ISSN:2594-6153

Predição *in sílico* da toxicidade aguda e crônica de componentes presentes em bases galênicas de pomadas, cremes e loções, em peixes

Marcela Nascimento Ferreira Povoas[1], Piter Gil dos Santos[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: marcelapovoas@unisanta.br

Resumo: Este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de predição *in sílico*, a toxicidade aguda e crônica em peixes, de 16 componentes de bases galênicas, listados no Formulário Nacional de Farmacopeia Brasileira, utilizando o software ECOSAR v1.11. Os resultados foram classificados segundo a diretiva europeia 93/67/CEE, que estabelece critérios para a categorização de substâncias químicas com base em sua toxicidade ambiental. Com exceção da imidazolinil ureia e do metilparabeno, todas as substâncias apresentaram toxicidade extrema no modelo estudado. Os compostos com maior potencial tóxico também foram previstos como potencialmente bioacumulativos. Conclui-se que a maioria dos componentes analisados apresenta elevado potencial tóxico, além de significativa capacidade de bioconcentração e bioacumulação em ambientes aquáticos.
Palavras-chave: ECOSAR; Bases-galênicas; Estrutura-ecotoxicidade; Fármacos no ambiente; Poluentes emergentes. Ecotoxicologia

In silico prediction of acute and chronic toxicity of galenic base components in fish

Abstract: This study aimed to evaluate the *in silico* prediction of acute and chronic toxicity of 16 components commonly found in galenic bases, as listed in the Brazilian Pharmacopeia National Formulary, using the ECOSAR v1.11 software. Toxicity classifications were based on the European Directive 93/67/EEC, which establishes criteria for environmental hazard assessment of chemical substances. Except for imidazolidinyl urea and methylparaben, all compounds demonstrated extreme acute and chronic toxicity in fish models. The most toxic substances also exhibited high potential for bioaccumulation and bioconcentration. These findings highlight the ecotoxicological relevance of pharmaceutical excipients, which are often overlooked as emerging pollutants. The use of predictive tools such as ECOSAR and EPI Suite proved effective for preliminary environmental risk screening, supporting the development of safer and more sustainable pharmaceutical formulations.
Keywords: ECOSAR; Galenic bases; Structure-ecotoxicity; Drugs in the environment; Emerging pollutants. Ecotoxicology

Introdução

A presença de fármacos em ambientes aquáticos representa uma ameaça significativa à conservação dos ecossistemas, devido ao seu potencial tóxico e a capacidade de bioacumulação [1]. Estudos demonstram que esses compostos podem causar efeitos adversos em organismos aquáticos, incluindo alterações no desenvolvimento e reprodução [2,3,4]. Tais impactos reforçam a necessidade de monitoramento contínuo e regulamentações para controlar a liberação dessas substâncias no meio ambiente [5].

Bases galênicas são formulações utilizadas como veículos para preparações farmacêuticas [6]. Os excipientes presentes nessas bases são pouco investigados quanto ao seu impacto ecotoxicológico [7]. Nesse trabalho, foram analisadas 16 substâncias que constam no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, utilizadas no preparo de pomadas, cremes e loções [8].

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo avaliar, por meio de predição *in silico,* a toxicidade aguda e crônica de 16 substâncias presentes em bases galênicas. A análise foi direcionada aos efeitos dessas substâncias em peixes, com foco na classificação toxicológica e no potencial de bioacumulação.

Metodologia

O presente estudo utilizou abordagem *in silico* por meio da plataforma EPI Suite v4.11, com foco na avaliação da ecotoxicidade de 16 substâncias presentes em formulações de bases galênicas, considerando seus efeitos em peixes. Para isso, foi empregado o software ECOSAR v1.11, que estima relações estrutura-ecotoxicidade,As análises incluíram a predição de toxicidade aguda, expressa como Concentração Letal Média (CL_{50}), e toxicidade crônica, expressa como Valor Crônico (ChV), conforme metodologia descrita por Reuschenbach et al. [9]. 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, com base em critérios estabelecidos por estudos anteriores [10].

A classificação dos níveis de toxicidade seguiu os critérios da Diretiva Europeia 93/67/CEE, conforme apresentado na Tabela 1.

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

Não tóxico	Nocivo	Tóxico	Muito Tóxico	Extremamente Tóxico
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 16 compostos analisados estão apresentadas na tabela 2.

