AVALIAÇÃO DOS IMPACTOS AMBIENTAIS DE MEDICAMENTOS ANSIOLÍTICOS: PREDIÇÃO DA TOXICIDADE DOS FÁRMACOS PARA ORGANISMOS AQUÁTICOS

EVALUATION OF THE ENVIRONMENTAL IMPACTS OF ANXIOLYTIC DRUGS: PREDICTION OF DRUG TOXICITY TO AQUATIC ORGANISMS

Bruno Palhas Felix, Brenda Maria da Silva Monteiro, Pamela Patricia Pavan Bueno, Stephanie Fortes Monson Tiossi, Luciana Lopes Guimarães

Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Faculdade de Ciências da saúde, Curso de Farmácia; Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais (LPPNAT), Universidade Santa Cecília (UNISANTA)
E-mail para contato: brunofellix@hotmail.com

RESUMO – Os poluentes emergentes, como resíduos farmacêuticos em esgoto, têm um impacto ambiental preocupante. Este estudo avaliou a ecotoxicidade de nove medicamentos ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos em três níveis tróficos: algas verdes, Daphnia e peixes, utilizando o software ECOSAR. Os compostos foram classificados quanto à toxicidade com base na diretiva europeia 96/67/CEE. Os resultados mostraram que o midazolam foi o mais tóxico em todos os testes, seguido por alprazolam e estazolam, tanto na toxicidade aguda quanto crônica. Os dados obtidos podem apoiar mudanças na legislação brasileira e a implementação de programas de monitoramento nas estações de tratamento de esgoto.

Palavras-chave: Ecotoxicologia, fármacos no ambiente, Benzodiazepínicos, Metabólitos, Estrutura-ecotoxicidade.

ABSTRACT – Emerging pollutants, such as pharmaceutical residues in sewage, have a worrying environmental impact. This study evaluated the ecotoxicity of nine anxiolytic medications from the benzodiazepine class at three trophic levels: green algae, Daphnia and fish, using the ECOSAR software. The compounds were classified for toxicity based on the European directive 96/67/EEC. The results showed that midazolam was the most toxic in all tests, followed by alprazolam and estazolam, both in acute and chronic toxicity. The data obtained can support changes in Brazilian legislation and the implementation of monitoring programs in sewage treatment plants.

Keywords: Ecotoxicology, drugs in the environment, Benzodiazepines, Metabolites, Structure-ecotoxicity.

Tipo do trabalho: (x) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

1. INTRODUÇÃO

Os resíduos na água tratada, conhecidos como poluentes emergentes, incluem produtos tóxicos como fármacos que não são eliminados pelos métodos tradicionais de purificação, gerando preocupações ambientais significativas [1]. Enquanto essas substâncias estão presentes em concentrações que não causam efeito imediato nos seres humanos, sua presença em ambientes aquáticos pode ser prejudicial, especialmente para a vida marinha [1].

O crescimento populacional, especialmente em áreas costeiras, como Santos/SP, acentua o uso de produtos farmacêuticos, resultando em um aumento da contaminação por águas residuais [2-3]. O tratamento de água, segundo a SABESP [4], não remove fármacos, incluindo benzodiazepínicos, e envolve várias etapas, desde a pré-cloração até a fluoretação.

Estudos indicam que produtos farmacêuticos estão amplamente presentes em diferentes ambientes, incluindo água tratada e organismos marinhos [3]. Apesar de estarem em concentrações consideradas baixas, muitos fármacos afetam a vida aquática [5]. As técnicas de ecotoxicologia têm sido utilizadas para prever os impactos de poluentes, revelando a necessidade de reavaliação das metodologias tradicionais de análise de poluição hídricas [6].

