ISSN:2594-6153

Caracterização físico-química e potenciais riscos ambientais e à saúde associados à loratadina

Fabrício Fernandes Mendes[1], Luciana Lopes Guimarães[1,2], Vinicius Roveri[1,2]

[1]Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Santos-SP, Brasil.
[2]Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais. Universidade Santa Cecília. Rua Oswaldo Cruz, 266, sala C21, bloco C, segundo andar. Boqueirão, Santos, SP

E-mail: mendes.faabricio@gmail.com

Resumo: Este estudo avaliou as propriedades físico-químicas e os potenciais riscos ambientais e à saúde da loratadina, integrando dados publicados, informações da base química PubChem e modelos *in silico* do software livre VEGA QSAR. A loratadina apresentou elevada lipofilicidade, baixa mobilidade, potencial persistência e toxicidade para organismos aquáticos. As predições indicaram alerta para toxicidade do desenvolvimento/reprodução e atividade nas vias PXR e PPARγ, enquanto não foram identificados alertas para genotoxicidade *in vivo* e alguns mecanismos de desregulação endócrina. A recente detecção da loratadina em águas superficiais de Cubatão reforça sua relevância ambiental. Os resultados indicam a necessidade de ampliar seu monitoramento e investigar experimentalmente os potenciais efeitos toxicológicos identificados *in silico*.
Palavras-chave: Anti-histamínicos; Fármacos; Poluentes emergentes; Toxicidade.

Physicochemical characterization and potential environmental and health risks associated with loratadine

Abstract: This study evaluated the physicochemical properties and potential environmental and health risks of loratadine by integrating published data, information from the PubChem chemical database, and *in silico* models from the open-source VEGA QSAR software. Loratadine exhibited high lipophilicity, low mobility, potential persistence, and toxicity to aquatic organisms. The predictions indicated alerts for developmental/reproductive toxicity and activity in the PXR and PPARγ pathways, while no alerts were identified for *in vivo* genotoxicity and some mechanisms of endocrine disruption. The recent detection of loratadine in surface waters in Cubatão reinforces its environmental relevance. The results indicate the need to expand environmental monitoring and experimentally investigate the potential toxicological effects identified *in silico*.
Keywords: Antihistamines; Pharmaceuticals; Emerging pollutants; Toxicity.

Introdução

Os fármacos têm sido reconhecidos como uma classe emergente de poluentes ambientais devido ao seu amplo consumo e à introdução contínua nos ecossistemas aquáticos por meio de efluentes de estações de tratamento e descarte inadequado de

medicamentos. Mesmo em baixas concentrações, alguns desses compostos apresentam propriedades que podem favorecer sua persistência e interação com organismos não alvo, representando potenciais riscos aos ecossistemas aquáticos [1;2].

Entre esses compostos encontra-se a loratadina, um anti-histamínico H_1 de segunda geração amplamente utilizado no tratamento de manifestações alérgicas [3-5]. O fármaco apresenta elevada lipofilicidade (LogP = 5,20), baixa solubilidade em água e propriedades que podem influenciar sua mobilidade e distribuição no ambiente [6]. Estudos anteriores indicaram ainda potencial persistência, baixa mobilidade e toxicidade para organismos aquáticos [1;5]. Recentemente, a loratadina foi detectada em águas superficiais no município de Cubatão, São Paulo, Brasil, reforçando sua relevância como poluente de interesse ambiental.

Objetivos

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar as características físico-químicas, os riscos ambientais e os potenciais perigos à saúde associados à loratadina, integrando dados publicados, informações da base química PubChem e uma ampla avaliação *in silico* realizada por meio do software livre VEGA QSAR.

Material e Métodos

As propriedades físico-químicas da loratadina foram obtidas na base pública de informações químicas PubChem, mantida pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), considerando fórmula molecular, massa molecular, estado físico, ponto de fusão, solubilidade em água e coeficiente de partição octanol–água [6]. Os dados referentes ao comportamento ambiental e à ecotoxicidade foram obtidos de Roveri et al. [1], que avaliaram persistência, biodegradabilidade, mobilidade, bioacumulação e toxicidade aquática por meio da integração de métodos computacionais e ensaios ecotoxicológicos.

