

# Estudo de Degradação do Anti-Inflamatório Nimesulida Empregando Sistema Modelo

## *Degradation Study of Anti-Inflammatory Nimesulide Using Model System*

Luciane Miranda,<sup>a,\*</sup> Chalder N. Nunes,<sup>a</sup> Vanessa E. dos Anjos,<sup>b</sup> Sueli P. Quináia<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Universidade Estadual do Centro-Oeste, Departamento de Química, Campus CEDETEG, CEP 85040-167, Guarapuava-PR, Brasil

<sup>b</sup>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Química, Campus Uvaranas, CEP 84030-900, Ponta Grossa-PR, Brasil

\*E-mail: [luciane\\_miranda@yahoo.com.br](mailto:luciane_miranda@yahoo.com.br)

Recebido em: 4 de Agosto de 2021

Aceito em: 13 de Abril de 2022

Publicado online: 10 de Junho de 2022

This work presents a well-designed study to evaluate the environmental behavior of the anti-inflammatory Nimesulide (NIM) with regard to its photodegradation. Model systems with synthetic water and solar radiation simulated by a mercury vapor lamp were used in the study, in addition to the evaluation with natural solar radiation. Such studies were carried out with the objective of controlling physical-chemical parameters that could alter the photodegradation kinetics. In general, the tests performed showed that components in the matrix can delay the degradation of this drug, since the photodegradation promoted by artificial radiation resulted in a total degradation of the NIM after 12 h in solution with ultrapure water and after 125 h with synthetic water. In addition, natural solar radiation was shown to be efficient in the degradation of the drug.

**Keywords:** Anti-inflammatory; degradation; environmental persistence; voltammetry.

## 1. Introdução

Atualmente, uma infinidade de substâncias com propriedades farmacológicas é conhecida. Cada uma delas apresenta um determinado mecanismo de ação no organismo, cumprindo sua função. De forma geral, os fármacos após serem ingeridos são metabolizados e excretados, no entanto, uma fração destes fármacos não sofre transformações químicas e é excretada de forma inalterada.<sup>1</sup> A principal rota de contaminação de ambientes aquáticos por fármacos e seus metabólitos refere-se à efluentes domésticos, hospitalares e industriais tratados ou brutos.<sup>1,2</sup> Dessa forma, antibióticos, estrogênios naturais e sintéticos, antilipêmicos, anticonvulsivantes, psicoativos, analgésicos anti-inflamatórios, dentre outros vêm sendo detectados em Estação de Tratamento de Esgoto (ETE), seus efluentes e rios que recebem tais resíduos.<sup>2-5</sup> Quando atingem o ambiente aquático, as drogas podem continuar ativas causando efeitos nem sempre tão conhecidos, além disso, até mesmo alguns metabólitos podem permanecer ativos, como é o caso do oxazepam, um metabólito do fármaco psicoativo diazepam, o qual também pode causar efeitos adversos aos organismos aquáticos.<sup>6</sup> Como as ETE não são construídas e preparadas para a remoção de fármacos e seus metabólitos, estes podem ser encontrados em diversas matrizes ambientais e, até mesmo, na água de abastecimento. Mesmo que se encontrem em baixas concentrações esses resíduos podem produzir efeitos ecotoxicológicos em microrganismos, flora e fauna, até mesmo na saúde humana. Além disso, sabe-se que alguns antidepressivos e antipsicóticos podem sofrer processos de bioacumulação ao longo da cadeia alimentar.<sup>7</sup> A presença de fármacos em matrizes ambientais também está relacionada diversos fatores, tais como: a ausência de políticas públicas que regulamentem o uso, diminua a automedicação, orientação da população para a destinação adequada de doses não consumidas e o descarte adequado de fármacos vencidos.<sup>8,9</sup>

Quando no ambiente, as drogas são expostas a condições adversas podendo sofrer transformações químicas, biodegradação e fotodegradação devido à presença de outras substâncias, micro-organismos e à incidência de radiação solar. Tais fatores podem interferir no tempo de meia-vida das drogas no ambiente e conseqüentemente na sua concentração. Até o presente momento, vários estudos foram conduzidos para compreender o comportamento, determinar o destino e a persistência de diferentes fármacos em ambientes aquáticos, bem como os fatores ambientais responsáveis pela degradação de tais substâncias.<sup>6,10-13</sup> Nunes e colaboradores avaliaram o comportamento de três fármacos psicoativos, alprazolam, diazepam e clonazepam, em amostras de sedimentos e águas naturais de rios. Parâmetros físico-químicos foram avaliados para cada uma das amostras líquidas e sólidas e um coeficiente de

distribuição ( $K_d$ ) entre sedimentos/água para cada fármaco foi determinado em cada uma das amostras analisadas. Os  $K_d$  puderam ser relacionados com as características das amostras. Em sedimentos mais ricos em argila, silte e matéria orgânica, os fármacos ficaram preferencialmente ligados aos sedimentos e não à água. Desta forma, pôde-se concluir que a distribuição de fármacos entre os sedimentos e a água está relacionada com as características físico-químicas das amostras e dos fármacos.<sup>13</sup> Este comportamento dos fármacos pode, por um lado, manter tais substâncias mais disponíveis para os organismos vivos na coluna d'água, porém mais suscetíveis à degradação. Por outro lado, fármacos com maior afinidade pelo material particulado tornam-se menos disponíveis, em um primeiro momento, mas os sedimentos contendo fármacos se tornam fontes permanentes de liberação contínua de baixas concentrações destes contaminantes, além de proporcionar uma menor taxa de degradação dos fármacos. Franquet-Griell e colaboradores,<sup>12</sup> avaliaram a degradação fotoquímica e biológica de 16 drogas citostáticas em efluentes hospitalares e de ETE. A hidrólise, biodegradação aeróbica, fotólise com radiação UV-C, UV-C/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e radiação solar simulada foram avaliadas. Algumas drogas apresentaram comportamento recalcitrante à biodegradação ou luz UV-C e a maioria dos compostos estudados não foram completamente removidos quando expostos à radiação solar simulada.

