

# DEGRADAÇÃO DA CITARABINA PELO MÉTODO SONO ELETROQUÍMICO FOTO-ASSISTIDO EM MEIO DE URINA ARTIFICIAL

A.C.M.BORGES<sup>1</sup>, F.S.PIMENTA<sup>1</sup>, SOUZA,E.S.C. <sup>1</sup>, R.ANTONELLI<sup>2</sup>, G.R.P.MALPASS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Engenharia Química

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Engenharia Química

E-mail para contato: fernandapimentassp@hotmail.com

**RESUMO** – O aumento no número de pessoas diagnosticadas com câncer é realidade vivenciada em várias unidades de saúde. Nesse contexto, os resíduos provenientes dos tratamentos oncológicos necessitam de maior atenção, uma vez que possuem um elevado potencial de toxicidade e esse efeito negativo não é atenuado em estações de tratamento convencionais. Além disso, o quimioterápico mais utilizado em leucemias é a Citarabina, classificado como um micropoluente, pois é eliminado por pacientes que estão em tratamento através de excretas como a urina e fluidos corporais. A contaminação humana com compostos desse tipo pode ocorrer através da inalação, pela pele e pelas mucosas. Diante disso, o presente estudo visa avaliar a viabilidade da combinação das técnicas: eletroquímica, fotoquímica e sonoquímica na degradação desses fármacos presentes na urina de pacientes. As análises foram realizadas em uma célula eletroquímica de bancada com fluxo contínuo e avaliou-se a porcentagem de remoção de carbono orgânico total das amostras. As condições ótimas de degradação encontradas são 1,42A para a corrente, 1,73 mL/min para a vazão da bomba e 198 minutos. Em suma, a avaliação por UPLC-MS corroborou com os dados obtidos no planejamento e constatou-se a remoção de Ancitabina, um precursor da Citarabina, contudo pode-se afirmar que foi obtido êxito no processo de degradação do quimioterápico através do método escolhido.

Palavras-chave: Efluente hospitalar, quimioterápicos, toxidade, Citarabina.

## 1. INTRODUÇÃO

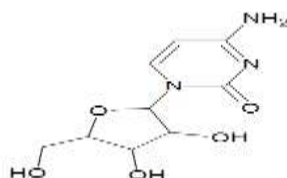
Os resíduos de serviços de saúde que englobam os resíduos provenientes de hospitais, clínicas e laboratórios patológicos aumentaram consideravelmente nos últimos anos (Moura e Silva, 2016). Estes vem sendo constantemente inseridos no ambiente aquático por meio da disposição inadequada oriunda de indústrias farmacêuticas, efluentes hospitalares não tratados e através da excreção de fármacos pelos inúmeros consumidores. Além disso, os medicamentos citostáticos e metabólitos excretados pelos pacientes são descarregados diretamente no sistema de esgoto sem controle específico depois de serem administrados nos hospitais. Embora o esgoto sofra grande diluição, é importante ressaltar que mesmo em baixas concentrações a presença desses fármacos em mananciais é um risco para o habitat aquático e para a saúde humana, reforçando a necessidade de tratamento específico por parte das clínicas

de oncologia. Diante do exposto, o presente estudo propõe a utilização do processo sonoeletroquímico foto-assistido para promover a remoção/degradação do quimioterápico citarabina, o fármaco mais utilizado no tratamento de leucemias, em meio a urina artificial investigando a eficiência desse processo no tratamento de efluentes e águas residuais.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Apesar da periculosidade associada aos resíduos utilizados em tratamentos de quimioterapia, pesquisas realizadas demonstram que em países como o Brasil, de todos os hospitais, apenas 228 mil toneladas de resíduos de serviços de saúde foram coletadas em 2010, sendo que a coleta destes resíduos executada por grande parte dos municípios é parcial. Desse modo, ocorre o desconhecimento sobre a quantidade total destes resíduos, levantando-se questionamentos acerca de uma possível destinação incorreta, gerando um impacto ambiental considerável ao ecossistema (Oliveira, 2011). Além disso, uma das vias de introdução destes fármacos no meio ambiente é por meio do descarte inadequado de quimioterápicos com validade expirada e através dos resíduos contidos nas embalagens utilizadas em unidades hospitalares (Moura e Silva, 2016). Entretanto, a principal via de inserção de fármacos nos ecossistemas é por meio das excretas de pacientes. Alguns estudos tem demonstrado que a eletrólise poderia eliminar completamente a citotoxicidade, mutagenicidade e atividade antibacteriana das águas residuais clínicas contendo antineoplásicos (Hirose et al, 2005). Na literatura encontra-se alguns estudos que aplicaram diversos métodos a fim de decompor o fármaco citarabina, representada pela Figura 1, no meio aquático, por ozonólise, oxidação fotoquímica, processo eletroquímico, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ UV, degradação fotocatalítica na presença de TiO<sub>2</sub> e carbono ativo.

