ISSN: 2594-6153

Avaliação dos Impactos Ambientais do Antirretroviral Zidovudina (AZT): Avaliação da Estrutura-Ecotoxicidade e Concentrações Ambientais Estimadas para o Município de Cubatão/SP

Monike Silva de Freitas, Fabio Hermes Pusceddu, Luciana Lopes Guimarães

Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Santos-SP, Brasil
E-mail: monikesfreitas@yahoo.com.br

Resumo: Os fármacos chegam ao meio ambiente a partir de descarte incorreto, ineficácia das estações de tratamento de esgotos, e pelos metabólitos gerados. Nos últimos tempos, a contaminação ambiental por fármacos tem despertado tamanho interesse nos cientistas, uma vez que não há muitos estudos na área, e este, pode ser um dos principais e maiores potenciais riscos para as espécies aquáticas, levando em consideração a fisiologia e metabolismo. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo realizar estudos de estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) do antirretroviral Zidovudina (AZT), e estimar o as concentrações ambientais estimadas para o município de Cubatão/SP no período de julho/2017 a julho/2018. Os resultados revelaram as concentrações de 0,068 mg/L na área de descarga do efluente da ETE Casqueiro e 0,028 mg/L para a ETE Lagoa. Os estudos de ECOSAR revelaram valores de LC50 539,6 mg/L para o ensaio agudo (48h) e 8,8 mg/L para o ensaio crônico. Os resultados obtidos para a PEC do AZT no município de Cubatão indicam que este fármaco é possivelmente tóxico ao meio ambiente, considerando que os valores obtidos para a PEC estão acima do limite previsto no documento EMEA/CHMP/SWP/4447/00 da Agência Europeia de Medicamentos.
Palavras-chave: Ecologia; Ecotoxicologia; Zidovudina; PEC; Estrutura-ecotoxicidade.

Evaluation of the Environmental Impacts of the Antiretroviral Zidovudine (AZT): Evaluation of the Structure-ecotoxicity and Estimates Environmental Concentrations for the Municipality Cubatão/SP

Abstract: Drugs reach the environment through incorrect disposal, inefficiency of sewage treatment plants, and the metabolites generated. In recent times, environmental contamination by drugs has aroused such interest in scientists, since there are not many studies in the area, and this may be one of the main and greatest potential risks for aquatic species, taking into account the physiology and metabolism. Therefore, this work aims to conduct structure-ecotoxicity studies (ECOSAR) of the antiretroviral Zidovudine (AZT), and to estimate the environmental concentrations estimated for the municipality of Cubatão/SP in the period from July/2017 to July/2018. The results revealed the concentrations of 0,068 mg/L in the discharge area of the effluent of the ETE Casqueiro and 0,028 mg/L for the ETE Lagoa. ECOSAR studies revealed LC50 values of 539,6 mg/L for the acute trial (48h) and 8,8 mg/L for the chronic trial. The results obtained for the AZE PEC in the municipality of Cubatão indicate that this drug is possibly toxic to the environment, considering that the values obtained for the PEC are above the limit established in document EMEA/CHMP/SWP/ 4447/00 of the European Agency of Medicines.
Keywords: Ecology; Ecotoxicology; Zidovudine; PEC; Structure-ecotoxicity.

ISSN: 2594-6153

Introdução

Com o passar do tempo, a revolução industrial impulsionou o aumento significativo da produção de substâncias químicas sintéticas e em grande parte, com efeito biológico ou fins terapêuticos. Em adição, desenvolveu-se não só o potencial terapêutico e tóxico dos compostos, mas também, o quantitativo da produção de resíduos destes resultantes, com elevado impacto no ambiente, nas mais variadas espécies de organismos [1].

Nas últimas duas décadas, a contaminação ambiental por fármacos tem despertado o interesse de cientistas ambientais, por causa do potencial destas substâncias de induzir efeitos biológicos adversos, especialmente aos ecossistemas aquáticos, podendo interferir na fisiologia, comportamento e metabolismo de diversas espécies, sendo classificados então, como poluentes emergentes ambientais [2].

A entrada destes compostos no meio ambiente deve-se, principalmente, ao tratamento ineficiente de esgotos domésticos e industriais, ao descarte inadequado de resíduos e à disposição de lodos em solos. Pesquisas recentes têm demonstrado a presença de poluentes emergentes em diversos compartimentos ambientais tais como águas superficiais, solos e sedimentos, além de águas de escoamento superficial [3].

