

Análise de Cloridrato de Fluoxetina em águas naturais e em água potável

Analysis of Fluoxetine Hydrochloride in natural water and in drinking water

Thamires Mirian Zanelatto¹, Silvane Morés², Adir Silvério Cembranel³, Fernanda Batista de Souza⁴

RESUMO

O aumento de casos de depressão e ansiedade ao redor do mundo promove o consumo, por vezes descontrolado, de fármacos utilizados para o tratamento dessas doenças. Como consequência, maiores concentrações de medicamentos antidepressivos são detectadas no meio ambiente, gerando problemas à fauna e contaminando a flora. Tais princípios ativos, por se tratarem de microcompostos de difícil degradação, não são completamente removidos nas Estações de Tratamento de Água e são indevidamente direcionados ao consumo humano. Portanto, esse trabalho teve a finalidade de quantificar resíduos do antidepressivo Cloridrato de Fluoxetina em matrizes de água, antes e após passar pela Estação de Tratamento de Água. Assim, a presença do fármaco foi determinada em águas naturais e na água potável em concentrações médias de 4,42 mg.L⁻¹ e 2,02 mg.L⁻¹, respectivamente. Todavia, essas quantidades podem ter sido influenciadas por uma classe de poluentes emergentes.

PALAVRAS-CHAVE: microcompostos, poluentes emergentes, validação de metodologia.

ABSTRACT

The increase in cases of depression and anxiety around the world promotes the consumption, sometimes uncontrolled, of drugs used to treat these diseases. As a consequence, higher concentrations of antidepressant drugs are detected in the environment, causing problems for the fauna and contaminating the flora. Such active principles, as they are microcompounds that are difficult to degrade, are not completely removed in Water Treatment Plants and are improperly directed to human consumption. Therefore, this work aimed to quantify residues of the antidepressant Fluoxetine Hydrochloride in water matrices, before and after passing through the Water Treatment Station. Thus, the presence of the drug was determined in natural waters and in drinking water at average concentrations of 4,42 mg.L⁻¹ and 2,02 mg.L⁻¹, respectively. However, these amounts may have been influenced by a class of emerging pollutants.

KEYWORDS: microcompounds, emerging pollutants, methodology validation.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença multifatorial que acomete o indivíduo em todos os ângulos de sua vida. Quimicamente, a etiologia do transtorno é oriunda da redução da atividade dos neurotransmissores de monoamina no cérebro, como serotonina, norepinefrina e dopamina. No entanto, os desequilíbrios destas substâncias no corpo

¹ Thamires Mirian Zanelatto. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. E-mail: thamireszanelatto@hotmail.com. ID Lattes: 8737057832002484.

² Silvane Morés. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. E-mail: mores@utfpr.edu.br. ID Lattes: 3426864919408594.

³ Adir Silvério Cembranel. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. E-mail: adircembranel@utfpr.edu.br. ID Lattes: 8064266405286126.

⁴ Fernanda Batista de Souza. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. E-mail: fernandasouza@utfpr.edu.br. ID Lattes: 6479505422294498.



podem ser mitigados pelo uso de drogas antidepressivas, medicamentos de dosagem oral cuja ação biológica é capaz de inibir a recaptação das moléculas reguladoras do humor (SOARES, CAPONI, 2011).

Apesar de seus indiscutíveis benefícios, os antidepressivos não possuem regulamentação legal quanto à presença no meio ambiente. Por se tratarem de substâncias consideradas como poluentes emergentes, apresentam riscos de contaminação especialmente aos corpos hídricos e à saúde humana. Devido à sua ação biocida ou estruturas não passíveis de biodegradação, quando presentes em fontes hídricas, precisam passar por um tratamento terciário de líquidos para que sejam integralmente removidos (BORRELY *et al.*, 2012, IVANOV, 2018).