Pesquisas realizadas no ártico, como o projeto PharmArctic, identificaram a presença de diversos fármacos em crustáceos, indicando contaminação em áreas remotas [7]. Além disso, contaminantes emergentes podem ter propriedades endócrinas, interferindo no sistema hormonal de organismos aquáticos e permanecendo na água por longos períodos [8]. O presente estudo teve como objetivos: estudar e avaliar a ecotoxicidade de nove medicamentos ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos em três níveis tróficos: algas verdes, *Daphnia* e peixes, utilizando o software ECOSAR, com isto os compostos foram classificados quanto à toxicidade com base na diretiva europeia 96/67/CEE [10].

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o estudo dos 9 benzodiazepínicos, foram consultadas várias bases de dados, como Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, além de livros de farmacologia e bases de dados de química e toxicologia. As características físico-químicas dos compostos foram levantadas a partir da literatura, sendo estimadas por softwares na plataforma EPI Suite® v.4.11 (USEPA, 2012) na ausência de dados experimentais [9]. Os resultados obtidos foram classificados quanto à toxicidade de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE (tabela 1).

Tabela 1. Diretiva europeia 93/67/EEC [10]

Não Tóxico	Nocivo	Tóxico	Muito Tóxico	Extremamente Tóxico
CE_{50} >100mg. L^{-1}	CE_{50} entre 10 e 100mg. L^{-1}	CE_{50} entre 1 e 10mg.L^{-1}	CE_{50} entre 0,1 e 1mg. L^{-1}	CE_{50} <0,1 mg.L^{-1}

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as análises de predição dos medicamentos, tanto de forma aguda como crônica, os fármacos foram classificados quanto à toxicidade [10], demonstrados na tabela 2.

Tabela 2. Classificação dos fármacos estudados de forma aguda e crônica, de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE [10]

	EXPOSIÇÃO AGUDA			EXPOSIÇÃO CRÔNICA		
FÁRMACO	**ALGAS VERDES**	***DAPHNIA***	**PEIXES**	**ALGAS VERDES**	***DAPHNIA***	**PEIXES**
Alprazolam	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Muito Tóxico	Extrema mente tóxico
Bromazepam	Tóxico	Não tóxico	Não tóxico	Tóxico	Tóxico	Muito tóxico
Clonazepam	Tóxico	Nocivo	Nocivo	Tóxico	Tóxico	Extrema mente tóxico
Diazepam	Muito tóxico	Nocivo	Nocivo	Tóxico	Tóxico	Extrema mente tóxico
Estazolam	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Muito Tóxico	Extrema mente tóxico
Flurazepam	Tóxico	Tóxico	Nocivo	Muito Tóxico	Muito Tóxico	Muito Tóxico
Lorazepam	Não tóxico	Não tóxico	Não tóxico	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Midazolam	**Muito tóxico**	**Muito tóxico**	**Muito tóxico**	**Extremamente tóxico**	**Extrema mente tóxico**	**Extrema mente tóxico**
Nitrazepam	Nocivo	Não tóxico	Não tóxico	Nocivo	Nocivo	Nocivo

O midazolam [11-12] é um medicamento indutor de sono de ação curta e indicado para pacientes adultos, pediátricos e neonatos para diversas aplicações de clínica médica. Ele é

considerado o fármaco mais tóxico para organismos marinhos, tanto em exposições agudas quanto crônicas, tais fatos evidenciam a importância de estudar a toxicidade de medicamentos em organismos aquáticos, pois, mesmo em baixas concentrações, pode afetar processos fisiológicos e comportamentais, sendo difícil a remoção dessas substâncias nos tratamentos de água [13].

