ISSN:2594-6153

Predição *in sílico* da toxicidade aguda e crônica de fármacos anti-histamínicos em peixes

Piter Gil dos Santos[1], Marcela Nascimento Ferreira Povoas[1], Vinicius Roveri[1,2,3], Luciana Lopes Guimarães[1].

[1] Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais. Universidade Santa Cecília. Rua Oswaldo Cruz, 266, sala C21, bloco C, segundo andar. Boqueirão, 11045-907 Santos, SP
[2]Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Avenida Conselheiro Nébias, 536 - Encruzilhada, 11045-002, Santos, SP.
[3]Interdisciplinary Centre of Marine and Environmental Research (CIMAR/CIIMAR), Universidade do Porto, Avenida General Norton de Matos, S/N, 4450-208, Matosinhos, Portugal.

E-mail: piter@unisanta.br

Resumo: O estudo teve como objetivo avaliar a predição de toxicidade aguda e crônica de 11 fármacos anti-histamínicos em peixes, através de análises *in silico* utilizando o software ECOSAR v1.11. Os resultados obtidos foram posteriormente classificados de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE. Os fármacos difenidramina, prometazina, loratadina, desloratadina, ebastina e rupatadina exibiram toxicidade aguda e crônica relevantes dentro do modelo estudado. Com exceção da difenidramina, todos os outros fármacos acima citados, além do potencial tóxico, também são potencialmente bioacumulativos. Conclui-se que alguns anti-histamínicos têm considerável predição a serem tóxicos, muito tóxicos ou extremamente tóxicos, além de alto potencial de bioconcentração e bioacumulação.
Palavras-chave: ECOSAR; Anti-histamínicos; Estrutura-ecotoxicidade; Fármacos no ambiente; Poluentes emergentes.

In silico prediction of acute and chronic toxicity of antihistamine drugs in fish

Abstract: The present study aimed to evaluate the in silico prediction of acute and chronic toxicity of 11 antihistamine pharmaceuticals in fish using ECOSAR software (v1.11). The results obtained were subsequently classified according to the European Directive 93/67/EEC. Diphenhydramine, promethazine, loratadine, desloratadine, ebastine, and rupatadine exhibited relevant acute and chronic toxicity within the studied model. Except for diphenhydramine, all the aforementioned compounds, in addition to their toxic potential, were also predicted to be potentially bioaccumulative. It is concluded that certain antihistamines present a considerable likelihood of being classified as toxic, highly toxic, or extremely toxic, as well as exhibiting a high potential for bioconcentration and bioaccumulation.
Keywords: ECOSAR; Antihistamines; Structure-ecotoxicity; Pharmaceuticals in the environment; Emerging pollutants

Introdução

À medida que a urbanização e a industrialização estão em avanço, há uma piora nos níveis de qualidade ambiental do compartimento aquático, sendo a contaminação através dos poluentes emergentes (PE) um fator muito relevante [1], estando cada vez mais presentes e persistentes nos ecossistemas [2,3]. Os PEs contaminam as águas subterrâneas através da

entrada da água no subsolo, pelo ciclo hidrológico natural e pelo descarte direto, levando perigo aos sistemas biológicos [4].

Uma classe de fármacos comumente e amplamente utilizada é a dos anti-histamínicos. Com a grande quantidade de seu uso, há uma consequente interferência de suas concentrações nas águas residuais [5]. Porém, sua toxicidade ou predição de toxicidade em organismos aquáticos, como os peixes, é escassa na literatura.

Testes *in vivo* demandam tempo, custos e questões éticas, sendo uma alternativa eficiente e complementar as avaliações *in sílico*, permitindo prever a toxicidade de diversos compostos através de suas propriedades e sua relação com organismos tróficos.

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo avaliar a predição de toxicidade aguda e crônica de 11 anti-histamínicos em peixes, através de análises *in sílico* utilizando o software ECOSAR v1.11 contido na plataforma EPI Suite v4.11.

Metodologia

Neste estudo, foram utilizados 11 fármacos anti-histamínicos em um modelo *in sílico* da plataforma EPI Suite v4.11 [6]. As relações estrutura-ecotoxicidade desses fármacos com relação aos peixes, tanto de predição aguda (Concentração Letal 50% - CL_{50}) quanto crônica (*Chronic values* - Chv) foram estimadas no Programa ECOSAR™ Versão 1.11. Para a caracterização das amostras foram colhidos dados de bioconcentração, bioacumulação, mobilidade e porcentagem total removida em estações de tratamento de esgoto (ETEs) por lodo ativado, seguindo padrões pré-definidos em estudos pretéritos [7,8]. Os resultados obtidos foram posteriormente classificados de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE (Conselho da Comunidade Europeia) (TABELA 1) [9], pois não há regulamentação parecida no Brasil.