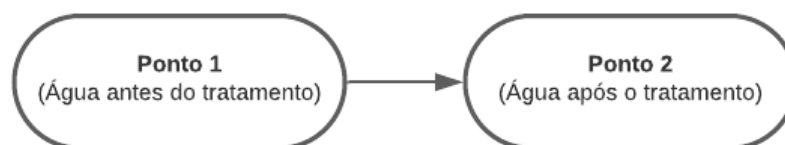
Este trabalho vem de encontro à problemática da contaminação de águas naturais com antidepressivos. Com ele, visa-se a quantificação de resíduos do medicamento Cloridrato de Fluoxetina em amostras de água antes e após o tratamento na Estação de Tratamento de Água do município de Francisco Beltrão, no Paraná.

MATERIAIS E MÉTODOS

COLETA DAS AMOSTRAS

As amostras foram coletadas em 23 de dezembro de 2021, em 18 de fevereiro de 2022 e em 9 de maio de 2022. As coletas de água, tanto do ponto em que ocorre a sua captação quanto logo após o seu tratamento, foram realizadas na Estação de Tratamento de Água do município de Francisco Beltrão, no Paraná. Os dois pontos de interesse foram nomeados como Ponto 1 e Ponto 2, como pode ser visualizado na Figura 1.

Figura 1 - Pontos de coleta de água



Fonte: A autoria própria (2022).

Com o auxílio de recipientes plásticos estéreis e herméticos, assim como descrito pelo Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras (ANA, CETESB, 2011), foram coletadas, em cada dia de amostragem, 6 amostras de 50 mL para ambos os pontos avaliados. Estas foram levadas até a Universidade Tecnológica Federal do Paraná, campus Francisco Beltrão, sob refrigeração. Em laboratório, foram filtradas à vácuo a fim de reter sujidades que interferissem no processo de análise espectroscópica. Então, permaneceram armazenadas e refrigeradas até o momento de sua avaliação.



ANÁLISE DAS AMOSTRAS

A metodologia utilizada na análise do antidepressivo Cloridrato de Fluoxetina nas amostras de água foi baseada na descrita pela Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010), sendo feita a validação de qualquer modificação. Desse modo, as análises ocorreram por meio de espectrometria de absorção molecular no ultravioleta-visível (MAS-UV-Vis).

Inicialmente, a solução estoque de Cloridrato de Fluoxetina, que admitiu concentração de 100 mg.L^{-1} , foi preparada por meio da dissolução de um comprimido de 20 mg do medicamento em 200 mL de ácido clorídrico (HCl) a $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. A partir dela, realizaram-se diluições com determinado volume das amostras e de água Mili-q, com fator de diluição de magnitude três, para a elaboração da curva de calibração por adição de padrão. Para construção da curva de calibração, leituras de absorvância foram realizadas em comprimento de onda de 227 nm, tal como proposto pela metodologia de referência. Já o ajuste do branco ocorreu por meio de amostras não enriquecidas pelo fármaco.

VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA

A validação da metodologia para a detecção de Cloridrato de Fluoxetina em amostras de água foi baseada nos critérios descritos pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO, 2020). Sendo eles: i. regressão linear; ii. coeficiente de determinação (R^2); iii. Sensibilidade; iv. Linearidade; v. limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ), representados por (1) e (2); vi. precisão e vii. exatidão, avaliada quanto à recuperação, dada por (3).

$$LD = 3,3 \cdot \frac{s}{IC} \quad (1)$$

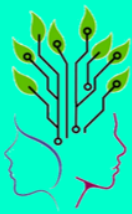
$$LQ = 10 \cdot \frac{s}{IC} \quad (2)$$

$$RECUPERAÇÃO (\%) = \frac{C_{\text{média experimental}}}{C_{\text{teórica}}} \cdot 100 \quad (3)$$

quando s é o desvio padrão de dez medidas do branco, IC é a inclinação da curva de calibração, $C_{\text{teórica}}$ é a concentração adicionada de Cloridrato de Fluoxetina na amostra e $C_{\text{média experimental}}$ é a concentração média calculada pela triplicata das leituras de absorvância da mesma solução em três concentrações teóricas diferentes.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com base em cada uma das soluções, foram obtidas as equações da reta que representam o comportamento da concentração (C) em função da absorvância (A) do medicamento em cada uma das triplicatas dos Pontos 1 e 2, nas três coletas realizadas. A



partir delas, determinou-se a concentração média do antidepressivo inclusa nas matrizes analisadas pela intersecção da reta na ordenada igual a zero, considerando um fator de diluição de três vezes.