Markiewicz e colaboradores estudaram a biodegradação de fármacos anti-diabéticos bem como os produtos formados durante a degradação. Os estudos apontaram para potencial persistência ambiental destes grupos de fármacos.<sup>14</sup> Poirier-Larabie *et al.* estudaram três diferentes condições ambientais naturais de degradação, fotólise e biodegradação em condições aeróbicas e anaeróbicas para o diclofenaco e sulfametoxazol. As condições anaeróbicas mostraram-se melhores para degradar ambas as drogas, no entanto, foram necessários vários dias de exposição.<sup>15</sup>

Outro fármaco que tem preocupado a comunidade científica é a nimesulida (NIM), fármaco anti-inflamatório com propriedades analgésicas e antipiréticas. A NIM está entre as drogas mais consumidas no Brasil e vem sendo encontrada em águas naturais e ETE em concentrações na ordem de até  $\mu\text{g L}^{-1}$ , já há algum tempo.<sup>16-20</sup> No que diz respeito à NIM, alguns estudos de degradação foram também realizados. Hemmateenejad e colaboradores avaliaram a cinética de degradação da NIM em solução de metanol exposta à radiação solar natural.<sup>21</sup> Os autores concluíram que este fármaco sofre fotodegradação em dois estágios, ambos com cinética de primeira ordem. Além disso, foi também estudada a degradação da NIM sofrida por meio de processos avançados oxidativos,<sup>15,22,23</sup> catálise homogênea pelo processo foto-fenton e heterogênea empregando TiO<sub>2</sub> disperso<sup>22</sup> e radiação UV-ABC/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>23</sup> Embora vários estudos avaliando a degradação da NIM tenham sido realizados, nenhum deles preocupou-se com as diversas condições naturais encontradas por fármacos no ambiente aquático, mesmo sendo os fatores ambientais grandes balizadores

do destino, comportamento e degradação destes compostos no ambiente. Desta forma, neste trabalho foi avaliada a degradação da NIM em condições que mais se assemelham às naturais no que diz respeito à composição da água e radiação incidente. Estudos foram realizados em água ultrapura e água sintética e utilizando radiação solar natural e UV artificial. Os estudos anteriores empregaram como método de análise os métodos cromatográficos e espectrofotométricos. No presente artigo a voltametria adsorptiva de redissolução catódica foi utilizada. Os métodos voltamétricos permitem a obtenção de dados qualitativos, os quais podem ser confirmados por outro método quando necessário, por meio do potencial de pico e perfil voltamétrico, e dados quantitativos, devido à relação entre a concentração do analito em solução e a intensidade do pico analítico. Sendo assim a voltametria pode ser satisfatoriamente empregada no acompanhamento da degradação da NIM em solução aquosa.

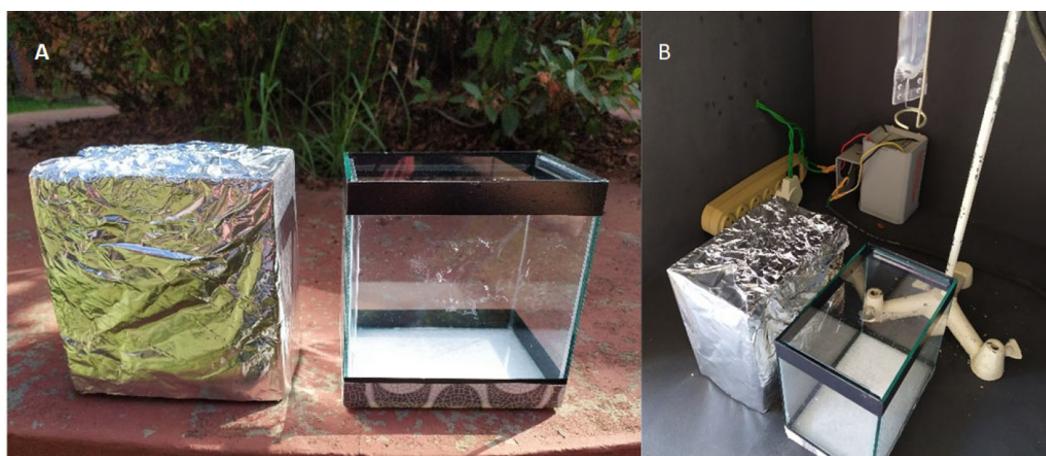
## 2. Materiais e Métodos

Reagentes de elevada pureza foram usados nas determinações. Hidróxido de sódio (Vetec, Brasil), etanol (Biotec, Brasil) ácido nítrico (Biotec, Brasil), ácido húmico comercial (Sigma Aldrich, EUA) e padrão de NIM (Pharmanostra, Brasil). A argila empregada nos estudos foi a argila bentonita (Argel T - Buntech Tecnologia de Insumos Ltda, Brasil).

As soluções estoque da NIM ( $3,0 \text{ mg L}^{-1}$ ) foram preparadas em etanol, mantidas sob refrigeração ( $4 \text{ }^\circ\text{C}$ ) e refeitas mensalmente. As soluções de trabalho do fármaco ( $308,31 \mu\text{g L}^{-1}$ ) foram preparadas diluindo soluções padrão em água. Soluções aquosas foram preparadas usando água ultrapura (TKA-GenPure, EUA).

