PREDIÇÃO DA (ECO)TOXICIDADE DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS ULTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM ORGANISMOS AQUÁTICOS

PREDICTION OF THE (ECO)TOXICITY OF ANTIDEPRESSANT DRUGS USED IN THE TREATMENT OF DEPRESSION AND ANXIETY IN AQUATIC ORGANISMS

Mateus Costa Leutz [1,2], Luciana Lopes Guimarães[1,2]

[1]Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
[2] Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília.
E-mail para contato: mateus.054@hotmail.com

RESUMO - A presença de fármacos em ecossistemas aquáticos pode ter efeitos significativos na fisiologia e no comportamento das espécies. Neste contexto, os modelos preditivos têm sido utilizados como uma ferramenta para investigar a presença de fármacos. O presente estudo teve como objetivo avaliar a ecotoxicidade de 10 fármacos antidepressivos através de modelos de predição de toxicidade utilizando o software ECOSAR v1.11. A (eco)toxicidade dos compostos foi avaliada em dois níveis tróficos: crustáceos e peixes. Os compostos foram então classificados de acordo com a diretiva europeia 96/67/CEE. Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram um potencial tóxico para todos os fármacos analisados, sendo alguns classificados como extremamente tóxicos.

Palavras-chave: Ecotoxicologia; Fármacos no ambiente; Antidepressivos; Depressão; ECOSAR.

ABSTRACT - The presence of pharmaceuticals in aquatic ecosystems can have significant effects on the physiology and behavior of species. In this context, predictive models have been used as a tool to investigate the presence of drugs. The present study aimed to evaluate the ecotoxicity of 10 antidepressant drugs through toxicity prediction models using the ECOSAR v1.11 software. The (eco)toxicity of the compounds was evaluated at two trophic levels: crustaceans and fish. The compounds were then classified according to the European directive 96/67/EEC. The results obtained in the present study demonstrated a toxic potential for all the drugs analyzed, with some being classified as extremely toxic.

Keywords: Ecotoxicology; Drugs in the environment; Antidepressants; Depression; ECOSAR.

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

1 INTRODUÇÃO

Há uma grande preocupação com os chamados "poluentes emergentes" como fármacos. Eles chegam ao meio ambiente a partir do descarte doméstico inadequado ou a partir das sobras geradas na produção de fármacos [1]. Alguns desses contaminantes (por exemplo, o antidepressivo fluoxetina), embora detectados no ambiente em baixas concentrações, demonstraram ser capazes de induzir efeitos em organismos não-alvo, mesmo após exposições de curto prazo [2].

O número de pessoas que sofrem de problemas de saúde mental está aumentando, com ansiedade e depressão agora sendo as condições psiquiátricas mais comumente diagnosticadas. Os medicamentos antidepressivos são uma das classes de medicamentos humanos mais comumente prescritas [3].

Após a administração, os fármacos podem ser parcialmente excretados, sendo eliminados do organismo, principalmente por meio da urina e das fezes [4]. Como resultado, os produtos farmacêuticos têm sido amplamente detectados em diferentes sistemas de água. [5, 4].

Organismos expostos a produtos farmacêuticos podem acumulá-los em seus órgãos [6]. e, consequentemente, os compostos podem entrar na cadeia alimentar [7]. Vários estudos relataram efeitos de antidepressivo em funções fisiológicas de organismos aquáticos, levando a alterações em vários parâmetros.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a ecotoxicidade de 10 fármacos antidepressivos e os seus respectivos metabólitos, através de modelos de predição de toxicidade de dois níveis tróficos: crustáceos (*Daphnia spp*) e peixes utilizando de softwares presentes na plataforma EPI Suite® v.4.11 [8].

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As relações estrutura-ecotoxicidade dos fármacos foram exploradas através do software ECOSAR v1.11 presente na plataforma EPI Suite® v.4.11 [9]. Classificados de acordo com a Diretiva europeia 93/67/CEE para avaliação de acordo com os resultados de toxicidade, se encontra na tabela 1.

Tabela 1. Determinação de toxicidade para efeitos de substâncias lançadas no ambiente aquático.

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}

Os fármacos analisados no presente estudo foram: Fluoxetina, Amitriptilina, Sertralina, Nortriptilina, Escitalopram, Bupropiona, Venlafaxina, Mirtazapina, Duloxetina e Trazodona.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos de ECOSAR obtidos para os fármacos selecionados e a classificação dos fármacos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE estão mostrados nas figuras 1 e 2.

Figura 1: Resultados das análises em ECOSAR (toxicidade aguda) para os fármacos. DA: Daphnia; PE: Peixe