Figura 1- Estrutura química da citarabina.



Fonte: Produzida no ChemSketch, 2017

Entre as técnicas de degradação apresentadas na literatura se destacam a eletroquímica foto-assistida e sonoeletroquímica. Um estudo mostrou a eficácia da técnica eletroquímica foto-assistida com energia ultrassônica para a remoção de pesticidas (Pinto et al., 2017; Antonelli et al., 2017). Com base em informações coletadas nos hospitais da cidade de Uberaba – MG (Hospital de Clínicas da UFTM e Hospital Dr. Hélio Angotti), dentre a gama de quimioterápicos existentes, a citarabina está entre os mais utilizados. Desta forma, esse trabalho visa à degradação desse quimioterápico.

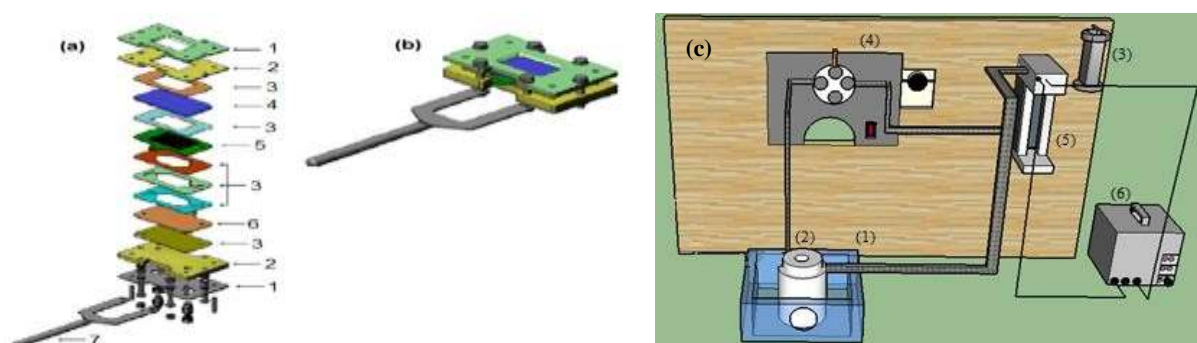
## 2. OBJETIVO

Esse trabalho tem como objetivo estudar a viabilidade da degradação do fármaco citarabina em meio à urina artificial pelo processo sonoeletroquímico foto-assistido, assim como determinar as variáveis significativas e as condições ótimas para a degradação.

### 3. METODOLOGIA

O delineamento experimental e a análise dos dados foram efetuados utilizando o software STATISTICA. A Citarabina foi analisada por UPLC-MS (Cromatografia líquida com espectrômetro de massa) feita em parceria com a empresa Ourofino Agrociência em Uberaba-MG e as análises de carbono orgânico total (COT) foram realizadas em parceria com o Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais (LDTAmb), do IQSC/USP. Os experimentos foram realizados por meio do planejamento fatorial  $2^3$ , com três variáveis: vazões da bomba (3,24 e 4,67 mL/min), corrente aplicada (0,5 e 1 A) e tempo de reação (30 e 60 min) e também realizou-se o planejamento composto central (PCC) para investigar a influência das variáveis sobre a mineralização das amostras, por meio da porcentagem de remoção de carbono orgânico total (COT). Nesse estudo utilizou-se uma célula eletroquímica de bancada com fluxo contínuo através de uma bomba peristáltica. A célula foi montada com dois espaçadores de Viton e Teflon com espessamento de 4,36 milímetros, representada na Figura 2.

Figura 2- Célula eletroquímica em fluxo contínuo: (a) Visão explodida: (1) Chapa externa de aço; (2) Espaçadores de Teflon; (3) Espaçadores de Viton; (4) Janela de quartzo; (5) Cátodo (Ti); (6) Ânodo e (7) Suporte. (b) Célula montada. (c) Sistema utilizado, sendo: (1) banho ultrassom; (2) reservatório da solução efluente; (3) fonte luminosa de radiação UV; (4) bomba; (5) célula eletroquímica; (6) fonte estabilizada



Fonte: Elaborado pela autora, 2017.