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

Não tóxico (NT)	Nocivo (N)	Tóxico (T)	Muito Tóxico (MT)	Extremamente Tóxico (ET)
CE_{50} ou CL_{50} > 100 mg.L^{-1}	CE_{50} ou CL_{50} entre 10 a 100 mg.L^{-1}	CE_{50} ou CL_{50} entre 1 a 10 mg.L^{-1}	CE_{50} ou CL_{50} entre 0,1 e 1 mg.L^{-1}	CE_{50} ou CL_{50} < 0,1 mg.L^{-1}

Legenda: Concentração Letal Média (CL50); Concentração Efetiva Média (CE50)

Resultados

As características de bioacumulação, bioconcentração, mobilidade e remoção, por ETEs de lodo ativado, dos 11 compostos analisados estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Fármacos analisados e resultados obtidos pelo Epi Suite v.4.11

Produto	Log KOW	Log BCF	Log BAF	Log KOC	STP Removal %
Difenidramina	3,27	1,825	1,273	3,923	8,76
Hidroxizina	2,36	0,970	0,528	3,794	2,76
Maleato de Dexclorfeniramina	NÃO RECONHECIDO PELO EPI SUITE v.4.11				
Prometazina	4,81*	2,841	1,815	3,742	70,78
Fexofenadina	2,81*	0,500	1,204	4,941*	4,36
Loratadina	5,20*	3,098	1,200	5,771*	83,11
Desloratadina	4,63*	2,721	2,097	5,510*	62,65
Cetirizina	1,70	0,500	0,346	3,672	2,05
Bilastina	2,12	0,500	1,025	5,416*	2,37
Ebastina	7,64*	3,228	2,641	6,770*	93,99
Rupatadina	5,55*	3,329	1,076	6,993*	88,88

Legenda: Log KOW (Bioacumulação); Log BCF e Log BAF (Bioconcentração); Log KOC (Mobilidade) e STP Removal (Remoção em ETEs por lodo ativado). Os fármacos assinalados com asterisco (*) apresentam potencial para bioacumulação e/ou 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 em peixes dos fármacos e suas respectivas classes ECOSAR (ECOSAR v1.11)

Produto	ECOSAR ($mg.L^{-1}$) Peixes CL_{50} (Agudo)	ECOSAR ($mg.L^{-1}$) Peixes ChV (Crônico)
Difenidramina	Aminas alifáticas: 9,201* Orgânicos Neutros: 21,291	Aminas alifáticas: 0,362* Orgânicos Neutros: 2,348*
Hidroxizina	Aminas alifáticas: 41,655 Orgânicos Neutros: 145,717	Aminas alifáticas: 2,133* Orgânicos Neutros: 14,816
Maleato de Dexclorfeniramina	NÃO RECONHECIDO PELO EPI SUITE / ECOSAR	
Prometazina	Aminas alifáticas: 1,269* Orgânicos Neutros: 1,365*	Aminas alifáticas: 0,031* Orgânicos Neutros: 0,175*
Fexofenadina	Aminas alifáticas-ácidas: 281,908 Álcoois benzílico-ácidos: 292,378 Orgânicos Neutros: 76,792	Aminas alifáticas-ácidas: 12,307 Álcoois benzílico-ácidos: 30,850 Orgânicos Neutros: 8,201*
Loratadina	Ésteres de Carbamato: 0,115* Orgânicos Neutros: 0,163*	Ésteres de Carbamato: 0,012* Orgânicos Neutros: 0,024*
Desloratadina	Aminas alifáticas: 1,120* Orgânicos Neutros: 1,113*	Aminas alifáticas: 0,026* Orgânicos Neutros: 0,145*
Cetirizina	Aminas alifáticas-ácidas: 38.741,023 Orgânicos Neutros: 70.561,242	Aminas alifáticas-ácidas: 5.688,076 Orgânicos Neutros: 5.190,491
Bilastina	Aminas alifáticas-ácidas: 740,255 Ácidos Imidazólicos: 166,468 Orgânicos Neutros: 295,814	Aminas alifáticas-ácidas: 41,274 Ácidos Imidazólicos: 1,505* Orgânicos Neutros: 29,302
Ebastina	Aminas alifáticas: 0,018* Orgânicos Neutros: 0,003*	Aminas alifáticas: 0,000141* Orgânicos Neutros: 0,000605*
Rupatadina	Aminas alifáticas: 0,372* Nicotinóides: 0,464* Orgânicos Neutros: 0,221*	Aminas alifáticas: 0,006* Nicotinóides: 0,008* Orgânicos Neutros: 0,032*

Legenda: Os fármacos assinalados com asterisco (*) indicam serem: tóxicos, muito tóxicos ou extremamente tóxicos, de acordo com os critérios de classificação estabelecidos na diretiva europeia 93/67/CCE.

Os compostos difenidramina, prometazina, loratadina, desloratadina, ebastina e rupatadina mostraram ser tóxicos, muito tóxicos ou extremamente tóxicos tanto de forma aguda

como crônica. Com exceção da difenidramina, todos os outros fármacos acima citados, além de potencial tóxico, também são potencialmente bioacumulativos.

