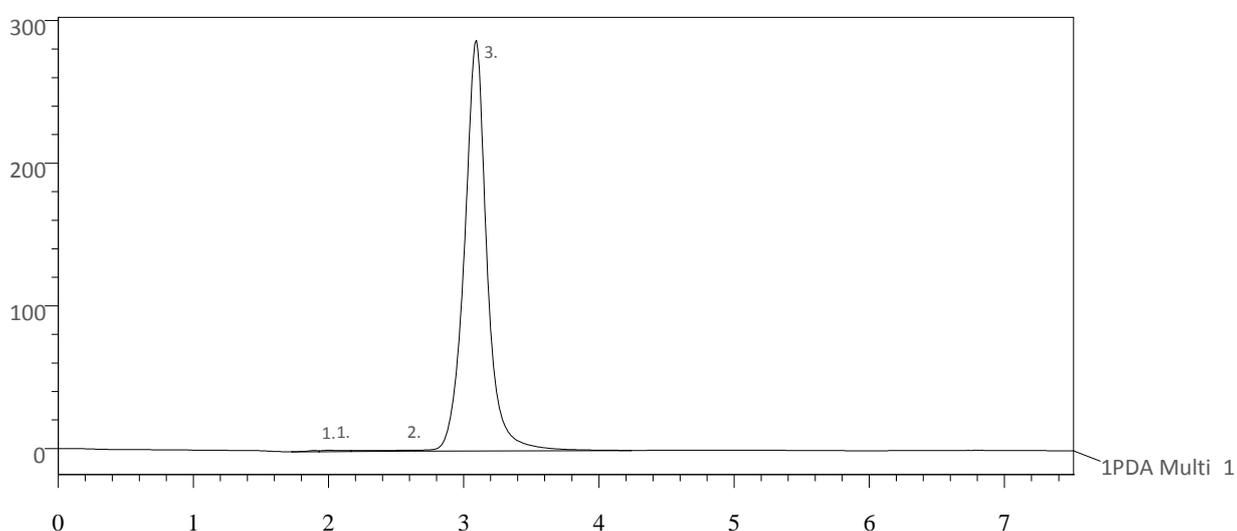


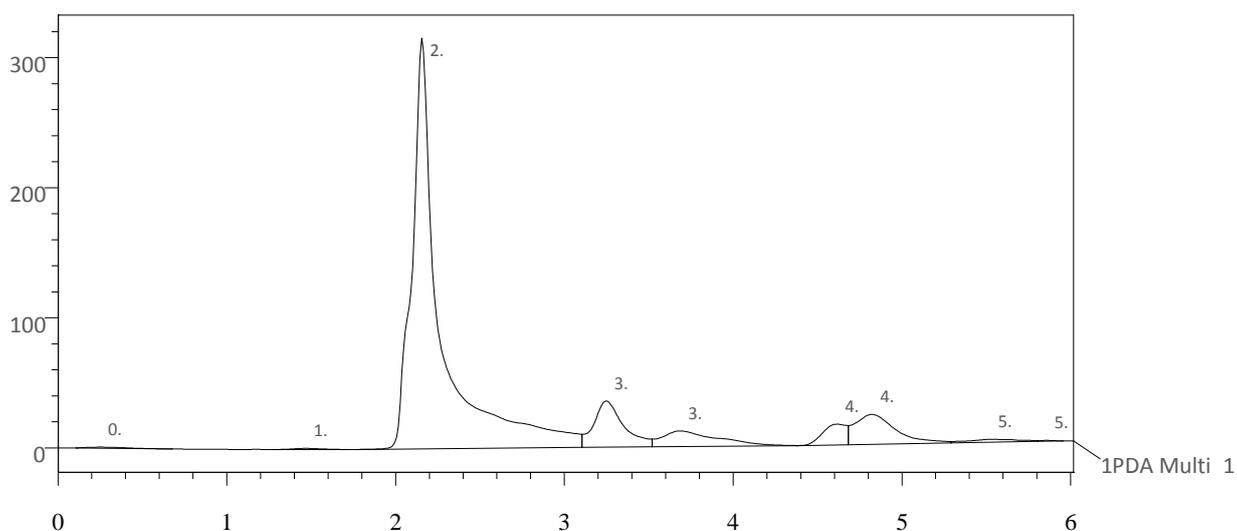
Figura 3 – Padrão + amostra 3

Figura 3 - No córrego a mais ou menos 800 metros da ETE 4, a amostra 3 foi coletada em uma profundidade de 15 a 30 cm, no meio do córrego, aproximadamente neste ponto o córrego tem 3 metros de largura e 50 cm de profundidade, esta amostra tem em sua amostragem efluente de esgoto da ETE 4, teve seu volume inicial de 500 mL reduzidas a 62 mL, ao ser analisada no HPLC não detectou no mesmo tempo de curvatura o pico exigido para identificar o fármaco pesquisado, mas mostrou duvidas quanto ao metabolito do fármaco, sugerindo novas análises e amostragem da mesma.

Chromatogram – Padrão – Data 10-3- 2014 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\pd-10-7.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm



Chromatogram – Data 25 abril 2014 – amostra 4 C:\LabSolutions\Prof Pedro Corbi\amostras 5-Fu\am9.lcdmAU min 1 PDA Multi 1 / 265nm 4nm



**Figura 12 – Padrão + amostra 4**

Figura 4 - Foi coletado diretamente do ponto de lançamento da ETE 3 a amostra 4 de 500 mL, reduzida 38 mL, colocada no HPLC, nesta análise houve a mesma dúvida da amostra coletada no córrego a mais ou menos 800 metros da ETE 4.

Nesta proporção do referido trabalho científico, não é possível a detecção do fármaco citotóxico (5-FU), nesta, o sistema atual de tratamento de efluentes de esgoto é eficaz, não oferecendo risco ao meio ambiente, podendo sugerir uma nova amostragem e um novo trabalho experimental.

## Referências

COMPANHIA ENERGETICA DE MINAS GERAIS - SISAGUA . **Sistema Cemig de monitoramento e Controle de qualidade da água de reservatório**. Manual de procedimentos de Metodologia de análise de água. Belo Horizonte: Cemig, 2009.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M.; **Fármacos no meio ambiente**. Revista Química Nova, vol. 26, num. 4, p. 523 – 530, Rio de Janeiro/RJ. 2003.

