ISSN:2594-6153

Avaliação *in silico* da ecotoxicidade do Butil-hidroxitolueno (BHT) em organismos aquáticos

Felipe Farias de Andrade Lima, Paloma Kachel Gusso Choueri, Vinicius Roveri, Luciana Lopes Guimarães

Universidade Santa Cecilia (UNISANTA), Santos-SP, Brasil

E-mail: felipe20.08@hotmail.com

Resumo: O presente estudo avaliou, por meio de ferramentas *in silico*, o potencial ecotoxicológico do butil-hidroxitolueno (BHT) em organismos aquáticos. Foram utilizados modelos de predição presentes na plataforma EPI *Suite* v4.11 para estimar toxicidade aguda e crônica, bioacumulação, bioconcentração, mobilidade e remoção em estações de tratamento. Os resultados indicaram elevada lipofilicidade, potencial de bioacumulação e baixa mobilidade, além de toxicidade muito alta a extremamente alta para peixes, *Daphnia* e algas. A principal limitação está relacionada ao caráter preditivo dos modelos, que não substituem ensaios experimentais. Conclui-se que o BHT apresenta potencial ecotoxicológico e merece investigação experimental complementar.
Palavras-chave: Butil-hidroxitolueno; *in silico*; Ecotoxicologia; BHT; Base galênica.

In silico Assessment of the Ecotoxicity of Butylated Hydroxytoluene (BHT) in Aquatic Organisms

Abstract: This study evaluated the ecotoxicological potential of butylated hydroxytoluene (BHT) in aquatic organisms using *in silico* tools present in EPI *Suite* v4.11 platform to estimate acute and chronic toxicity, bioaccumulation, bioconcentration, mobility, and removal in wastewater treatment plants. The results indicated high lipophilicity, bioaccumulation potential, and low mobility, as well as very high to extremely high toxicity to fish, *Daphnia*, and algae. The main limitation is the predictive nature of the models, which do not replace experimental assays. It is concluded that BHT presents ecotoxicological potential and warrants further experimental investigation.
Keywords: Butylated hydroxytoluene; *in silico*; Ecotoxicology; BHT; Galenic base.

Introdução

Os produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PPCPs), incluindo pomadas e cremes, são considerados contaminantes emergentes devido à sua persistência ambiental e aos efeitos biológicos adversos mesmo em concentrações traço [1] . Sua presença nos corpos hídricos está relacionada entre outros fatores, à remoção incompleta de moléculas complexas pelas Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs), que podem alcançar o ambiente por excreção humana e processos de uso e lavagem [2,3]. Nas formulações galênicas, antioxidantes são empregados para proteger os produtos contra a oxidação [4 - 6]. Entre os antioxidantes sintéticos destaca-se o butil-hidroxitolueno (BHT), utilizado

pela disponibilidade e baixo custo [7]. Estudos experimentais indicam que a exposição ao BHT pode produzir efeitos sobre organismos aquáticos, incluindo alterações comportamentais e do desenvolvimento em animais vertebrados e dos animais invertebrados [8-10].

As avaliações *in sílico* permitem estimar as características e possíveis efeitos toxicológicos antes de ensaios laboratoriais, contribuindo para a triagem de substâncias, redução de custos e diminuição de experimentos desnecessários [11,12].

Objetivos

O presente estudo teve como objetivo avaliar a predição de toxicidade aguda e crônica do BHT em organismos aquáticos, através de análises *in silico* utilizando o software ECOSAR contido na plataforma EPI *Suite*.

Material e Métodos

Para a avaliação da toxicidade *in silico* do BHT foi empregado o software ECOSAR v1.11, que estima relações estrutura-ecotoxicidade. As análises incluíram a predição de toxicidade aguda e toxicidade crônica [13]. Adicionalmente, foram avaliados parâmetros ambientais, como potencial de bioconcentração, bioacumulação, mobilidade no meio aquático e remoção em Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) por meio de lodo ativado [14]. A classificação dos níveis de toxicidade seguiu os critérios da Diretiva Europeia 93/67/CEE [15] (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos níveis de toxicidade dos compostos e sua relação com o meio aquático [15].