O controle do pH das soluções foi feito empregando um pHmetro Hanna com eletrodo de vidro calibrado com soluções tampão pH 4,00 e 7,00. Todas as determinações voltamétricas foram feitas em um analisador voltamétrico 757 VA Metrohm. Uma célula voltamétrica de vidro de 100 mL com um ultramicroeletrodo de gota pendente de mercúrio com área superficial de  $0,30 \text{ mm}^2$  como eletrodo de trabalho, um eletrodo de Ag/AgCl como eletrodo de referência e um eletrodo de platina como contra-eletrodo foi empregada. Um agitador mecânico e entrada de gás de arraste, N<sub>2(g)</sub> 99,999% compunham também a célula voltamétrica.

Os estudos de degradação foram realizados em água ultrapura e água sintética empregando uma lâmpada UV e a luz solar natural como fonte de radiação. A fonte de radiação UV artificial foi uma lâmpada de vapor de mercúrio modelo 11E S37 250 W, 220 V, 60 Hz, 1,3 A. Lâmpadas de vapor de mercúrio são capazes de emitir em uma ampla faixa de comprimento de onda, abrangendo o UVA, UVB, UVC e o visível.<sup>24</sup> A lâmpada foi montada em uma câmara escura a 15 cm de altura dos frascos reacionais, sendo um deles coberto por papel alumínio (solução controle) e outro totalmente descoberto e sem tampa, conforme a Figura 1.



**Figura 1.** Frascos reacionais expostos à radiação A) solar e B) artificial.

Para os estudos realizados com radiação solar natural os frascos foram diariamente levados à exposição direta dos raios solares. Os frascos reacionais utilizados foram aquários de vidro de 2,25 L graduados de 50 em 50 mL.

A amostra de água sintética foi utilizada com o objetivo de simular uma condição natural, porém em condições controladas. Para esta solução foram utilizados alguns íons metálicos, EDTA e ácidos húmicos conforme sugerido por Campbell (1995), além da utilização de argila em experimentos simulando a presença de sedimentos. As concentrações de cada componente estão descritas na Tabela 1.<sup>25</sup>

**Tabela 1.** Composição química de água sintética utilizada nos estudos de degradação da NIM

Composição	Concentração (mg L <sup>-1</sup> )
Cd <sup>+2</sup>	0,0015
Cu <sup>+2</sup>	0,0040
Fe <sup>+3</sup>	0,025
Pb <sup>+2</sup>	0,0030
Zn <sup>+2</sup>	0,0020
Cl <sup>-</sup>	7,6
CO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>	5,4
SO <sub>4</sub> <sup>-2</sup>	11,0
Ca <sup>+2</sup>	35,0
Mg <sup>+2</sup>	4,0
Na <sup>+</sup>	5,4
K <sup>+</sup>	8,4
EDTA	1,5
Ácido húmico (AH)	5,0
Argila comercial Argel*	0,50

\*Argila: adicionada em experimentos que simulam a presença de sedimentos

O agente complexante EDTA foi adicionado à água sintética por ser um agente quelante estável e de amplo uso como estabilizante, em produtos de limpeza, detergentes, cosméticos, gêneros alimentícios, indústria

têxtil e farmacêutica. Sendo considerado um dos poluentes orgânicos mais encontrado em águas da Europa central (Oviedo e Rodríguez, 2003).<sup>26</sup>

### 2.1. Condições voltamétricas

As determinações voltamétricas foram realizadas empregando voltametria adsorptiva de redissolução catódica por pulso diferencial (VAdsRC-PD). A amplitude de pulso utilizada foi de 60 mV por 20 ms e velocidade de varredura de 30 mV s<sup>-1</sup>, o potencial de acumulação (E<sub>ac</sub>) de -0,4 V por 60 s (t<sub>ac</sub>) e tempo de equilíbrio de 6 s foram os parâmetros voltamétricos empregados. A faixa linear foi de 0,5 a 50 µg L<sup>-1</sup> na célula voltamétrica. O eletrólito suporte utilizado foi uma solução de KCl (1,0 mol L<sup>-1</sup>) em pH 7,0 ajustado com solução de NaOH (0,01 mol L<sup>-1</sup>).<sup>27</sup> O volume total na célula voltamétrica foi de 10 mL em todas as análises.

### 2.2. Estudos de interferência sobre a NIM causada pela presença de um agente complexante, material particulado e matéria orgânica

Os sinais voltamétricos de compostos orgânicos como fármacos, podem sofrer considerável interferência devido à presença de material particulado, matéria orgânica e outros componentes da matriz. Desta forma, experimentos de interferência foram conduzidos com as seguintes soluções: (1) NIM; (2) NIM + argila; (3) NIM + EDTA; (4) NIM + AH. 30 µg L<sup>-1</sup> de NIM e concentrações conforme Tabela 1 para os demais componentes foram utilizadas. As misturas foram transferidas para béqueres de 50 mL protegidos da luz com papel-alumínio e deixadas em repouso por 24 h. Após esse período foram retiradas alíquotas de 100 µL para análise. A mistura contendo argila foi centrifugada por 30 min antes da retirada da alíquota.

### 2.3. Estudos de degradação da NIM por radiação UV em água ultrapura e água sintética

Para avaliar o comportamento da NIM na presença de

radiação UV, 250 mL de uma solução de NIM  $150 \mu\text{g L}^{-1}$  foram preparados em água ultrapura e expostos à radiação artificial em frascos reacionais de vidro sem tampa com a fonte de radiação logo acima das soluções como descrito anteriormente. Nestes experimentos alíquotas de 2,0 mL da solução foram retiradas em um período total de 12 horas e o perfil voltamétrico do sinal analítico foi avaliado. Os volumes foram ajustados antes das amostragens para compensar a evaporação, uma vez que a câmara atingia  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  de temperatura. Nenhum controle de temperatura foi adotado.