No Brasil, embora todos os medicamentos devam ser obrigatoriamente submetidos a uma série de testes farmacológicos e clínicos previamente a sua comercialização, o mesmo rigor não é adotado para a avaliação do comportamento dos mesmos no meio ambiente [4]. Os compostos utilizados no tratamento de doenças crônicas, onde o uso medicamentoso é frequente, deveriam ser realizados testes de comportamentos no ambiente aquático, e por este motivo, são de extrema importância novos estudos ecotoxicológicos na área dos fármacos.

Durante os últimos anos, a disponibilidade dos medicamentos antirretrovirais levou a um declínio relevante da morbidade e da mortalidade relacionadas ao HIV/AIDS, porém, a adesão ao tratamento traz desafios para a compreensão e enfrentamento da enfermidade [5].

Logo no início da década de 1980, já começaram a serem identificados os primeiros casos de AIDS (Síndrome de imunodeficiência adquirida) e, após alguns anos, a descoberta do HIV (Vírus da imunodeficiência humana) que é um vírus que ataca o sistema imunológico, em especial, os linfócitos T CD4+, penetrando em seu interior e multiplicando-se [5].

O fármaco Zidovudina (AZT; CAS number 30516-87-1) foi o primeiro antirretroviral aprovado para uso clínico no tratamento da AIDS, sendo, desde então, o fármaco mais utilizado, tanto sozinho quanto em combinação com outros agentes antirretrovirais [6].

ISSN: 2594-6153

O AZT é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo com atividade contra o HIV-1. O AZT é fosforilado em metabólitos ativos que competem pela incorporação no DNA viral. Eles inibem a enzima transcriptase reversa do HIV competitivamente e atuam como um terminador da cadeia da síntese de DNA. A falta de um grupo 3'-OH no análogo de nucleosídeo incorporado impede a formação da ligação fosfodiéster 5 'a 3' essencial para o alongamento da cadeia de DNA e, portanto, o crescimento do DNA viral é interrompido [7].

Levando em consideração o uso crônico do fármaco AZT e a AIDS ainda ser considerada um grande problema de saúde pública, estimar a concentração ambiental deste fármaco e realizar estudos da relação estrutura-ecotoxicidade utilizando o organismo-teste Dapnhia é de fundamental importância.

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo realizar o cálculo das concentrações ambientais previstas para o antirretroviral Zidovudina nas áreas de influência das ETEs Casqueiro e Lagoa no município de Cubatão/SP, e realizar o estudo de estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) para este fármaco no organismo-modelo *Daphnia*.

Material e Métodos

A determinação das concentrações ambientais previstas (Predicted environmental concentration – PEC) foi realizada de acordo com o documento EMEA/CHMP/SWP/4447/00 [7]. Para o cálculo da PEC foi realizada a busca de dados quanto ao sistema de Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) no município de Cubatão (São Paulo, Brasil) e foi encontrado que o município possui 129.760 habitantes e dois sistemas de ETE (Casqueiro e Lagoa); porém, apenas 61.364 habitantes são atendidos com coleta de esgoto (42.513 – ETE Lagoa; 18.851 – ETE Casqueiro) (figura 1). Foram também levantados dados do fármaco Zidovudina (AZT) a partir do SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos) que faz parte do controle de dispensação do Programa DST/AIDS. Estes dados foram coletados exclusivamente do município de Cubatão/SP e do período de julho/2017 a julho/2018. De acordo com o levantamento de dados do fármaco Zidovudina (AZT) no município de Cubatão, foram dispensados no período de Julho/2017 a Julho/2018, um total de 18.297.000 mg de AZT em três apresentações, sendo elas: cápsula, xarope e solução injetável.



Figura 1. Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) existentes do município de Cubatão Fonte: BRASIL, 2017 [9]

Para a realização destes cálculos foi realizada a seguinte equação (1):

$$\text{PEC águas superficiais} : \frac{\text{Dose máxima diária consumida por habitante (mg) X Fpen (fator de penetração no mercado)}}{\text{Quantidade de resíduos líquidos (litro) /por habitante/por dia X fator de diluição}}$$

E para o cálculo da Fpen, a equação (2):

$$\text{Fpen [\%]} : \frac{\text{consumo (mg/ano) X 100}}{\text{DDD (mg/dxhab) X População (nº de hab. Do municipio) X 365 dias}}$$

De acordo com o documento EMEA/CHMP/SWP/4447/00 [7] o limite para a PEC encontra-se até 0,01 ug /L e caso o valor seja abaixo deste limite, o composto representa baixo risco ao meio ambiente, porém, se o valor da PEC for igual ou superior a este limite, é necessário realizar uma avaliação do destino ambiental e a análise de efeitos [7]. Em relação à estrutura-ecotoxicidade do composto AZT, os dados foram explorados através do modelo ECOLOGICAL STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP (ECOSAR) com o emprego do software ECOSAR v1.11, presente na plataforma EPI Suite® v.4.11 [9] para o organismo-teste *Daphnia*. Os valores foram expressos como LC50 para o ensaio agudo (48 horas) e para o ensaio crônico o software define como a média geométrica da concentração de efeito não observado (CENO) e a concentração de efeito mais baixo observada (CEO). Isso pode ser representado matematicamente como: ChV = 10 ^ ([log (LOEC x NOEC)] / 2) [10].