Para ampliar a caracterização da loratadina, foi analisado integralmente o relatório gerado pelo software livre VEGA QSAR [7], abrangendo 113 modelos/*endpoints* relacionados às propriedades físico-químicas, destino ambiental, bioacumulação, ecotoxicidade e diferentes efeitos toxicológicos e mecanísticos. Para a seleção das predições, adotou-se como critério operacional *conservador Global Applicability Domain Index* (AD) > 0,80, considerando-se também as informações de confiabilidade fornecidas pelo modelo [7]. Resultados com AD ≤ 0,80 ou sem valor numérico foram excluídos da

caracterização final. O valor de AD > 0,80 foi empregado como critério metodológico deste estudo.

Resultados e Discussão

A análise integrada evidenciou características físico-químicas e ecotoxicológicas relevantes para a loratadina. O composto apresenta elevada lipofilicidade (LogP = 5,20), baixa solubilidade em água e baixa mobilidade, além de potencial persistência e bioacumulação [1;6]. Ensaios ecotoxicológicos demonstraram toxicidade para organismos aquáticos de diferentes níveis tróficos, com maior sensibilidade dos microcrustáceos, particularmente *Ceriodaphnia dubia*, para a qual foi determinada uma Concentração Efetiva Mediana (EC50) de 0,24 mg/L após sete dias de exposição [1]. Essas características, associadas à recente detecção da loratadina em águas superficiais no município de Cubatão, São Paulo, Brasil, reforçam sua relevância como poluente de interesse ambiental.

A avaliação do relatório completo do VEGA demonstrou que, dos 113 modelos/*endpoint*s analisados, 16 (14,2%) atenderam ao critério operacional AD > 0,80, enquanto 97 (85,8%) apresentaram AD ≤ 0,80 ou não possuíam valor numérico disponível [7] (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização toxicológica e físico-química da loratadina com base nos 16 modelos/endpoints do VEGA QSAR que atenderam ao critério operacional de domínio de aplicabilidade (AD > 0,80).

Parâmetro/endpoint	Resultado	AD
Toxicidade do desenvolvimento/reprodução	Toxicante	0,880
Irritação ocular	Não irritante	0,861
Micronúcleo *in vivo*	Não genotóxico	0,873
Receptor de estrogênio	Não ativo	0,877
Receptor tireoidiano α	Inativo	0,889
Receptor tireoidiano β	Inativo	0,889
Tireoperoxidase	Inativa	0,877
LogP – MLogP	4,32	0,850*
LogP – ALogP	5,00	1,000
Ligação a proteínas plasmáticas – LogK	1,3414	0,850*
Aromatase	Inativa	1,000
PXR – receptor X de pregnano	Ativo	1,000
PPARγ – receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma	Ativo	1,000
PPARα – receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissoma	Inativo	1,000

NRF2	Inativo	1,000
Meia-vida de eliminação corporal total	5,659 h	0,850*

Fonte: VEGA [7]. *Embora apresentem AD > 0,80, o próprio relatório VEGA fornece advertências quanto à aplicabilidade/confiabilidade desses modelos, que devem ser consideradas na interpretação.

Entre os resultados selecionados, destacaram-se o alerta para toxicidade do desenvolvimento/reprodução (AD = 0,880) e a atividade nos receptores nucleares PXR (receptor X de pregnano) e PPARγ (receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma), ambos com AD = 1,000 [7]. Em contrapartida, foram obtidos resultados negativos para genotoxicidade *in vivo* (AD = 0,873), atividade mediada pelo receptor de estrogênio (AD = 0,877), receptores tireoidianos α e β (AD = 0,889), tireoperoxidase (AD = 0,877) e aromatase (AD = 1,000). A elevada lipofilicidade também foi corroborada pelo modelo ALogP, que estimou LogP = 5,00 (AD = 1,000) [7].