Após a realização do estudo descrito anteriormente verificou-se a necessidade de diminuir o volume da alíquota coletada em cada análise, já que diversas alíquotas seriam retiradas do frasco reacional, alterando muito o volume inicial da solução. Dessa forma, a concentração inicial do fármaco utilizada nestes estudos foi aumentada para  $3,0 \text{ mg L}^{-1}$ , permitindo que alíquotas de  $100 \mu\text{L}$  fossem retiradas e analisadas em intervalos de aproximadamente 20 horas sem alterar a concentração do analito na célula voltamétrica. Além disso, os estudos posteriores de degradação com radiação UV para a NIM foram feitos com água sintética contendo argila.

#### 2.4. Estudos de degradação da NIM por radiação solar em água sintética

Após os estudos prévios de degradação por radiação UV em solução preparada em água ultrapura, foram conduzidos experimentos que mais se aproximassem das condições naturais. Para tanto, foram empregados radiação solar natural e a amostra de água sintética preparada conforme Tabela 1. Os experimentos foram conduzidos entre os meses de janeiro e março que compreendem meses da estação do verão no Brasil, portanto as temperaturas variaram de  $18$  a  $31 \text{ }^\circ\text{C}$ , com altas taxas de precipitação pluviométrica e altos níveis de radiação UV durante o experimento.<sup>28</sup> Todos os estudos foram conduzidos na cidade de Guarapuava, estado do Paraná ( $25^\circ 23' 03,8''\text{S}$   $51^\circ 29' 16,0''\text{W}$ ). Durante os períodos chuvosos, as soluções foram mantidas em

refrigeração, assim como descrito por Hemmateenejad e colaboradores (2008).<sup>21</sup> A reposta de NIM foi acompanhada até 28 h de radiação solar, o que significou dez dias de execução total do experimento mantendo as soluções sob refrigeração em dias nublados ou chuvosos.

As soluções de NIM ( $3,0 \text{ mg L}^{-1}$ ) foram preparadas em água sintética e acondicionadas nos frascos reacionais. Tanto o frasco controle, coberto por papel alumínio, quanto o frasco reacional de interesse foram expostos à radiação solar em um período compreendido entre  $10:00 \text{ h}$  da manhã até as  $16:00 \text{ h}$  nos dias ensolarados. Antes da amostragem,  $100 \mu\text{L}$  a cada 4 horas, os frascos tinham seus volumes ajustados com água para compensar a evaporação.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Estudos de interferência sobre a NIM causada pela presença de um agente complexante, material particulado e matéria orgânica

Uma avaliação do comportamento da NIM frente a compostos orgânicos e partículas em suspensão foi realizada, considerando-se que tais condições estão presentes no ambiente aquático. O perfil voltamétrico da NIM ( $30,0 \mu\text{g L}^{-1}$  em célula voltamétrica) foi avaliado em amostras de água sintética e também na presença de  $0,50 \text{ mg L}^{-1}$  de argila, em  $1,5 \text{ mg L}^{-1}$  de EDTA e em  $0,72 \text{ mg L}^{-1}$  de AH. A Figura 2A mostra os voltamogramas de NIM antes e após as adições de argila, EDTA e AH, respectivamente. A Figura 2B apresenta a resposta  $I_p$  para a solução contendo NIM antes e após as adições de argila, EDTA e AH.

Os voltamogramas na Figura 2A mostram um deslocamento no potencial de pico de NIM de  $-0,50$  para  $-0,48 \text{ V}$  e, um alargamento do pico com a adição de  $0,72 \text{ mg L}^{-1}$  de AH. Entretanto, com variação pequena na intensidade de corrente (Figura 2B). Essa análise mostrou uma baixa interação da NIM com material particulado (argila), indicando que o fármaco permaneceu na fase

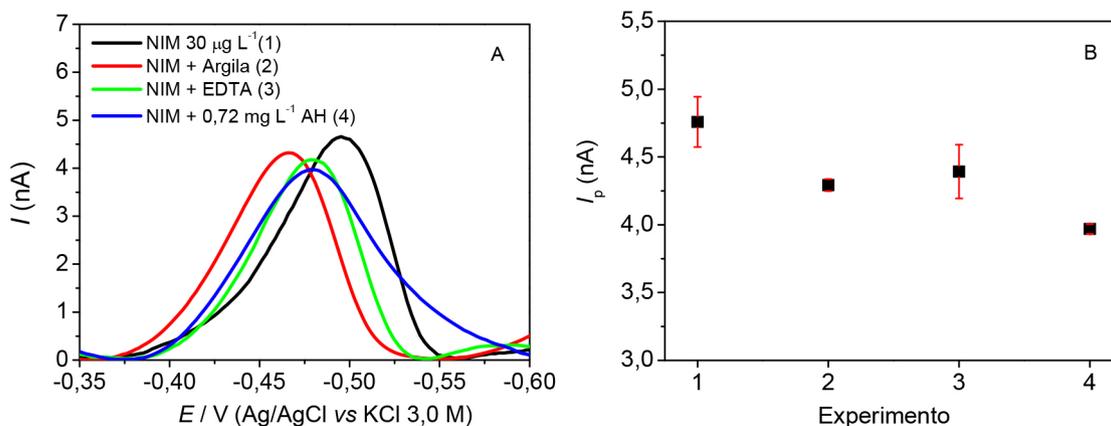


Figura 2. A) Voltamogramas de pulso diferencial para  $30,0 \mu\text{g L}^{-1}$  de NIM em água sintética obtidos em estudo de interferência. B) Corrente de pico obtida em cada um dos experimentos (1, 2, 3 e 4).

aquosa. Da mesma forma, as adições de EDTA e de AH não interferiram de maneira comprometedora no sinal analítico, havendo apenas um pequeno alargamento e diminuição da intensidade de pico com a adição de AH. Tais resultados, em especial o realizado com a adição de argila, indicam que, provavelmente, quando no ambiente aquático, a NIM se mantém na coluna d'água, devido à baixa interação com o material particulado. De fato, este fármaco é frequentemente encontrado em águas superficiais e até mesmo de consumo humano, como apontado pelo trabalho de Caldas e colaboradores.<sup>29</sup>