A fim de certificar-se que tais dados foram coerentes com a realidade e que o procedimento baseado no proposto pela Farmacopeia Brasileira é aplicável, efetuou-se a comprovação da metodologia. Os parâmetros iniciais de validação para o Cloridrato de Fluoxetina, nos Pontos 1 e 2, estão inclusos na Tabela 1.

Tabela 1 - Parâmetros de validação para a Fluoxetina nos Pontos 1 e 2

Parâmetro	Ponto 1	Ponto 2
Equação da reta	$A = 0,0409.C + 0,0445$	$A = 0,0406.C + 0,0273$
Coefficiente de determinação	0,9946	0,9966
Limite de detecção (mg.L ⁻¹)	0,10	0,07
Limite de quantificação (mg.L ⁻¹)	0,29	0,20
Sensibilidade (L.mg ⁻¹)	0,0409	0,0406
Linearidade (mg.L ⁻¹)	0 a 5,33	0 a 5,33

Fonte: Autoria própria (2022).

Por meio do coeficiente de determinação dos dois pontos, foi possível avaliar que, para o intervalo de concentração de 0 a 5,33 mg.L⁻¹, ambos apresentaram comportamento linear quando plotados. Além disso, a sensibilidade do método foi relativamente alta, permitindo que o limite de quantificação da Fluoxetina fosse moderadamente pequeno. A magnitude deste limite, quando o analito dissolvido na matriz de estudo se encontra em pequenas porções, como é o caso dos antidepressivos em água, possibilita mensurar a sua concentração e torna a técnica substancialmente melhor.

Considerando os limites de detecção e de quantificação obtidos, nota-se que foi possível captar sinais de absorvância do medicamento nas duas matrizes de estudo. Além disso, mesmo com os baixos valores da droga na água após o tratamento, pôde-se contabilizá-la em ambos os pontos. Com 95% de confiança, para os Pontos 1 e 2, a concentração média do poluente, englobando as três coletas e cada uma de suas triplicatas, foi de 4,42 mg.L⁻¹ e 2,02 mg.L⁻¹, respectivamente. Tais valores, admitindo os parâmetros de validação anteriormente destacados, podem ser ditos como verdadeiros.

Na Tabela 2, são mostrados os parâmetros de precisão do método para os Pontos 1 e 2, respectivamente. Nela, tem-se a $C_{\text{média experimental}}$, que representa a concentração média calculada por dez leituras de absorvância da amostra em solução estoque de Cloridrato de Fluoxetina de 0,67, 2,00 e 5,33 mg.L⁻¹. Também, o desvio padrão e o desvio padrão relativo (DPR) dos valores de $C_{\text{média experimental}}$, por meio do qual o método pode ser avaliado quanto à repetibilidade.

De acordo com os critérios sugeridos pela Official Methods of Analysis (AOAC), que são adotados pelo INMETRO para a aceitação da repetibilidade, um método é preciso



quando o desvio padrão relativo (DPR) para concentrações traço de até 1 ppm e 10 ppm é menor ou igual a 11% e 7,3 %, de modo respectivo (AOAC, 2016). Logo, ao analisar os dados para a Fluoxetina nos dois pontos de coleta, nota-se que o DPR é menor que o limite máximo permitido nas concentrações de estudo. Assim, o método pode ser dito como preciso para ambas as matrizes.