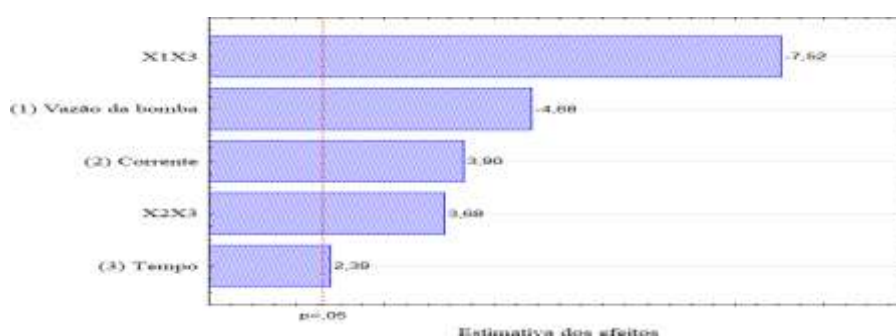
Além disso, empregou-se uma fonte luminosa ultravioleta de 375 W inserida diretamente na célula e foi utilizado uma cuba ultrassônica com frequência de 42 kHz. Em complemento, a urina preparada artificialmente foi utilizada nesse estudo, pois ela representa um interessante meio quando se pretende simular um determinado comportamento em urina natural, uma vez que possui a composição muito próxima da verdadeira (Parra, 2013). A concentração de citarabina utilizada foi de 3 mg/L, sendo o volume total do efluente tratado de 300 mL. A concentração do fármaco foi definida fazendo considerações sobre a área de

superfície corporal média de um paciente ( $1,72 \text{ m}^2$ ) e considerando que são inseridos  $100 \text{ mg.m}^2$  do fármaco no paciente, sendo que 10% do fármaco é excretado de forma inalterada e que é consumido um valor médio de 400 litros de água por leito em um dia. Além disso, considerou-se que um hospital cuida de cerca de 70 pacientes por dia.

## 4. RESULTADOS

Utilizou-se a remoção de COT (Carbono orgânico total) como variável resposta do planejamento fatorial, para analisar a mineralização de todos os poluentes orgânicos presentes no efluente estudado. Além das análises de COT, efetuou-se análises de pH, obtendo-se valores na faixa de 6,50 a 6,80 depois dos ensaios de degradação, valores estes dentro dos limites estabelecidos pela Resolução CONAMA nº 357. Além disso, as variáveis independentes e dependentes foram analisadas pelo software STATISTICA com um intervalo de confiança de 95%. Com o modelo estatístico determinado, construiu-se o gráfico de pareto para análise das variáveis com os efeitos mais significativos, Figura 3.

Figura 3- Gráfico de pareto para o planejamento fatorial.



Fonte: Elaborado pela autora, 2017

A partir do gráfico de pareto é possível constatar que a vazão da bomba tem efeito negativo na resposta. Já a corrente elétrica apresenta influência positiva e a variável tempo é a que apresenta menor significância dentre as variáveis estudadas e possui influência positiva na resposta. Em adição ao mencionado, o comprimento de onda característico da citarabina é  $272 \text{ nm}$  no UV-VIS, assim, após os ensaios de degradação observou-se pelas análises no espectrofotômetro que houve sobreposição de picos, podendo ser característicos da produção de cloro livre (com comprimento de onda em  $290 \text{ nm}$ ). Além disso, através da análise por UPLC-MS (cromatografia líquida com espectrômetro de massa) constatou-se que provavelmente existe ancitabina no meio, o que implica que será necessário um tempo de degradação muito maior para poder obter-se a conversão da ancitabina em citarabina e a posterior degradação dessa. Além disso, a melhor condição de degradação é a que possui o melhor COT removido (21,95%). Assim sendo, a avaliação por UPLC-MS corrobora com os dados obtidos pelo planejamento experimental que mostra que, quanto menor a vazão e maior a corrente elétrica melhor é a remoção de COT. Desse modo, estudos mostram que a presença da ancitabina, em amostras de citarabina, é muito útil para manter-se doses efetivas de





citarabina, uma vez que essa sofre deaminação rápida no organismo para o uracil arabinosídeo, segundo Kirsch e Notari (1984). A Tabela 1, representa os ensaios de remoção de carbono orgânico total (COT) através do planejamento composto central.

Tabela 1- Resultados de remoção de COT do planejamento composto central.