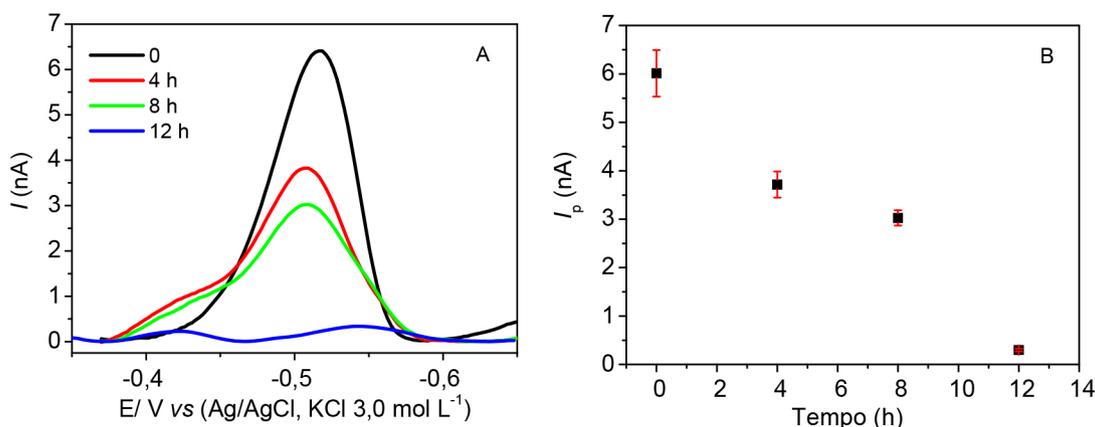
### 3.2. Estudos de degradação da NIM por radiação UV em água ultrapura e água sintética

A Figura 3 mostra a variação do sinal voltamétrico da NIM em um período de até 12 h de irradiação. O pico característico de NIM desapareceu sugerindo a degradação do fármaco. Na literatura são encontrados como possíveis produtos de degradação de NIM o ácido metanossulfônico e 2-fenoxi-4-nitroanilina (Figura 4).<sup>21</sup> Percebe-se que a radiação UV foi capaz de degradar por completo o fármaco em até 12 h de exposição, no entanto, é necessário lembrar que água ultrapura e exposição direta incidente

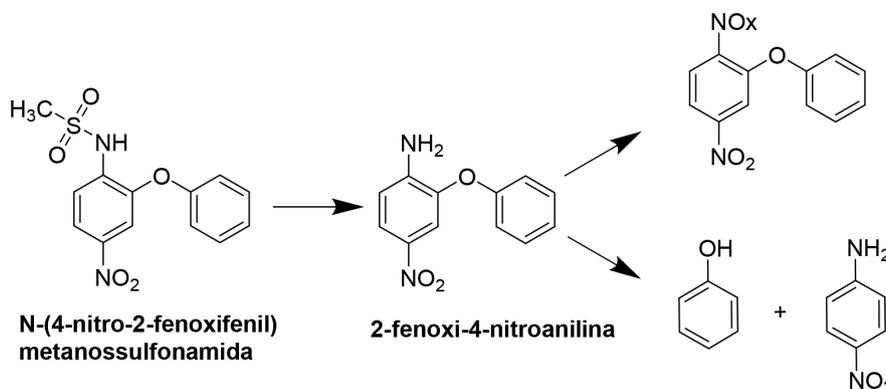
foram utilizadas, condições estas não condizentes com as encontradas por fármacos em ambientes naturais. Desta forma, espera-se uma velocidade de degradação mais lenta com a utilização da água sintética devido à maior complexidade da matriz.

Hemmateenejad *et al.* avaliaram os produtos de degradação da NIM em solução metanólica usando luz solar.<sup>21</sup> Os autores indicaram como principais produtos de degradação, o ácido metanossulfônico (produto gerado a partir da hidrólise do grupo metil sulfonamida) e 2-fenoxi-4-nitroanilina em uma 2ª etapa por duas possíveis rotas (1) oxidação do  $\text{NH}_2$  para  $\text{NO}_2$ , ou (2) quebra da ligação C-O formando os compostos 4-nitroanilina e fenol (Figura 4).<sup>21</sup> Estes produtos de degradação haviam sido propostos previamente em um estudo da foto-estabilidade da NIM usando cromatografia (líquida e de camada delgada) para fins de controle de qualidade.<sup>30</sup>

Após os estudos prévios de degradação da NIM em água ultrapura com radiação UV, estudos adicionais foram feitos empregando a água sintética contendo argila e a mesma fonte de radiação. Nestes estudos, a concentração da NIM em solução dentro dos frascos reacionais foi de  $3,0 \text{ mg L}^{-1}$ , dessa solução foram retiradas alíquotas de  $100 \mu\text{L}$  e transferidas para a célula voltamétrica com volume



**Figura 3.** A) Voltamogramas de pulso diferencial para  $30,0 \mu\text{g L}^{-1}$  de NIM em água ultrapura obtidos em estudo de degradação com radiação UV). B) Correlação entre o sinal analítico e o tempo de irradiação.