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

Legenda: Concentração Letal Média (CL_{50}); Concentração Efetiva Média (CE_{50}). Fonte: EC [15].

Resultados

As características de bioacumulação, bioconcentração, mobilidade e remoção, por ETEs de lodo ativado, do composto analisado estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Fármaco analisado e os resultados obtidos pelo Epi Suite v.4.11

Produto	Log KOW	Log BCF	Log BAF	Log KOC	STP Removal %
Butil-hidroxitolueno	5,10*	2,810	2,914	4,169*	80,64

Legenda: Log KOW (Lipofilicidade); Log BCF e Log BAF (Bioconcentração/Bioacumulação); Log KOC (Mobilidade) e STP Removal (Remoção em ETEs por lodo ativado). O asterisco (*) representa potencial para Bioacumulação e para baixa Mobilidade.

Os dados para análise dos fármacos e suas respectivas classes ECOSAR com relação a toxicidade aguda (CL_{50}) e crônica (ChV) em peixes estão expressos na tabela 3.

Tabela 3. Análise de toxicidade (aguda/crônica) do BHT em organismos aquáticos.

Organismos	ECOSAR (mg.L^{-1})	Classificação
Peixes CL_{50}/ChV	0,191/0,030	Muito tóxico/Extremamente tóxico
Daphnia CL_{50}/ChV	0,221/0,042	Muito tóxico/Extremamente tóxico
Alga verde CL_{50}/ChV	0,758/0,343	Muito tóxico/Muito tóxico

Legenda: critérios de classificação estabelecidos na diretiva europeia 93/67/CCE [15].

O BHT apresentou elevado potencial de toxicidade, com maior intensidade nas predições para peixes e *Daphnia*. Os parâmetros também indicaram potencial de bioacumulação e baixa mobilidade.

Discussão

Os resultados obtidos indicam que o BHT apresenta características físico-químicas compatíveis com potencial de permanência e acumulação em determinados compartimentos ambientais. O Log Kow de 5,10 demonstra elevada lipofilicidade, enquanto o Log Koc de 4,169 indica forte tendência de associação com matéria orgânica e partículas. Esse comportamento pode favorecer a transferência do composto da coluna d'água para sedimentos e outros compartimentos ambientais.

Outro resultado relevante refere-se ao comportamento do BHT em sistemas de tratamento de águas residuais. O EPI *Suite* estima que a remoção total de 80,64%. Uma elevada porcentagem de remoção da fase aquosa não significa necessariamente destruição ou mineralização do contaminante. O composto pode permanecer associado ao lodo, o que é coerente com sua elevada afinidade pela matéria orgânica.

A avaliação ecotoxicológica demonstrou potencial de toxicidade do BHT para diferentes grupos de organismos aquáticos. Os valores agudos foram de 0,191 mg·L^{-1} para peixes, 0,221 mg·L^{-1} para *Daphnia* e 0,758 mg·L^{-1} para algas verdes. Os valores crônicos foram ainda menores: 0,030 mg·L^{-1} para peixes, 0,042 mg·L^{-1} para *Daphnia* e 0,343 mg·L^{-1} para algas verdes.

A redução dos valores entre os parâmetros agudos e crônicos sugere maior potencial de efeito durante exposições prolongadas. Entre os organismos avaliados, os peixes apresentaram o menor valor de ChV, seguidos por *Daphnia* e algas verdes. Dessa forma, dentro das condições e limitações do modelo utilizado, os peixes foram o grupo que apresentou maior sensibilidade à exposição crônica ao BHT.

