

Priorização dos dez medicamentos genéricos mais vendidos no Brasil em 2023, com base em critérios de Persistência-Mobilidade-Toxicidade (abordagem PMT)

Gilmar Aparecido dos Santos, Luciana Lopes Guimarães, Vinicius Roveri

¹Programa de Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Santos-SP, Brasil.

² Programa de Ecologia e Auditoria Ambiental da Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Santos-SP, Brasil.

E-mail: gil-santos@bol.com.br

Resumo: Este estudo visou priorizar os dez medicamentos genéricos mais consumidos no Brasil em 2023 e que podem causar impactos nos ecossistemas aquáticos. Para isso, todos os compostos foram submetidos a previsões *in silico* por meio da ferramenta computacional de código aberto EPI suite, onde se obteve as informações sobre a persistência, a mobilidade e a toxicidade destes fármacos (abordagem PMT). O fármaco Simeticone (Luftal), foi excluído da listagem, porque não foi possível obter as informações PMT através do EPI Suite. A Sildenafil (Viagra), foi o fármaco mais prioritário para ser gerenciado nos ecossistemas aquáticos brasileiros, devido a sua propriedade PMT, seguido pelo Losartan (1º mais vendido), Atenolol, Tadalafila, Sinvastatina, Enalapril, Nimesulida, Dipirona e por último a Sinvastatina. Medidas para controlar o descarte generalizado destes fármacos nos ecossistemas aquáticos brasileiros, são altamente recomendadas.

Palavras-chave: Medicamentos genéricos, Persistência; Mobilidade; Toxicidade; Priorização.

Prioritization of the ten best-selling generic drugs in Brazil in 2023, based on Persistence-Mobility-Toxicity criteria (PMT approach)

Abstract: The aim of this study was to prioritize the ten most commonly consumed generic drugs in Brazil in 2023 that may have an impact on aquatic ecosystems. To this end, all compounds were subjected to *in silico* predictions using the open-source computational tool EPI Suite, which provided information on the persistence, mobility and toxicity of these drugs (PMT approach). The drug simethicone (Luftal) was excluded from the list because it was not possible to obtain PMT information using EPI Suite. Sildenafil (Viagra) was the highest priority drug to be managed in Brazilian aquatic ecosystems due to its PMT property, followed by losartan (1st best-selling drug), atenolol, tadalafil, simvastatin, enalapril, nimesulide, dipyron and finally simvastatin. Measures to control the widespread disposal of these drugs in Brazilian aquatic ecosystems are strongly recommended.

Keywords: Generic drugs; Persistence; Mobility; Toxicity; Prioritization.

Introdução

Os medicamentos genéricos são produtos farmacêuticos que contêm os mesmos princípios ativos, na mesma dose e forma farmacêutica, e são equivalentes terapêuticos aos medicamentos de referência. A principal característica dos genéricos é a ausência de

marca, sendo identificados pelo nome do princípio ativo [1]. No entanto, o crescente consumo brasileiro destes medicamentos, além também, do seu consequente descarte em recursos hídricos por todos o país, tem gerado grandes preocupações ambientais [2,3]. Ao contrário dos poluentes convencionais, os fármacos são biologicamente ativos, e podem causar severas alterações em organismos aquáticos [3,4]

Objetivos

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi criar uma priorização dos dez medicamentos genéricos mais vendidos no Brasil, com base em critérios de persistência, mobilidade e toxicidade (abordagem PMT).

Material e Métodos

Dez medicamentos genéricos foram selecionados considerando o consumo no ano de 2023, no Brasil [1]. Com base no estudo anterior de Roveri e Guimarães [2], todos os compostos foram submetidos a previsões *in silico* por meio da ferramenta computacional de código aberto EPI suíte [9]. Para verificar os critérios de persistência, os valores da eficiência de remoção dos antimicrobianos em Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) foram estimados por meio do modelo "Remoção Total em STP (*Sewage Treatment Plant*)" [9]. Para verificar o potencial de mobilidade, o coeficiente de adsorção orgânica do solo (Log KOC) foi estimado pelo modelo KOCWIN [5]. Os dados de toxicidade crônica (Chv) foram obtidos a partir de parâmetros toxicológicos de longo prazo [9]. O modelo ECOSAR foi usado para determinar os valores de Chv dos compostos antimicrobianos [9]. A classificação final para PMT foi subsequentemente determinada pela adição das classificações atribuídas aos três critérios e em caso de mesma classificação, a priorização foi estabelecida pelo critério de maior mobilidade do antimicrobiano elencado. Para mais detalhes, consulte a Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de Persistência (P), Mobilidade (M) e Toxicidade (T).

Critério	Persistência (P)	Mobilidade (M)	Toxicidade (T)
	STP	Log Koc	ChV
1	≥80	<1 (muito móvel ++)	>100
2	≥60	≥1 ((muito móvel +)	≤100
3	≥40	≥2 (muito móvel)	≤10
4	≥20	≥3 (móvel)	≤1
5	<20	≥4.0 (imóvel)	≤0.1

Resultados

A Tabela 2 apresenta os resultados da priorização PMT de nove medicamentos mais vendidos no Brasil. A fármaco Simeticone (conhecido pelo nome comercial Luftal, um fármaco que atua no estômago e no intestino), foi excluído da listagem, porque não foi possível obter as informações PMT através do EPI Suite. A Sildenafil (6º medicamento mais vendido), comercializada sob a marca Viagra, foi o fármaco mais prioritário para ser gerenciado nos ecossistemas devido a sua propriedade PMT, seguido pelo Losartan (usado no tratamento de hipertensão arterial; 1º mais vendido), Atenolol, (usado para doenças cardiovasculares; 3º mais vendido), Tadalafila (usado para o tratamento da disfunção erétil; 4º mais vendido), Sinvastatina (reduz os níveis de colesterol LDL e triglicerídeos; 5º mais vendido), Enalapril (utilizado no tratamento da hipertensão; 6º mais vendido), Nimesulida (fármaco anti-inflamatório não esteroide; 7º mais vendido), Dipirona (analgésico; 8º mais vendido) e por último Sinvastatina (diminui a produção de colesterol pelo fígado; 9º mais vendido).