FREIRE, R. S.; PELEGRINI, R.; KUBOTA, L. T.; DURAN, N.; ZAMORA, P. P.; **Novas tendências para o tratamento de resíduos industriais contendo espécies organocloradas**. Revista Química Nova, vol. 23, Campinas/SP. Abr/2000.

GAUI, M. F. D.; **Interações medicamentosas no paciente oncológico**, 2010, disponível em: [http://issuu.com/revista-onco/docs/onco\\_1](http://issuu.com/revista-onco/docs/onco_1), acessado em 24 junho 2013 as 20:12:13.

GIODA, R. S. **Monitorização ambiental de fármacos citotóxico**, Porto Alegre, 2010. Dissertação

**Hospital de Câncer de Barretos**, disponível em: <http://www.hcancerbarretos.com.br/institucional/historia>, acessado em 1 junho 2013, as 18:46:25.

**Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE**, disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/painel/painel.php?codmun=350550#>, acessado em 1 junho 2013 as 18:21:02.

LINHARES,S.; GEWANDSZNAJDER, F.; **Biologia**, 1 ed. São Paulo, Ática, 2005.

MATTHES, A. G. Z.; **Análise de fatores clínicos, radiológicos e patológicos que influenciam o tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado, submetido à quimioterapia neoadjuvante**. Botucatu, 2010. Tese.

MATTOS, A. C, KHALIL, N. M; MAINNARDES, R. M. **Development and validation of na HPLC method for the determination of fluorouracil in polymerc**

**nanoparticles.** Brazilian Journal of pharmaceutical sciences, vol. 49, n. 1, jan/mar., 2013. Artigo.

SABIÁ, **Jornal.** Ed. 2; Ano 1, Barretos/SP. Maio 2007.

SAAEB - **Serviço Autônomo de Água e Esgoto de Barretos.** Disponível em: <http://www.saaeb.com.br/tratamento-esgoto.htm>, acessado em 07 julho 2013, as 23:50:25.

SEIFFERT, M. E. B.; **Gestão ambiental:** Instrumentos, Esferas de Ação e educação Ambiental. 1. Ed. São Paulo, Atlas, 2007.

KUMMERER, K. **Drugs in the environment:** emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources a review. Pergamon, 2001, Ed. 45, 957-969. Artigo.