Amostr s	Corrente elétrica (A)	Tempo (min)	COT (mg/L )	Remoção COT (%)
1	1,5 (-1)	30 (-1)	4420	18,14
2	1,5 (-1)	90 (1)	4160	22,96
3	2,5 (+1)	30 (-1)	4440	17,78
4	2,5 (+1)	90 (+1)	3880	28,15
5	1,4 (-α)	60 (0)	3930	27,22
6	2,6 (+α)	60 (0)	4160	22,96
7	2,0 (0)	23,7 (-α)	4520	16,30
8	2,0 (0)	96,3 (+α)	4020	25,55
9 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4310	20,18
10 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4330	19,81
11 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4320	20,00
12 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4350	19,44

Fonte: Elaborado pela autora, 2018

O ponto ótimo para a degradação foi obtido pelo software STATISTICA e equivale à 1,42 A para a corrente, 1,73 mL/min para a vazão da bomba e 198 minutos para o tempo. Ademais, a presença da creatinina e ureia presentes na urina, interferem no processo eletroquímico, devido à diminuição dos sítios eletroativos do eletrodo. Esse fenômeno reduz a eficiência dos processos e dificulta a degradação de moléculas específicas em resíduos naturais. Além disso, através de experimentos envolvendo a densidade de corrente, Equação 1, pode-se concluir que é preferível trabalhar com valores maiores de tempo e com densidades de correntes menores, sendo que no ponto com baixa vazão da bomba apresentou-se um valor de EC (eficiência de corrente) mais elevado.

$$EC (\%) = \frac{Q_{Cl}}{Q_T} \cdot 100 \quad (1)$$

Além disso, através de alguns experimentos concluiu-se que o consumo energético está diretamente relacionado à carga aplicada, assim quanto maior o tempo e/ou a corrente aplicada para se atingir determinada remoção, maior será o consumo energético (CE), Equação 2.

$$CE = \frac{i \cdot U \cdot t}{1000 \cdot V} \quad (2)$$

## 5. CONCLUSÃO

Com os ensaios realizados definiu-se que as condições ótimas de remoção de carbono orgânico total (COT) pelo método sonoeletroquímico foto-assistido são: 1,4 A para a corrente, 1,73 mL/min para a vazão da bomba e 198 minutos para o tempo. A variável mais significativa no processo de degradação foi a vazão da bomba que apresenta influência negativa, seguida da corrente elétrica, com influência positiva na resposta. A terceira variável significativa foi o tempo de reação, com influência positiva. Além disso, pela análise por UPLC-MS infere-se que o processo resultou na remoção da ancitabina, precursor da citarabina, o que sugere que será necessário um tempo maior para obter degradação da citarabina. Desse modo, a avaliação por UPLC-MS corrobora com os dados obtidos pelo planejamento experimental, no entanto vale ressaltar que a ancitabina se converte no organismo em citarabina. Em complemento, os resultados indicaram que a utilização de urina como eletrólito suporte eleva o teor de COT no meio e interfere no processo eletroquímico, devido a diminuição dos sítios eletroativos do eletrodo. Desse modo, é observada significativa remoção dos compostos orgânicos presentes no efluente mesmo em um meio mais complexo como o de urina artificial.

## 6. REFERÊNCIAS

HIROSE J, KONDO F, NAKANO T, KOBAYASHI T, HIRO N, ANDO Y, et al. Inactivation of antineoplastics in clinical wastewater by electrolysis. *Chemosphere*, v.60, p.1018–24, 2005.

KIRSCH, L.; NOTARI, R. E. Aqueous conversion kinetics and mechanisms of ancitabine, a prodrug of the antileukemic agent cytarabine. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1984, 73, 896-902.

MOURA, L. L. e SILVA, R. F. Medicamentos antineoplásicos no meio ambiente: a contribuição de um hospital universitário de alta complexidade. *Revista gestão & sustentabilidade ambiental*, Florianópolis, v. 5, n. 1, p. 313-333, 2016.

OLIVEIRA, L. C. (2011). *Uso integrado do método QFD e de técnicas estatísticas de planejamento e análise de experimentos na etapa do projeto do produto e do processo*. Belo Horizonte. 270p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais.

PARRA, K. N. *Degradação eletroquímica de tetraciclina em meio de urina artificial*. 2013. 90 f. Dissertação de mestrado. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo. 2013.

PINTO, C. F.; ANTONELLI, R. A.; ARAÚJO, K. S.; FORNAZARI, A. L. T.; FERNANDES, D. M.; GRANATO, A. C.; AZEVEDO, E. B.; MALPASS, G. R.P. (2017) Experimental-design-guided approach for the removal of atrazine by sono-electrochemical-UVchlorine techniques. *Environmental Technology*, doi: 10.1080/09593330.2017.1395480