**Figura 4.** Esquema dos possíveis produtos de degradação da NIM por irradiação com luz solar. Adaptado de Hemmateenejad, 2008.<sup>21</sup>

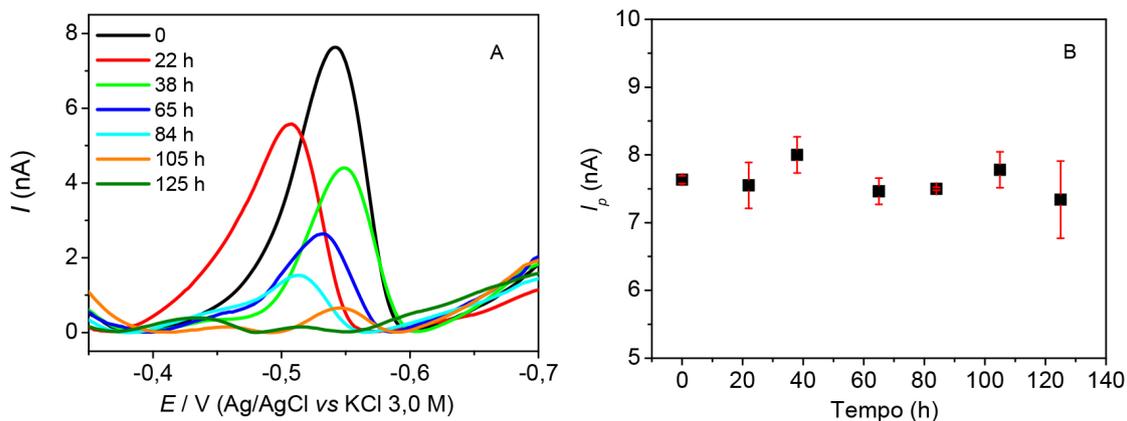
total de solução igual a 10 mL. Dessa forma, a concentração do analito na célula voltamétrica, no tempo zero, foi de  $30 \mu\text{g L}^{-1}$  assim como no experimento anterior. A resposta voltamétrica da NIM em água sintética com argila ao longo do estudo de degradação pode ser observada na Figura 5A. A Figura 5B apresenta o sinal de corrente da solução controle.

Nota-se que o perfil voltamétrico do sinal analítico foi muito semelhante ao obtido no estudo realizado em água ultrapura. No entanto, o tempo necessário para a completa degradação da NIM foi consideravelmente maior, alcançando dias de exposição. Os autores deste artigo, consideram que, de fato, a maior concentração de analito na solução tem importância neste acréscimo do tempo necessário para completa degradação do fármaco, mas, sobretudo, acreditam que os demais componentes da amostra sintética, em especial a argila e os AH, colaboram para um comportamento recalcitrante do analito, provavelmente devido à diminuição da penetração dos raios UV na solução. Tal hipótese é suportada pelo fato de que 38 h de exposição foram necessárias para reduzir à cerca da metade a concentração do analito no frasco reacional nessas condições, enquanto que no experimento conduzido com água ultrapura, esse tempo foi de cerca de 8 h. Isto demonstra que, quanto mais complexa a amostra,

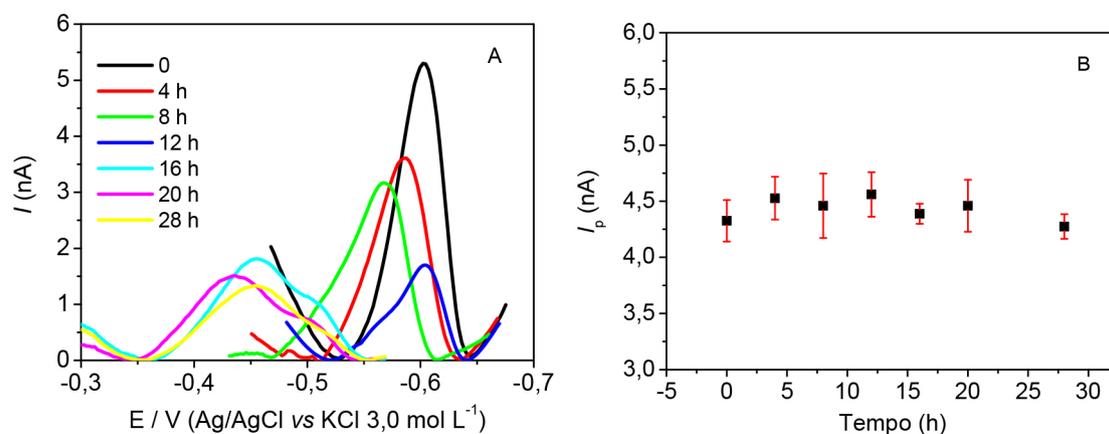
maior será o tempo necessário para a degradação dos fármacos. Diversos trabalhos abordam que os processos de tratamento de esgoto muitas vezes são ineficientes na remoção de fármacos e seus metabólitos, pois é um processo que depende de fatores, tais como, o tipo de tratamento, o tempo de retenção do esgoto, profundidade das lagoas de tratamento, nível de incidência solar, entre outros.<sup>3,5,10-13</sup>

### 3.3. Estudos de degradação da NIM por radiação solar em água sintética

Uma solução contendo 250 mL de NIM ( $3,0 \text{ mg L}^{-1}$ ) foi transferida para o recipiente de vidro aberto e exposto à luz solar. Para o controle, outra solução na mesma concentração foi preparada e transferida para um recipiente idêntico, porém fechado e protegido da luz (Figura 1A). Para as análises voltamétricas,  $100 \mu\text{L}$  dessas soluções foram avolumadas para 10 mL com eletrólito suporte e levadas à célula voltamétrica. A Figura 6 apresenta o perfil dos voltamogramas de NIM para tempo de 0 a 28 h de exposição à radiação solar. Inicialmente, no tempo zero, a corrente foi de  $4,8 \pm 0,4$ , após 4 h de exposição à luz solar diminuiu para  $3,570 \pm 0,002$ . Após 12 h de exposição à radiação solar ocorreu uma diminuição da corrente de pico