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

Produto	Log KOW	Log BCF	Log BAF	Log KOC	STP Removal %
Álcool cetearílico – C 18*					
Álcool cetílico – C 16	6,73**	2,736	3,284	3,668**	93,68
Álcool cetoestearílico*					
Álcool de lanolina/Lanolina	8,74**	3,272	6,041	6,191**	94,03
Álcool estearil	7,72**	3.176	3,850	4,190**	94,00
Álcool linoleico*					
Butilhidroxitolueno	5,10**	2,810	2,914	4,169**	80,64
Ceteareth 20	7,72**	3,176	3,850	4,190**	94,00
Ciclometicona	8,06**	3,605	6,880	5,099**	99,06
Dimeticona	11,33**	1,406	4,155	7,557**	94,04
Edetato dissódico*					
Estearato de octila	11,67**	1,240	1,763	6,501**	94,04
Hexametildisiloxano	5,20**	3,098	3,840	3,382	99,97
Imidazolinil ureia	-8,28	0,500	-0,049	1,000	1,85
Metilparabeno	1,96	0,960	0,589	1,936	2,21
Óleo mineral	SEM VALOR	1,589	-0,004	10,008**	94,06

Legenda: As substâncias álcool cetearílico, álcool cetoestearílico, álcool linoleico e edetato dissódico não foram reconhecidas pela plataforma EPI Suite v4.11. e/ou pelo software ECOSAR v1.11 e estão assinaladas com um asterisco (*). Os componentes assinalados com duplo asterisco (**) apresentam potencial para bioacumulação e/ou baixa mobilidade.

Os dados para análise das substâncias e suas respectivas classes identificadas no programa 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 das substâncias e suas respectivas classes ECOSAR (ECOSAR v1.11)

Produto	ECOSAR ($mg.L^{-1}$) Peixes CL_{50} (Agudo)	ECOSAR ($mg.L^{-1}$) Peixes ChV (Crônico)
Álcool cetearílico – C 18*		
Álcool cetílico – C 16	Orgânicos neutros: 0,011**	Orgânicos neutros: 0,011**
Álcool cetoestearílico*		
Álcool de lanolina/Lanolina	Orgânicos neutros: 0,000282**	Orgânicos neutros: 5,74e-005**
Álcool estearil	Orgânicos neutros: 0,00163**	Orgânicos neutros: 0,000297**
Álcool linoleico*		
Butilhidroxitolueno	Fenóis: 0,191**	Fenóis: 0,030**
Ceteareth 20	Orgânicos neutros: 0,00163**	Orgânicos neutros: 0,000297**
Ciclometicona	Orgânicos neutros: 0,00143**	Orgânicos neutros: 0,000267**
Dimeticona	Orgânicos neutros:0,00143**	Orgânicos neutros: 0,000267**
Edetato dissódico*		
Estearato de octila	Ésteres: 0,00012**	Ésteres : 1,18e-006**
Hexametildisiloxano	Orgânicos neutros: 0,161**	Orgânicos neutros: 0,022**
Imidazolinil ureia	Ureias substituídas: 3,33e+010 Carbonilureias: 2,57e+007 Orgânico neutro SAR: 5,43e+011	Ureias substituídas: 8,47e+007 Carbonilureias: 1,91e+005 Orgânico neutro SAR: 1,73e+010
Metilparabeno	Ésteres: 20,432 Fenóis: 26,582 Orgânico neutro SAR: 125,846	Ésteres: 1,538** Fenóis: 2,682** Orgânico neutro SAR: 12,297
Óleo mineral	Anilinas (sem impedimentos): 0,004**	Anilinas (sem impedimentos): 1,38e-005**

	Ésteres: 0,019** Imidazóis: 0,004** Amidas: 0,006** Orgânico neutro SAR: 0,000887**	Ésteres: 0,000347** Imidazóis : 0,000409** Amidas : 0,000526** Orgânico neutro SAR : 0,000181**

Legenda: As substâncias álcool cetearílico, álcool cetoestearílico, álcool linoleico e edetato dissódico não foram reconhecidas pela plataforma EPI Suite v4.11. e/ou pelo software ECOSAR v1.11 e estão assinaladas com um asterisco (*). Os compostos assinalados com dois asteriscos (**) indicam serem: tóxicos, muito tóxicos ou extremamente tóxicos, de acordo com os critérios de classificação estabelecidos na diretiva europeia 93/67/CCE.