Tabela 2 - Parâmetros de precisão para a Fluoxetina nos Pontos 1 e 2

Ponto 1			
$C_{teórica} (mg.L^{-1})$	$C_{média\ experimental} (mg.L^{-1})$	Desvio padrão	DPR (%)
0,67	0,52	0,026	5,095
2,00	1,82	0,014	0,761
5,33	5,32	0,024	0,457
Ponto 2			
$C_{teórica} (mg.L^{-1})$	$C_{média\ experimental} (mg.L^{-1})$	Desvio padrão	DPR (%)
0,67	0,64	0,024	3,854
2,00	1,90	0,050	2,602
5,33	5,31	0,053	1,004

Fonte: Autoria própria (2022).

Na Tabela 3, são mostrados os parâmetros de exatidão do método para os Pontos 1 e 2, respectivamente. Nela, tem-se a $C_{média\ experimental}$, que simboliza a concentração média calculada por três leituras de absorvância da amostra em solução estoque de Cloridrato de Fluoxetina de 0,33, 1,67 e 3,33 $mg.L^{-1}$, e a recuperação de cada concentração teórica.

Tabela 3 - Parâmetros de exatidão para a Fluoxetina nos Pontos 1 e 2

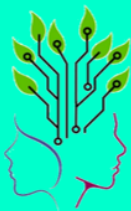
Ponto 1		
$C_{teórica} (mg.L^{-1})$	$C_{média\ experimental} (mg.L^{-1})$	Recuperação (%)
0,33	0,31	92,61
1,67	1,75	104,68
3,33	3,44	103,16
Ponto 2		
$C_{teórica} (mg.L^{-1})$	$C_{média\ experimental} (mg.L^{-1})$	Recuperação (%)
0,33	0,34	102,25
1,67	1,64	98,38
3,33	3,35	100,62

Fonte: Autoria própria (2022).

De acordo com os critérios sugeridos pela AOAC, um método é exato quando a recuperação para concentrações traço de até 1 ppm ou 10 ppm está inclusa entre 80 e 110% (AOAC, 2016). Baseando-se nesse intervalo e nos valores de recuperação dados na Tabela 2, nota-se que o método pode ser dito como exato para os dois pontos de interesse.

CONCLUSÃO

Com base nos parâmetros de validação evidenciados, o método derivado do descrito pela Farmacopeia Brasileira pôde ser aplicado para a quantificação de Cloridrato de



Fluoxetina em matrizes de água e em esgoto líquido, mostrando-se replicável. Por intermédio dele, as concentrações médias resultantes do fármaco foram de 4,42 mg.L⁻¹ e 2,02 mg.L⁻¹ nos Pontos 1 e 2, respectivamente. Todavia, substâncias que absorvem radiação eletromagnética na região ultravioleta do espectro em comprimentos de onda iguais ou similares a 227 nm, tais como hormônios e herbicidas de uso comum, podem ter influenciado na contabilização real da droga nas matrizes.

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade Tecnológica Federal do Paraná pelo apoio.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS (ANA), COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO (CETESB). **Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras**. Brasília, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. Brasília, ed. 5, v. 2, 2010.

BORRELY, S. I. *et al.* **Contaminação das águas por resíduos de medicamentos: ênfase ao Cloridrato de Fluoxetina**. O Mundo da Saúde, São Paulo, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA (INMETRO). **DOQ-CGCRE-008**. Orientação sobre validação de métodos analíticos, rev. 9, junho de 2020.

IVANOV, I. **Poluentes emergentes: mais um desafio para o meio ambiente**. Portal LimnoNews, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2018.

OFFICIAL METHODS OF ANALYSIS (AOAC). **Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements**. p. 9, 2016.

SOARES, G. B., CAPONI, S. **Depressão em pauta: um estudo sobre o discurso da mídia no processo de medicalização da vida**. Interface - Comunic., Saúde, Educ., v. 15, n. 37, p. 437-46, 2011.