ISSN: 2594-6153

Avaliação dos Impactos Ambientais de Fármacos: Predição da Toxicidade de Fármacos para Organismos Aquáticos

Renato Sakai Cid, Maisa da Cruz Figueira, Luciana Lopes Guimarães

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

E-mail: renatosakai@hotmail.com

Resumo: Fármacos e produtos de uso pessoal chegam ao meio ambiente a partir do descarte doméstico ou das sobras geradas na sua produção. Em concentrações da ordem de microgramas por litro (concentrações não efetivas em curto prazo em termos de resposta biológica em seres humanos), podem causar grandes impactos no meio ambiente pela exposição crônica, interferindo na fisiologia, no metabolismo e no comportamento das espécies. Este trabalho tem como objetivo realizar estudos de estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) de 37 compostos (fármacos e drogas ilícitas) e estimar a ocorrência dos metabólitos humanos de 8 compostos aos quais foram detectados em águas superficiais previamente coletadas na área de influência do emissário submarino de Santos.

Palavras-chave: Farmacocinética; Ecotoxicologia; Estrutura-ecotoxicidade.

Environmental Impact Assessment of Drugs: Prediction of Drug Toxicity to Aquatic Organisms

Abstract: Drugs and personal care products that reach the environment from domestic waste or the waste generated in their production are of growing concern. At concentrations in the order of micrograms per liter (short-term ineffective concentrations in terms of biological response in humans), they can cause major impacts on the environment by chronic exposure, interfering with species physiology, metabolism and behavior. This work aims to conduct structure-ecotoxicity (ECOSAR) studies of 37 compounds (drugs and illicit drugs) and to estimate the occurrence of human metabolites of 8 compounds that were detected in surface waters previously collected in the area of influence of the submarine outfall of Santos.

Keywords: Pharmacokinetics; Ecotoxicology; Structure-ecotoxicity.

Introdução

Há uma grande preocupação com os chamados "poluentes emergentes" como fármacos e produtos de uso pessoal. Eles chegam ao meio ambiente a partir do descarte doméstico inadequado ou a partir das sobras geradas na produção de fármacos. Em baixas concentrações da ordem de microgramas por litro ou inferiores, e consideradas concentrações não efetivas a curto prazo em termos de resposta biológica para seres humanos, podem causar grandes danos ao meio ambiente pela exposição crônica, conforme Pinto et al., 2016 [1]. Segundo Pereira et al., 2016 [2] e Wang et al., 2017 [3], a presença destes produtos em águas superficiais, tem sido mencionada mundialmente em vários compartimentos ambientais,

ISSN: 2594-6153

incluindo águas residuais, águas superficiais, águas subterrâneas, sedimentos, solo, até mesmo água da torneira e organismos.

Investigações sobre a contaminação de diferentes ambientes aquáticos por fármacos residuais demonstram que esses contaminantes estão presentes em faixas de concentrações baixas na ordem de µg/L e ng/L, segundo Bila e Dezotti, 2003 [4]. Levando em consideração de que, a maioria dos fármacos foram elaborados para exercer ação sobre a fisiologia de mamíferos, conhece-se muito pouco dos efeitos produzidos por esses compostos (e seus respectivos metabólitos ativos) em outros tipos de organismos quando liberados no ambiente, especialmente aquático considerando o lançamento de esgotos. Conforme Jone et al., 2007 [5], a presença desses vários compostos expostos ao ambiente implica também em múltiplas vias de ação, podendo interferir significativamente na fisiologia, no metabolismo e no comportamento das espécies.

Objetivos

O presente estudo tem como principal objetivo realizar estudos de estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) de 37 compostos (fármacos e drogas ilícitas), dentre estes, estimar a ocorrência e toxicidade dos metabólitos humanos de 8 compostos aos quais foram detectados em águas superficiais previamente coletadas na área de influência do emissário submarino de Santos.