Os resultados indicam que a maioria dos componentes presentes em bases galênicas apresenta elevado potencial de toxicidade para organismos aquáticos, especialmente peixes. A análise dos parâmetros de bioacumulação (Log KOW), bioconcentração (Log BCF e Log BAF), mobilidade (Log KOC) e remoção em ETEs revelou que diversos compostos possuem características que favorecem sua persistência e acumulação no ambiente [11].

A análise dos dados revela que os compostos álcool cetílico, álcool de lanolina, álcool estearil, butilhidroxitolueno, ceteareth 20, ciclometicona, dimeticona, estearato de octila, hexametildisiloxano e óleo mineral apresentaram toxicidade extrema tanto em predições agudas quanto crônicas. Com exceção do metilparabeno e da imidazolinil ureia, todas as demais substâncias, além de potencial tóxico, também são potencialmente bioacumulativas. Apenas a imidazolinil ureia foi classificada como não tóxica, com valores de CL_{50} e ChV extremamente elevados, indicando baixa periculosidade. Esses achados reforçam a necessidade de considerar os excipientes farmacêuticos como potenciais poluentes emergentes, com risco ecotoxicológico relevante.

Discussão

A falta de saneamento básico é um problema crítico no Brasil, comprometendo a qualidade da água nos rios e oceanos [12]. Embora as Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) sejam fundamentais para reduzir a carga de poluentes, é preocupante que muitos países, incluindo o Brasil, não tenham legislação específica que exija investimentos em níveis terciário e quaternário de tratamento para remover micropoluentes, como compostos farmacêuticos.

A ausência de dados para alguns compostos evidencia limitações da plataforma EPI Suite v4.11 e reforça a necessidade de ampliar as bases de dados toxicológicas para excipientes farmacêuticos [13].

Os resultados corroboram estudos anteriores que destacam o papel dos excipientes como poluentes emergentes, cuja presença em ambientes aquáticos pode causar efeitos adversos [14]. A utilização de ferramentas preditivas como o ECOSAR permite uma triagem eficiente de substâncias potencialmente perigosas, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias regulatórias e práticas farmacêuticas mais sustentáveis [15].

Conclusões

O presente estudo analisou a predição de toxicidade *in sílico* de 16 componentes presentes em bases galênicas, em peixes, verificando que a maioria deles tem considerável predição a serem extremamente tóxicos, além de terem alto potencial de bioconcentração e bioacumulação.

Referências

1.Santos LH, et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. J Environ Monit. 2010;12(1):27-36.

2.Fent K, et al. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquat Toxicol. 2006;76(2):122-59.

3.Quinn B, et al. Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment: a review of the evidence. Environ Toxicol Chem. 2008;27(3):677-88.

4.Jobling S, et al. Widespread sexual disruption in wild fish. Environ Sci Technol. 2006;40(15):4807-14.

5.Boxall AB, et al. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? Environ Health Perspect. 2012;120(9):1221-9.

6.Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.

7.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.

8.Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição Rev. 02 – 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia. Acesso em: 18 mai. 2020.

9.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. 2008;71(8):1475-88.

10.Arnot JA, Gobas FAPC. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. Environ Rev. 2006;14(4):257-97.

11.Howard PH, Boethling RS, Stiteler WM, Meylan WM, Beauman JA. Handbook of Environmental Degradation Rates. Lewis Publishers; 2005.

12.Agência Nacional de Águas (ANA). Atlas Brasil: Abastecimento Urbano de Água. Brasília: ANA; 2019.

13.Ternes TA, Joss A. Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The Challenge of Micropollutants in Urban Water Management. IWA Publishing; 2006.

14.Moreno-Barragán, Andrés Sebastián, Benalcázar-Pozo, Carlos Andrés, Bermúdez-del Sol, Abdel. Poluição ambiental por produtos farmacêuticos e seu impacto na saúde humana. Rev Ciências Médicas [Internet]. 2023 [citado 26 de agosto de 2025].

15.United States Environmental Protection Agency. TSCA Screening Tools [Internet]. Washington (DC): EPA; [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://www.epa.gov/tsca-screening-tools.