Tabela 2. Priorização dos medicamentos genéricos pelos critérios de persistência (P), Mobilidade (M) e Toxicidade (T).

Antimicrobiano	P		M		T			Classificação final		
	STP	Nível 1	Log Koc	Nível 2	ChV			Nível 3	Soma dos 3 níveis	Ranking Final de prioridade
					Alga	Dafinia	Peixe			
Losartana	30,52	4	5,148	5	1,641	0,555	0,294	4	13	2º
Dipirona Sódica	1,85	5	1,053	2	38,574	3000,000	291,802	2	9	8º
Hidroclorotiazida	1,85	5	1,078	2	497,600	497,300	1453,000	1	8	9º
Nimesulida	3,41	5	2,746	3	20,596	9,566	16,007	3	11	7º
Enalapril	1,85	5	2,542	3	11,873	3,997	18,300	3	11	6º
Sildenafil	4,05	5	3,359	4	1,436	0,487	2,179	4	13	1º
Atenolol	1,85	5	1,825	2	38,036	6,746	130,871	3	12	3º
Tadalafila	1,95	5	3,693	4	6,162	16,603	0,367	3	12	4º
Sinvastatina	65,05	2	4,039	5	0,209	0,308	0,029	5	12	5º

Discussão

Os medicamentos genéricos são uma opção segura, eficaz e economicamente acessível para os pacientes, contribuindo para a ampliação do acesso aos tratamentos médicos [1]. No entanto, o uso contínuo e crescente destes fármacos resulta não apenas em consequências socioeconômicas e de saúde pública incalculáveis, mas também em

preocupações ambientais, uma vez que são considerados poluentes emergentes [2,3]. Após o consumo, esses fármacos são rapidamente metabolizados pelo fígado, sendo uma importante fração excretada pela urina e/ou fezes [2,3].

Uma vez excretados, a frequência e os níveis com que estes fármacos são detectados nos ecossistemas aquáticos, dependem principalmente da sazonalidade e da infraestrutura das estações de tratamento de águas residuais (ETAR) (normalmente, ineficientes para eliminação de poluentes emergentes) [2,3].

Neste contexto, os resultados mostraram que todos os 9 fármacos possuem uma baixa remoção em ETARs do tipo Lodo Ativado (Tabela 1). Além disso, a grande maioria foi classificada como persistente, além de móvel ou muito móvel. Portanto, esses fármacos mais comercializados no Brasil têm grande propensão a serem facilmente transportados no meio aquoso, podendo inclusive surgir em nossas fontes de água potável [2,3].

Com relação à toxicidade, foi o parâmetro que apresentou menos preocupação em relação aos parâmetros persistência e mobilidade.

Conclusões

O estudo de priorização de nove medicamentos genéricos mais consumidos no Brasil revelou que o A Sildenafil (Viagra), foi o fármaco mais prioritário para ser gerenciado nos ecossistemas aquáticos brasileiros devido a sua propriedade PMT, seguido pelo Losartan, Atenolol, Tadalafila, Sinvastatina, Enalapril, Nimesulida, Dipirona e por último a Sinvastatina. Além disso, a persistência e mobilidade foram os parâmetros mais importantes desta combinação PMT. Conseqüentemente, tanto a persistência quanto a mobilidade podem aumentar a exposição química e, portanto, potencialmente o risco à saúde humana e aos ecossistemas aquáticos. Medidas para controlar o descarte generalizado destes fármacos nos ecossistemas aquáticos, são altamente recomendadas.

Referências

1. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/15/02/2024/brasil-losartana-dipirona-sildenafil-e-tadalafila-nas-lista-dos-genericos-mais-vendidos-em-2023> acesso em 20/08/24.
2. Roveri V, Guimarães LL. In silico prediction of persistent, mobile, and toxic pharmaceuticals (PMT): A case study in São Paulo Metropolitan Region, Brazil. *Comput Toxicol.* 2023; 25:100254.

3. Roveri V, Lopes Guimarães L, Correia AT. Prioritizing pharmaceutically active compounds (PhACs) based on occurrence-persistency-mobility-toxicity (OPMT) criteria: an application to the Brazilian scenario. SAR QSAR Environ Res. 2023;34(12):1023-39. doi: 10.1080/1062936X.2023.2287516.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados [Internet]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZDkxZTFhN2ItODE4MC00ZGQxLThhYTktNDkwZmI4NTZjYjgzIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDglZjVIZGQ4MSJ9&pageName=ReportSection4727081e4b30dc30a1b6>
5. National Institutes of Health (NIH). PubChem database [Internet]. 2023. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
6. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Ecological Structure-Activity Relationship Model (ECOSAR) Class Program [Internet]. MS-Windows Version 2.0. 2017. Disponível em: <https://www.epa.gov/tsca732screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosarcpredictive-model>