Resultados

A partir dos dados, foi estimado para o fármaco Zidovudina (AZT) a Concentração Ambiental Prevista (PEC): 0,028 mg/L para a área de influência da ETE Lagoa e 0,068 mg/L para a área de influência da ETE casqueiro. Através do emprego do software ECOSAR para a predição de toxicidade o AZT, o software identificou o grupo carbonil uréia e estimou a toxicidade para o organismo-teste *Daphnia* apresentando valores de LC50 539,6 mg/L para o ensaio agudo (48h) e 8,8 mg/L para o ensaio crônico.

Discussão

No município de Cubatão existem duas estações de tratamento de efluentes por responsabilidade da Sabesp, sendo ETE Lagoa e ETE Casqueiro; tais ETEs são destinadas há alguns bairros, porém, nem todos os habitantes possuem o saneamento adequado, principalmente quando estamos tratando de bairros periféricos.

Os resultados da PEC para o AZT demonstraram valores de concentração ambiental prevista acima do limite imposto pelo documento EMEA/CHMP/SWP/4447/00 [7] , sendo necessário maiores estudos acerca do destino ambiental e a análise de efeitos por meio de ensaios ecotoxicológicos. Na avaliação de ECOSAR, a LC50 obtida para o ensaio agudo classifica tal fármaco como "não tóxico" de acordo com diretiva europeia 96/67/CEE (CEE-Conselho da Comunidade Europeia) [11], porém estudos *in vitro* são necessários para a avaliação dos efeitos, considerando o fato de que as relações estrutura-atividade apresentadas pelo modelo de predição foram desenvolvidas por classificação/subclassificação de produtos químicos com base na similaridade de estrutura e semelhança nos níveis de efeitos medidos a partir de dados de toxicidade aquática.

Conclusões

A partir das análises de PEC do fármaco Zidovudina (AZT) para o município de Cubatão, conclui-se que este fármaco é possivelmente tóxico ao meio ambiente, considerando que os valores obtidos para a PEC estão acima do limite previsto no documento EMEA/CHMP/SWP/4447/00 [8], devendo servir como exemplo para demais estudos ecotoxicológicos em fármacos. Conclui-se também que é de extrema importância legislações ambientais relacionadas às ETEs, com exclusividade para os compostos farmacêuticos.

Referências

1. Paiva, O.J. Estudo ecotoxicologico de medicamentos e outros químicos de farmácia. São Paulo: 2009. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Biologia, USP, 2009.
2. Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquat. Toxicol. v. 76 pág. 122–159, ano de 2006.
3. Scheffer, E. W; Tiburtius, E. R. Triclosan: Fate in the Environment and Perspectives in the Treatment of Public Water Supply. Revista Virtual de Química, v. 6, nº. 5, pág. 1144-1159, ano de 2014
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). 2003. Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003.
5. Polejack, L; Seidl, E; Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. Ciênc. Saúde coletiva, v. 15, supl. 1, Rio de Janeiro, June 2010.
6. Kuksal, A.; Tiwary, A. K.; Jain, N. K.; Jain, S. Formulation and in vitro, in vivo evaluation of extended- release matrix tablet of zidovudine: influence of combination of hydrophilic and hydrophobic matrix formers. AAPS PharmSciTech, [S.l.], v. 7, n. 1, p. E1, 2006.

7. DRUGBANK. Zidovudine. Disponível em https://go.drugbank.com/drugs/DB00495 (acesso em 01/10/2020)
8. CHMP. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London, 1 June (2006).
9. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DAS ÁGUA. ATLAS ESGOTOS. Despoluição de Bacias Hidrográficas – Cubatão/SP. Disponível em http://portal1.snirh.gov.br/arquivos/Atlas_Esgoto/S%C3%A3o_Paulo/Relatorio_Geral/Cubat%C3%A3o.pdf (acesso em 01/10/2020).
10. USEPA - United States Environmental Protection Agency. EPI Suite® v.4.11. The Estimation Programs Interface. (2012). https://www.epa.gov/tsca-screeningtools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411.
11. 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.