Os resultados corroboram os achados de Roveri et al. [1], que caracterizaram a loratadina como um composto de elevada hidrofobicidade, baixa mobilidade, potencial persistência e toxicidade para organismos aquáticos. A ampla triagem realizada pelo VEGA complementa esses achados ao indicar potenciais perigos toxicológicos ainda pouco explorados [7]. Embora apenas 14,2% dos modelos/*endpoints* tenham atendido ao critério conservador de AD > 0,80, os alertas para toxicidade do desenvolvimento/reprodução e atividade nas vias PXR e PPARγ indicam *endpoints* prioritários para investigação.

Esses resultados devem ser interpretados como indícios de perigo, e não como evidência direta de risco à saúde humana, uma vez que não foi realizada avaliação de exposição. Dessa forma, a integração entre dados experimentais e ferramentas *in silico* amplia a caracterização ambiental e toxicológica da loratadina e fornece subsídios para seu monitoramento e para estudos experimentais futuros.

Conclusões

A avaliação integrada demonstrou que a loratadina apresenta propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas relevantes para sua ocorrência e comportamento no ambiente aquático. A elevada lipofilicidade, baixa mobilidade, potencial persistência e toxicidade para organismos aquáticos sustentam sua relevância sob a perspectiva ambiental.

A avaliação abrangente pelo VEGA incluiu 113 modelos/*endpoints,* dos quais apenas 16 (14,2%) atenderam ao critério operacional de AD > 0,80 adotado neste estudo, evidenciando a importância da análise do domínio de aplicabilidade na interpretação de

resultados QSAR. Entre as predições consideradas aplicáveis, foram identificados alertas relacionados à toxicidade do desenvolvimento/reprodução e à atividade nas vias PXR e PPARγ, enquanto não foram observados alertas para genotoxicidade *in vivo*, atividade estrogênica, receptores tireoidianos, tireoperoxidase e aromatase.

A integração dessas evidências, associada à recente detecção da loratadina em águas superficiais de Cubatão, reforça a necessidade de ampliar seu monitoramento ambiental e de desenvolver estudos experimentais destinados à confirmação dos potenciais efeitos toxicológicos identificados *in silico*.

Referências

1. Roveri, V., Lopes Guimaraes, L., & Correia, A. T. (2024). Computational modeling (in silico) methods combined with ecotoxicological experiments (in vivo) to predict the environmental risks of an antihistamine drug (loratadine). *Drug and chemical toxicology*, *47*(5), 544-555.
2. Ortega, A. D. S. B., Roveri, V., de Souza Paço, M., Lebre, D. T., Maranho, L. A., & Pereira, C. D. S. (2025). Occurrence and potential ecological risks of pharmaceuticals and illicit drugs (PhIDs) in the Santos-São Vicente Estuarine System (SSVES), Brazil. *Marine Pollution Bulletin*, *219*, 118291.
3. Armaković, S., Armaković, S. J., & Abramović, B. F. (2016). Theoretical investigation of loratadine reactivity in order to understand its degradation properties: DFT and MD study. Journal of molecular modeling, 22(10), 240.
4. Devillier, P., Roche, N., & Faisy, C. (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. Clinical pharmacokinetics, 47(4), 217-230.
5. Peyrovi, M., & Hadjmohammadi, M. (2015). Extraction optimization of Loratadine by supramolecular solvent-based microextraction and its determination using HPLC. Journal of Chromatography B, 980, 41-47.
6. National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2026). PubChem Compound Summary for CID 3957, Loratadine. PubChem. Obtido em 4 de setembro de 2026.
7. VeGa QsaR software, 2019. Virtual models for property evaluation of chemicals within a Global architecture (VeG, Version 1.1.5 beta 48a). Disponívle em http://www.vega-qsar.eu/. Acessado em 04 de setembro de 2026.