Discussão

Na literatura científica revisada por pares, não foram identificados estudos *in vivo* sobre a toxicidade da prometazina, ebastina e rupatadina em organismos aquáticos. Essa ausência evidencia uma lacuna significativa no conhecimento sobre os seus efeitos em peixes.

A difenidramina se mostrou tóxica na avaliação da toxicidade aguda e muito tóxica de na predição de toxicidade crônica, considerando o pior cenário (valores inferiores de CL_{50} e ChV obtidos nas análises), além de apresentar potencial de bioacumulação. A loratadina, fármaco muito popular, também se apresenta como muito tóxica na avaliação da toxicidade aguda e extremamente tóxica para a predição da toxicidade crônica, com alto grau de bioconcentração. Os estudos de Xie et al. [10] e de He et al. [11] verificaram, respectivamente, que esses fármacos afetam várias funções em peixes e embriões de peixes, mesmo em pequenas doses.

A remoção desses compostos em ETEs é um fator importante, porém, há muito esgoto que não é sequer tratado. Segundo a Agência Nacional de Águas (ANA) do Brasil, existe uma grande parcela da população, por volta de 45%, que não tem saneamento básico [12]. O investimento nessa área torna-se fundamental, pois há considerável quantidade de fármacos achados em água marinha [13] e em rios [14] mesmo após os efluentes passarem por ETEs.

A quantidade e qualidade das ETEs deve ser discutida, pois nem todos os países possuem leis que regulem ou obriguem as empresas que controlam as estações a investirem no nível terciário e quaternário para remoção de mais nutrientes e micropoluentes (como os compostos farmacêuticos). Não foram encontradas leis, decretos, normas ou resoluções do tipo no Brasil.

Conclusões

O presente estudo analisou a predição de toxicidade *in sílico* de 11 anti-histamínicos em peixes, verificando que metade deles tem considerável predição a serem tóxicos, muito tóxicos ou extremamente tóxicos, além de terem alto potencial de bioconcentração e bioacumulação.

Referências

1. Wang H, Gao X, Zuo Y. Research and application of water treatment technologies for emerging contaminants (ECs): a pathway to solving water environment challenges. *Water*. 2024;16(13):1837.

2. Li X, Shen X, Jiang W, Xi Y, Song L. Comprehensive review of emerging contaminants: Detection technologies, environmental impact, and management strategies. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 2024 Jun;278:116420.
3. Khasawneh OFS, Palaniandy P. Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants. *Process Saf Environ Prot*. 2021 Jun;150:532–556.
4. Chen Z, Wang Y, Liu S. Emerging Pollutants in Groundwater: The Origin, Transport Pathways, Remediation, and Challenges. In: Emerging Pollutants in Water: Threats, Challenges, and Research Needs. Cham: Springer; 2025. p. 115–133. (Chapter 8).
5. Kosonen J, Kronberg L. The occurrence of antihistamines in sewage waters and in recipient rivers. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2009 May;16(5):555–564.
6. United States Environmental Protection Agency – US EPA. EPI Suite™ Estimation Program Interface [Internet]. Washington (DC): US EPA; [citado 20 jul 2025]. Disponível em: https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface
7. Roveri V, Guimarães LL, Correia AT. Computational modeling (in silico) methods combined with ecotoxicological experiments (in vivo) to predict the environmental risks of an antihistamine drug (loratadine). Drug Chem Toxicol. 2024 Sep;47(5):544–555.
8. Gottardo S, Hartmann NIB, Sokull-Klüttgen B. Review of available criteria for non-aquatic organisms within PBT/vPvB frameworks. Part I: Bioaccumulation assessment. *EUR 26802 EN*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2014.
9. European Commission. 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*. 1993 Jul 22;L227:1–5.
10. Xie Z, Lu G, Liu J, Yan Z, Wang Y. Bioconcentration, metabolism and effects of diphenhydramine on behavioral and biochemical markers in crucian carp (*Carassius auratus*). *Sci Total Environ*. 2016 Feb 15;544:400–409.
11. He X, Hu W, Zu Y. Loratadine disrupts cardiovascular and swim bladder development in zebrafish. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2025 Jul;302:118622.
12. Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico – ANA. Atlas Esgotos: Esgotamento sanitário e tratamento de esgotos no Brasil [Internet]. Brasília (DF): ANA; [citado 30 mar 2025]. Disponível em: https://www.ana.gov.br/atlasesgotos/
13. Roveri V, Guimarães LL, Kiyotani RB, Assis Júnior WRA, Metropolo AP, Santos GAD, Rodrigues AZ, Pereira CDS, Correia AT. Seasonal monitoring, ecological risk assessment, and prioritization of pharmaceuticals in a tropical semi-enclosed bay (Santos, São Paulo coast, Brazil). Mar Environ Res. 2025 Feb;204:106889.
14. Gros M, Petrović M, Ginebreda A, Barceló D. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. Environ Int. 2010 Jan;36(1):15–26.