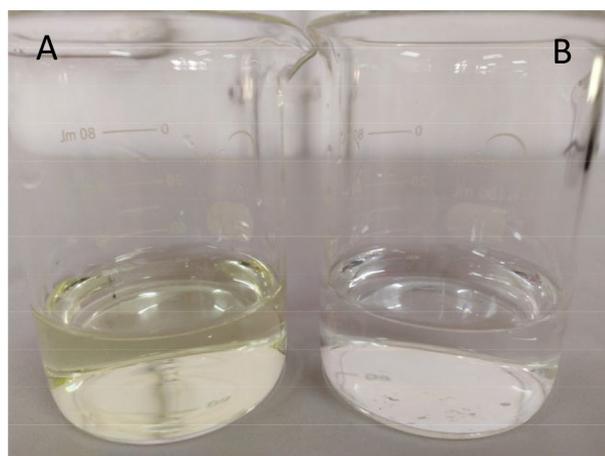
**Figura 5.** A) Voltamogramas de pulso diferencial para  $30,0 \mu\text{g L}^{-1}$  de NIM em amostra de água sintética com argila obtidos em estudo de degradação com radiação UV. B) Correlação entre o sinal analítico e o tempo de irradiação para o experimento controle.



**Figura 6.** A) Voltamogramas de pulso diferencial para  $30,0 \mu\text{g L}^{-1}$  de NIM em amostra de água sintética sem argila obtidos em estudo de degradação com radiação solar. B) Correlação entre o sinal analítico e o tempo de irradiação para a solução controle.

e mudança no perfil voltamétrico. Após 16 h de exposição verificou-se o deslocamento do pico para potenciais menos negativos configurando assim a degradação completa do fármaco, uma vez que o potencial de pico é característico de cada analito (Figura 6A). Para o recipiente com a solução controle (Figura 6B) nota-se uma continuidade da resposta de corrente do pico analítico ao longo das 28 horas de exposição, indicando que não ocorreu a degradação da NIM nesse recipiente e, portanto, o fator responsável pela degradação do fármaco no recipiente aberto foi realmente a radiação solar.

A Figura 7 mostra as soluções de 30,0  $\mu\text{g L}^{-1}$  de NIM antes e após a exposição à radiação solar.



**Figura 7.** A) Solução controle de NIM sem irradiação solar.  
B) Solução irradiada com luz solar natural.

Ao término do experimento foi observado que a solução irradiada mudou de amarelo, coloração característica das soluções aquosas de NIM, para incolor. Tal alteração visual corrobora com os voltamogramas apresentados anteriormente indicando a degradação do fármaco.

#### 4. Conclusão

Estudos prévios usando luz ultravioleta e soluções diluídas de NIM em água ultrapura mostraram rápida degradação do fármaco quando expostos a estas condições em relação aos demais experimentos. Por outro lado, notou-se que foi necessário mais tempo para completar a degradação da NIM nos ensaios em água sintética expostos tanto à radiação solar, quanto à UV. Os estudos realizados com a lâmpada UV mostraram a completa degradação do fármaco após 125 h de exposição. No que diz respeito aos experimentos com radiação solar, foi notada a completa degradação da NIM com 28 horas de exposição. Esse tempo está condizente com o tempo necessário para a degradação de 16 drogas citostáticas observado por Franquet-Griell e colaboradores. Onde algumas drogas sofreram degradação em poucas horas, enquanto outras mostraram-se persistentes mesmo após 90 h de exposição à radiação UV. Em adição, Poirier-Larabie

avaliaram a decomposição do anti-inflamatório diclofenaco e do antibiótico sulfametoxazol, os tempos de degradação por fotólise foram 4 dias para o diclofenaco e 11 dias para reduzir a 84% da concentração inicial do sulfametoxazol. Esses dados permitem-nos concluir que cada fármaco terá um comportamento no que se refere à sua fotodegradação. Ademais, com os dados obtidos no presente trabalho, pode-se deduzir que a composição da matriz exerce interferência na permanência e comportamento da NIM no ambiente aquático, conferindo a este fármaco um certo comportamento recalcitrante em determinadas condições.

#### Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES - Código de Financiamento 001). Miranda, L. agradece a concessão de bolsa recebida pela fundação araucária & fundação parque tecnológico Itaipu - Brasil.

#### Referências Bibliográficas

1. Torres, N. H.; Heloísa, J.; Américo, P.; Fernando, L.; Ferreira, R.; Nazato, C.; Maranhão, L. A.; Vilca, Z.; Tornisiello, L.; Fármacos no ambiente – Revisão. *Revista de Estudos Ambientais* **2012**, *14*, 67. [[Crossref](#)]
2. Cruz-Morató, C.; Lucas, D.; Llorca, M.; Rodriguez-Mozaz, S.; Gorga, M.; Petrovic, M.; Barceló, D.; Vicent, T.; Sarrà, M.; Marco-Urrea, E.; Hospital wastewater treatment by fungal bioreactor: Removal efficiency for pharmaceuticals and endocrine disruptor compounds. *Science of the Total Environment* **2014**, *493*, 365. [[Crossref](#)]
3. Carmona, E.; Andreu, V.; Picó, Y.; Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water. *Science of the Total Environment* **2014**, *484*, 53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Matongo, S.; Birungi, G.; Moodley, B.; Ndungu, P.; Pharmaceutical residues in water and sediment of Msunduzi River, KwaZulu-Natal, South Africa. *Chemosphere* **2015**, *134*, 133. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Bila, D.; Dexotti, M.; Fármacos no meio ambiente. *Química Nova* **2003**, *26*, 523. [[Crossref](#)]
6. Löffler, D.; Römbke, J.; Meller, M.; Ternes, T. A.; Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems. *Environmental Science & Technology* **2005**, *39*, 5209. [[Crossref](#)]
7. Argaluz, J.; Domingo-Echaburu, S.; Orive, G.; Medrano, J.; Hernandez, R.; Lertxundi, U.; Environmental pollution with psychiatric drugs. *World Journal of Psychiatry* **2021**, *11*, 791. [[Crossref](#)]
8. Pinto, N. B.; Lustosa, J. P. G.; Fernandes, M. C. A.; O descarte incorreto de fármacos e seus impactos no meio ambiente e na saúde pública. *Revista de Pesquisa Interdisciplinar, Cajazeiras* **2017**, suplementar, 563. [[Crossref](#)]