É importante destacar que o ECOSAR utiliza relações estrutura-atividade para estimar a toxicidade dos compostos. Assim, seus resultados são úteis principalmente para triagem e identificação de substâncias que apresentam potencial de risco, mas não substituem estudos experimentais. Essa consideração é especialmente importante para o BHT, cuja baixa solubilidade pode interferir na interpretação de alguns parâmetros previstos.

De maneira geral, a combinação dos resultados de lipofilicidade, sorção, potencial de bioacumulação e toxicidade predita indica que o BHT merece atenção como substância de potencial interesse ecotoxicológico. Entretanto, por se tratar de uma avaliação *in silico*, os resultados devem ser considerados como uma estimativa inicial de risco e, quando possível, complementados por dados experimentais de toxicidade e comportamento ambiental. Assim, os resultados sugerem que o BHT pode apresentar relevância ambiental devido à sua capacidade de se associar à matéria orgânica, apresentar potencial de bioacumulação e produzir efeitos em baixas concentrações segundo as predições do ECOSAR. A maior sensibilidade observada nos parâmetros crônicos reforça a importância de considerar exposições prolongadas na avaliação do potencial ecotoxicológico da substância.

Conclusões

O EPI *Suite* e o ECOSAR indicam que o BHT apresenta elevada lipofilicidade, associação à matéria orgânica e potencial de bioconcentração a bioacumulação, além de toxicidade muito alta e extremamente alta para os organismos avaliados. Embora os resultados sejam preditivos e devam ser complementados por ensaios experimentais, os dados indicam potencial ecotoxicológico do BHT e justificam sua investigação quanto aos efeitos de exposições prolongadas. Assim, a avaliação *in silico* constitui uma etapa inicial de triagem, útil para direcionar estudos experimentais futuros sobre toxicidade e bioacumulação.

Referências

[1] MONTAGNER, C. C. et al. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. Química Nova. 2017; (40): 1094-1110.

[2] DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? Environmental Health Perspectives. 1999; (107): 907-938.

[3] RICHARDSON, S. D.; TERNES, T. A. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. Analytical Chemistry. 2018; (90): 398-428.

[4] AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. Aulton: delineamento de formas farmacêuticas. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

[5] LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na farmácia industrial. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2010.

[6] THOMPSON, J. E. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

[7] KIM, J.-M., et al. Method validation and measurement uncertainty for the simultaneous determination of synthetic phenolic antioxidants in edible oils commonly consumed in Korea. Food Chemistry. 2016; 213: 19–25.

[8] LIANG X, et al. Butylated hydroxytoluene induces hyperactivity and alters dopamine-related gene expression in larval zebrafish (Danio rerio). Environ Pollut. 2020; (257):113624.

[9] NOH W, et al. Developmental and toxicological effects of butylated hydroxytoluene metabolites on zebrafish larvae. Sci Rep. 2025; 15 (1):7911,

[10] CHENG H, et al. Butylated hydroxytoluene (BHT) induces zebrafish spinal cord defects and scoliosis by inhibiting the hedgehog pathway. Sci Rep. 2025; 15 (1):28858.

[11] RAIES A.B., BAJIC V.B. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci. 2016; 6 (2):147-172.

[12] LANG A., VOLKAMER A., BEHM L., RÖBLITZ S., EHRIG R., SCHNEIDER M., GERIS L., WICHARD J., BUTTGEREIT F. *In silico* methods - Computational alternatives to animal testing. ALTEX. 2018; 35(1):124-126.

[13] REUSCHENBACH P, SILVANI M, DAMMANN M, WARNECKE D, KNACKER T. Predicting the toxicity of chemicals to aquatic organisms: A review of the current state of the art. Chemosphere. 2018; 71(8):1475-88.

[14] ARNOT J.A, GOBAS F.A.P.C. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. Environ Rev. 2006; 14(4):257-97.

[15] EUROPEAN COMMISSION (EC). Commission Directive 93/67/EEC of 22 July 1993 laying down the principles for the assessment of the effects of certain substances on the environment. Official Journal of the European Communities, 22;L227:1–5, 1993.