É fundamental aprofundar a discussão sobre a toxicidade dos medicamentos para os organismos aquáticos, com base nos resultados apresentados no projeto de pesquisa sobre a avaliação dos impactos ambientais de medicamentos ansiolíticos. Outros medicamentos também podem contribuir significativamente para a toxicidade dos ecossistemas aquáticos, além dos mencionados anteriormente [13]. Modelos computacionais, como o ECOSAR, ajudam a prever a toxicidade dessas substâncias em diferentes níveis tróficos, orientando a mitigação de riscos ambientais [9]. Portanto, é fundamental estudar como estes compostos afetam os organismos aquáticos para preservar a biodiversidade e a qualidade dos recursos hídricos. Para minimizar os efeitos prejudiciais da contaminação por fármacos nos ecossistemas aquáticos e garantir a sustentabilidade ambiental a longo prazo, são necessários métodos de monitoramento, tratamento de água e descarte adequado dos resíduos farmacêuticos.

4. CONCLUSÃO

A exposição crônica e até mesmo aguda dos organismos, mostraram efeitos tóxicos e até extremamente tóxicos para esses organismos, danos causados pela exposição aos fármacos , comprovando a forte necessidade de monitorar as águas, adoção de medidas preventivas e de tratamento adequado das águas residuais, sendo necessário um tratamento específico para diminuição da carga desses fármacos. A utilização do softwares EPI Suite® v.4.11 e ECOSAR v1.11 [9] foram fundamentais para relacionar a estrutura-ecotoxicidade nos organismos, onde essas predições computacionais permitiram estimar os potenciais efeitos tóxicos nos 3 níveis tóxicos, contribuindo para a avaliação de tais riscos ambientais.

5. REFERÊNCIAS

1. PINTO, L.H. et al. Toxicidade ambiental de efluentes advindo de diferentes laboratórios de uma farmácia magistral. Rev. Ambient. Água, Taubaté, v. 11, n. 4, p. 819-832, 2016.
2. PEREIRA, C. D. S.; MARANHO, L. A; CORTEZ, F. S; PUSCEDDU, F. H; SANTOS, A. R; RIBEIRO, D. A; CESAR, A; GUIMARÃES, L. L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. Science of the Total Environment, 548-549: 148-154, 2016.

3. WANG J, HE B, YAN D, HU X. Implementing ecopharmacovigilance (EPV) from a pharmacy perspective: A focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs. Sci Total Environ. pii: S0048-9697(17)30467-9, 2017.
4. SABESP. Tratamento da água. Fases do Tratamento. Disponível em: https://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaoId=47.
5. JONES, O.A.H., Voulvoulis, N. & Lester, J. N. (2007). Ecotoxicity of pharmaceuticals. Comprehensive Analytical Chemistry. 50, 387-424. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166526X07500127?via%3Dihub.
6. BERTOLETTI, E. Toxicidade e Concentração de Agentes Tóxicos em Efluentes Industriais. Revista Ciência e Cultura, 43: 271-277, 1990.
7. SARDINHA, Luiza. Descoberta no ártico: fármacos e impactos ambientais. 2021. Postagem - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2021. Disponível em: https://descartuff.uff.br/2021/02/18/1813/.
8. PÔMPEO, M.; MOSCHINI, V. C.; CESAR, J. L. D. Aspectos da ecotoxicidade em ambientes aquáticos. 2022. Instituto de Biociências - IB/USP - Universidade de São Paulo – LabLimno – UNESP, São Paulo, 2022. Disponível em: http://ecologia.ib.usp.br/portal/ecotoxicidade/index_arquivos/0_all_book_ecotoxicidade.pdf.
9. USEPA - United States Environmental Protection Agency. EPI Suite® v.4.11. The Estimation Programs Interface. (2012). https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411.
10. CEC (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES). Technical guidance document in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances. Part II, environmental risk assessment. Luxembourg: Office for official publication of the European Communities, v. 1488, p. 94, 1996
11. EUROFARMA. Midazolam. Disponível.em:.https://cdn.eurofarma.com.br//wp-content/uploads/2016/09/Bula_Midazolam_Profissional.pdf.
12. GOODMAN & GILMAN. Manual de Farmacologia e Terapêutica. 10ª edição, 2003.
13. ALISTAIR, B. Os efeitos colaterais ambientais da medicação. 2004. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1299201/.