9. Queiroz, L. L.; Pontes, S. R. L.; Práticas de descarte de medicamentos entre moradores do município de Trindade – GO. *Saúde* **2021**, *47*, 1. [[Crossref](#)]
10. Biošić, M.; Škorić, I.; Beganović, J.; Babić, S.; Nitrofurantoin hydrolytic degradation in the environment. *Chemosphere* **2017**, *186*, 660. [[Crossref](#)]
11. Calisto, V.; Domingues, M. R. M.; Esteves, V. I.; Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments – Kinetics and photodegradation products. *Water Research* **2011**, *45*, 6097. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Franquet-Griell, H.; Medina, A.; Sans, C.; Lacorte, S.; Biological and photochemical degradation of cytostatic drugs under laboratory conditions. *Journal of Hazardous Materials* **2017**, *323*, 319. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Nunes, C. N.; dos Anjos, V. E.; Quináia, S. P.; Are there pharmaceutical compounds in sediments or in water? Determination of the distribution coefficient of benzodiazepine drugs in aquatic environment. *Environmental Pollution* **2019**, *251*, 522. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Markiewicz, M.; Jungnickel, C.; Stolte, S.; Białk-Bielińska, A.; Kumirska, J.; Mroziak, W.; Primary degradation of antidiabetic drugs. *Journal of Hazardous Materials* **2017**, *324*, 428. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Poirier-Larabie, S.; Segura, P. A.; Gagnon, C.; Degradation of the pharmaceuticals diclofenac and sulfamethoxazole and their transformation products under controlled environmental conditions. *Science of the Total Environment* **2016**, *557*, 257. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Papageorgiou, M.; Kosma, C.; Lambropoulou, D.; Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. *Science of the Total Environment* **2016**, *543*, 547. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Shetti, N. P.; Malode, S. J.; Bukkitgar, S. D.; Bagihalli, G. B.; Kulkarni, R. M.; Pujari, S. B.; Reddy, K. R.; Electro-oxidation and determination of nimesulide at nanosilica modified sensor. *Materials Science for Energy Technologies* **2019**, *2*, 396. [[Crossref](#)]
18. Silveira, M. A. K.; Caldas, S. S.; Guilherme, J. R.; Costa, P. F.; Guimarães, B. S.; Cerqueira, M. B. R.; Cerqueira, M. B.; Soares, B. M.; Primel, E. G.; Quantification of pharmaceuticals and personal care product residues in surface and 101 drinking water samples by SPE and LC-ESI-MS/MS. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2013**, *24*, 1385. [[Crossref](#)]
19. Gaffney, V. J.; Almeida, C. M. M.; Rodrigues, A.; Ferreira, E.; Benoliel, M. J.; Cardoso, V. V.; Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Research* **2015**, *72*, 199. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Lacey, C.; Basha, S.; Morrissey, A.; Tobin, J. M.; Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater process streams in Dublin, Ireland. *Environmental Monitoring Assess* **2012**, *184*, 1049. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Hemmateenejad, B.; Javidnia, K.; Saeidi-Boroujeni, M.; Spectrophotometric monitoring of nimesulide photodegradation by a combined hard–soft multivariate curve resolution–alternative least square method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2008**, *47*, 625. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Koltsakidou, A.; Katsiloulis, C.; Evgenidou, E.; Lambropoulou, D. A.; Photolysis and photocatalysis of the non-steroidal anti-inflammatory drug Nimesulide under simulated solar irradiation: Kinetic studies, transformation products and toxicity assessment. *Science of the Total Environment* **2019**, *689*, 245. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Antonio da Silva, D.; Cavalcante, R. P.; Cunha, R. F.; Machulek, A.; César de Oliveira, S.; Optimization of nimesulide oxidation via a UV-ABC/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment process: Degradation products, ecotoxicological effects, and their dependence on the water matrix. *Chemosphere* **2018**, *207*, 457. [[Crossref](#)]
24. Paranhos, R. R. G.; Lopez-Richard, V.; Pizani, P. S.; Lâmpada de Hg para experimentos e demonstrações de física moderna: introdução ao efeito fotoelétrico e outros tópicos. *Revista Brasileira de Ensino de Física* **2008**, *30*, 4502. [[Crossref](#)]
25. Campbell, P. G. C.; *Em Metal Speciation and Bioavailability in Aquatic Systems* 1995.
26. Oviedo, C.; Rodríguez, J.; EDTA: the chelating agent under environmental scrutiny. *Química Nova* **2003**, *26*, 901. [[Crossref](#)]
27. Miranda, L.; Pereira, V. C.; Machado, C. S.; Torres, Y. R.; dos Anjos, V. E.; Quináia, S. P.; Direct determination of nimesulide in natural waters and wastewater by cathodic stripping voltammetry. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **2017**, *73*, 631. [[Crossref](#)]
28. Climatempo Climatempo, 2016. Disponível em: [www.climatempo.com.br/previsao-do-tempo/273/guarapuava-pr](http://www.climatempo.com.br/previsao-do-tempo/273/guarapuava-pr). Acesso em: 16 janeiro 2016.
29. Caldas, S. S.; Arias, J. L. O.; Rombaldi, C.; Mello, L. L.; Cerqueira, M. B. R.; Martins, A. F.; Primel, E. G.; Occurrence of Pesticides and PPCPs in Surface and Drinking Water in Southern Brazil: Data on 4-Year Monitoring. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2019**, *30*, 71. [[Crossref](#)]
30. Kovaříková, P.; Mokry, M.; Klimeš, J.; Photochemical stability of nimesulide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2003**, *31*, 827. [[Crossref](#)]