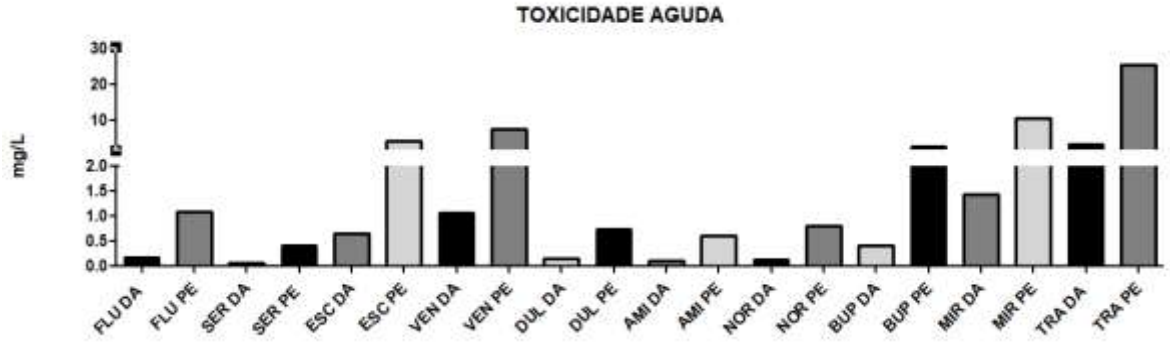
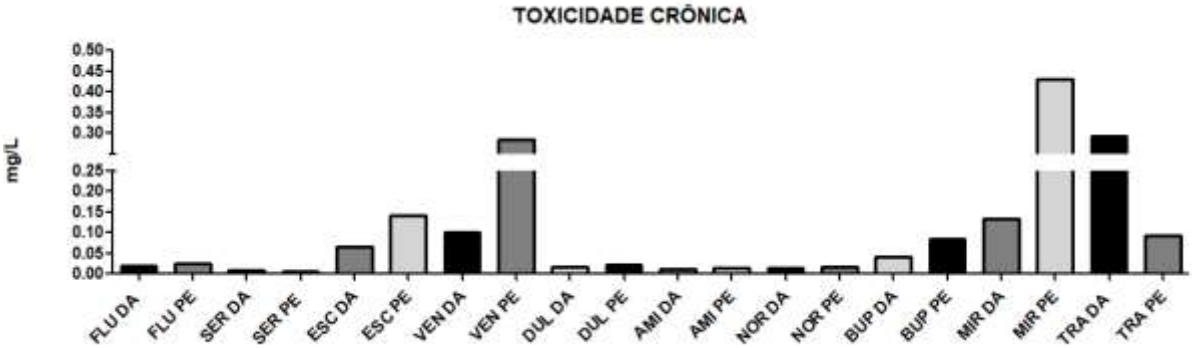


Figura 2: Resultados das análises em ECOSAR (toxicidade crônica) para os fármacos. DA: Daphnia; PE: Peixe



Os resultados obtidos indicam uma variação na toxicidade dos fármacos estudados nos organismos aquáticos, conforme as análises realizadas através do modelo ECOSAR. A análise de toxicidade aguda revelou que a maioria dos fármacos estudados apresentou classificações de "Muito Tóxico". Indicando alta toxicidade e risco potencial para a vida aquática. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que já apontaram a toxicidade elevada desses compostos, especialmente em ambientes de água doce [11, 12].

A elevada toxicidade observada pode ser atribuída à alta afinidade desses compostos por sistemas biológicos aquáticos, onde aminas alifáticas e outros grupos funcionais presentes nesses fármacos são conhecidos por interagir com membranas celulares de organismos aquáticos, levando à disfunção celular e morte [13].

A toxicidade crônica também reforça a preocupação com a exposição prolongada, onde a maioria dos compostos mostraram-se "Extremamente Tóxicos". Podendo levar a efeitos subletais, como alterações comportamentais, reprodutivas e de desenvolvimento nos organismos expostos. Comprometendo a biodiversidade e o funcionamento dos ecossistemas aquáticos [14].

Tais efeitos crônicos são frequentemente subestimados, mas podem ter consequências ecológicas graves, comprometendo a biodiversidade e o funcionamento dos ecossistemas aquáticos. A presença contínua de fármacos em ambientes aquáticos pode levar a uma bioacumulação nos níveis tróficos superiores, afetando não apenas os organismos aquáticos, mas também os seres humanos que dependem desses recursos para alimentação e água potável

4 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram um potencial tóxico para todos os fármacos analisados, sendo alguns classificados como extremamente tóxico de acordo com a Diretiva 93/67/CEE (CEC, 1996).

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. SEHONOVA, P. et al. Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: a review. Science of the Total Environment, v. 631, p. 789-794, 2018.
3. GOULD, S. L. et al. The potential for adverse effects in fish exposed to antidepressants in the aquatic environment. Environmental Science & Technology, v. 55, n. 24, p. 16299-16312, 2021.

4. WILKINSON, John et al. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. Environmental Pollution, v. 231, p. 954-970, 2017.
5. BACHOUR et al. Behavioral effects of citalopram, tramadol, and binary mixture in zebrafish (Danio rerio) larvae. Chemosphere, 238 (2020), Article 124587.
6. BOSTRÖM, M.. et al. Bioaccumulation and trophodynamics of the antidepressants sertraline and fluoxetine in laboratory-constructed, 3-level aquatic food chains. Environmental Toxicology and Chemistry, v. 36, n. 4, p. 1029-1037, 2017.
7. MA et al. Occurrence and source analysis of selected antidepressants and their metabolites in municipal wastewater and receiving surface water. Environ. Sci. Process Impacts, 20 (2018), pp. 1020-1029.
8. MARZABAL, A. L. de F. .; ROVERI, V.; FREITAS, M. S. de .; TOMA, W.; GUIMARÃES, L. L. . Antiretroviral drugs: predicted environmental concentration and ecological risk Assessment in Sewage Treatment Plants in Cubatão, São Paulo, Brazil Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e52111427595, 2022.
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. WRIGHT, J. J., et al. (2015). Ecological Impacts of Pharmaceuticals in Aquatic Ecosystems: A Review of the Available Evidence. Critical Reviews in Environmental Science and Technology, 45(6), 609-641.
12. SANTOS, L. H. M. L. M., et al. (2019). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. Journal of Hazardous Materials, 282, 118-125.
13. FENT, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatic Toxicology, 76(2), 122-159.
14. SCULTZ, M. M., et al. (2011). Antidepressant Pharmaceuticals in Two U.S. Effluent-Impacted Streams: Occurrence and Fate in Water and Sediment, and Selective Uptake in Fish Neural Tissue. Environmental Science & Technology, 44(6), 1918-1925.