Material e Métodos

As características físico-químicas dos 37 compostos e a probabilidade de bioconcentração em organismos aquáticos foram estudadas e levantadas a partir de dados na literatura. Na ausência de dados experimentais, estas características foram estimadas através da utilização de softwares presentes na plataforma EPI Suite® v.4.11. As relações estrutura-ecotoxicidade em diferentes organismos aquáticos foram exploradas através do emprego do software ECOSAR v1.11, presente na plataforma EPI Suite® v.4.11

Estudos da farmacocinética de 8 compostos que foram detectados em águas superficiais na área de influência do Emissário Submarino foram levantadas a partir de dados na literatura. Para os estudos de farmacocinética, foram consultadas bases de dados de artigos científicos como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, assim como livros de farmacologia.

.

Resultados

Através da plataforma EPI Suite® v.4.1121, de forma sistemática, foram analisados os valores de bioconcentração (BCF) dos fármacos em estudo e de acordo com a polaridade destes, foi observado a facilidade em atravessar membranas e a possível toxicidade para os

sistemas biológicos. Os 37 fármacos selecionados no presente estudo foram: Acetominofeno (Paracetamol), Atenolol, Atorvastatina, Benzoylecgonin,, Bromazepam, Cafeína, Carbamazepina, Ciproterona, Citalopram, Clonazepam, Clopidogrel, Clorfeniramina, Cloratalidona, Cocaina, Diazepam, Diclofenaco, Drospirenone, Enalapril, Haloperidol, Ibuprofeno, Loratadina, Losartan, Midazolam, Orfenadrina, Paroxetina, Propranolol, Ranitidina, Risperidona, Rosuvastatina, Sildenafila, Simvastatina, Tadalafila, Valsartana, δ9-trans-Tetrahydrocannabinol, Etinilestradiol, Fluoxetina, Triclosan.

Através da análise da toxicidade estimada dos compostos pode-se observar o nível de toxicidade destas substâncias no ecossistema aquático, classificando-as em não-tóxico (4 compostos), nocivo (10 compostos), tóxico (8 compostos), muito tóxico (13 compostos) e extremamente tóxico (2 compostos), como mostra a diretiva europeia 96/67/CEE. Foi determinado o fator de bioconcetração e as relações de estrutura-ecotoxicidade dos metabólitos dos 8 fármacos com compostos presentes nos postos de amostra próximo ao Emissário Submarino (tabela 1), em Santos, em modelos de dafinídeos.

Tabela 1. Metabólitos provenientes do consumo humano dos fármacos encontrados em amostras de águas superficiais coletadas na área de influência do emissário submarino de Santos de acordo com o estudo de PEREIRA et al. [2]

Compostos	Metabólitos e % excretada	Log Kow dos metabólitos (respectivamente)	Log BCF dos metabólitos	ECOSAR metabólitos LC_{50} – Daphnid (mg/L)
Acetaminofeno (Paracetamol) apx 5% excretado inalterado	1. Acetaminophen glucuronide (52-57%) 2. Acetaminophen sulfate (30-44%) 3. N-Acetylimidoquinone (NAPQI) (5-10%)	1. -1.23 2. -1.87 3. 0.45	1. 0.500 2. 0.500 3. 0.500	1. Amides: 9.67e+005 (967.000) 2. Amides: 2.63e+005 (263.000) 3. Vinyl/Ally Ketones: 2470.421 Amides:1276.946
Atenolol apx 50% excretado inalterado	1. 1-[4-(C-Carbamoilhidroximetil) fenoxi]-3-isopropilaminopropan-2-ol (46-62%)	1. 0.16	1. 0.500	1. Amides: 6261.0 Aliphatic amines: 103.2
Cafeína apx 3% excretado inalterado	1. Paraxanthine (70-80%) - 1-metilxantina - ácido 1-metilúrico - 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo - ácido 1,7-dimetilúrico	1. -0.22 2. -0.78 3. -0.04	1. 0.500 2. 0.500 3. 0.500	1. Imidazoles: 17.796 Carbonyl Ureas: 1517.224 2. Imidazoles: 13.291 Carbonyl Ureas: 699.382 3. Imidazoles: 17.796 Carbonyl Ureas: 1517.224

	2. 3. 4.	theobromine (7 a 8%) theophylline (7 a 8%) 1,3,7-trimethyluric acid (15%)	4.	-0.37	4.	0.500	4.	Substituted Ureas: 12719.090 Carbonyl Ureas: 4875.300
Cocaína		Benzoylecgonine (6 a 14%)		-1.32		0.500	1.	Aliphatic amines: 6805.164 Esters: 99206.875
Diclofenaco	1. 2. 3. 4. 5. 6.	3'-hydroxydiclofenac (2%) 4',5-dihydroxydiclofenac (9.4%) 4'-hydroxydiclofenac (16%) 5-hydroxy diclofenac benzoquinone (Ind.) 5-hydroxydiclofenac (6.1%) diclofenac acyl glucuronide (Ind.)	1. 2. 3. 4. 5. 6.	3.18 2.35 3.70 (Ind.) 3.94 (Ind.)	1. 2. 3. 4. 5. 6.	0.500 0.500 0.500 (Ind.) 0.500 (Ind.)	1. 2. 3. 4. 5. 6.	Phenols: 34.803 Phenols: 737.118 Phenols: 34.803 (Ind.) Phenols: 34.803 (Ind.)
Ibuprofen **apx 31% excretado inalterado**	1. 2.	carboxyibuprofen (43%) 2-hydroxyibuprofen (26%)	1. 2.	1.97 2.29	1. 2.	0.500 0.500	1. 2.	Neutral organics: 1169.823 Neutral organics: 583.838
Losartan **apx 45% excretado inalterado**		E-3174 (Carboxylosartan) (55%)		4.81		0.500		Imidazoles: 4.699
Valsartan **apx 81% excretado inalterado**		valeril-4-hidroxi (9%)		(Ind.)		(Ind.)		(Ind.)

Ind., indeterminado; Ap, aproximadamente.

Discussão

O saneamento realizado pela Cetesb, após a coleta d'agua, consiste em: o esgoto é encaminhado para estações de Pré-condicionamento (EPC) onde o volume de água passa por um gradeamento, em seguida, peneiramento para remoção dos sólidos e por último pela cloração. Logo após, é encaminhado através de tubulações para ser lançado no mar pelos difusores. Vários estudos têm demonstrado que as estações de tratamento de águas residuais são os principais responsáveis pela presença de fármacos no ambiente aquático pois os fármacos são apenas parcialmente removidos pelos processos convencionais do tratamento de águas residuais comumente utilizados. Os processos convencionais, foram otimizados para a remoção dos poluentes que se encontram em maiores concentrações como sólidos suspensos, matéria orgânica facilmente biodegradável, microrganismos e nutrientes, e se demonstram pouco eficazes para a remoção dos poluentes emergentes encontrados na ordem de concentração de microgramas por litro ou inferiores.

Os resultados obtidos no estudo demonstram uma relação direta entre os valores elevados de log kow e o potencial de bioconcentração e ecotoxicidade. Pode-se citar como exemplo o fármaco citalopram (antidepressivo), que apresenta valor de log kow 3,74, BCF de 2,136 e toxicidade estimada em 0,6 mg/L (CE50 em dafinídeos). De acordo com a diretiva

europeia 96/67/CEE (CEE- Conselho da Comunidade Europeia) (CEC, 1996), o valor de CE50 estimado para o citalopram classifica tal fármaco como “muito tóxico”.

Como esperado, os metabólitos gerados apresentam valores de log Kow inferiores após os fármacos sofrerem biotransformação, mas apesar disto, para alguns fármacos como o diclofenaco, cujo log Kow é 4,51, três dos seus metabólitos apresentam log Kow superior a 3 e apresentam valores de ECOSAR em torno de 30mg/L, classificando-os como nocivos, assim como o composto parental (diclofenaco), de acordo com a Diretiva Europeia 96/67/CEE . Situação similar também foi observada para o fármaco losartana.

Conclusões

A partir das análises do potencial tóxico dos metabólitos humanos dos fármacos previamente reportados no emissário submarino de Santos, conclui-se que estudos ecotoxicológicos deverão incluir metabólitos humanos de fármacos, uma vez que alguns mantém o potencial tóxico, mesmo após sofrerem metabolização.

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. Bila, D. M. & Dezotti, M. Fármacos no meio ambiente. Quim. Nova, Vol. 26, No. 4, 523-530, 2003.
5. Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J. N. Ecotoxicity of pharmaceuticals. In: Petrovic, Barcelo D., Petrovic, M. (Eds.), Comprehensive Analytical Chemistry vol. 50. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, pp. 387-424, 2007.