

PREDIÇÃO DA TOXICIDADE AMBIENTAL DE FÁRMACOS CORTICOIDES UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS, ALÉRGICAS E AUTOIMUNES

PREDICTION OF ENVIRONMENTAL TOXICITY OF CORTICOID DRUGS USED IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY, ALLERGIC AND AUTOIMMUNE DISEASES

Fernanda Correia de Oliveira ^{1,2}, Vinicius Roveri ², Piter Gil dos Santos², Marcela Nascimento Ferreira Povoas², Walber Toma^{1,2}, Luciana Lopes Guimarães ^{1,2}

¹ Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia

² Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília

E-mail para contato: fcorreiaeoliveira18@gmail.com

RESUMO – Com base na crescente preocupação mundial com a presença de fármacos e produtos de uso pessoal em ecossistemas aquáticos, diversos estudos têm apontado potenciais impactos destas substâncias na vida aquática. Com isso surge a necessidade de avaliar a toxicidade ambiental de diversos tipos de medicamentos. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise ecotoxicológica de cinco fármacos da classe dos corticoides, através de modelos de predição de toxicidade utilizando o software ECOSAR v1.11, sendo os resultados classificados de acordo com a diretiva europeia 96/67/CEE. Os resultados obtidos revelaram efeitos preocupantes, especialmente em relação à toxicidade crônica, já que quatro dos cinco compostos analisados apresentaram potencial tóxico relevante.

Palavras-chave: Ecotoxicologia, Fármacos no ambiente, Corticoides, ECOSAR, in silico.

ABSTRACT – Given the growing global concern about the presence of pharmaceuticals and personal care products in aquatic ecosystems, several studies have highlighted the

potential impacts of these substances on aquatic life. This raises the need to assess the environmental toxicity of various types of medications. In this context, this study aims to conduct an ecotoxicological analysis of five corticosteroid drugs using toxicity prediction models using ECOSAR v1.11 software. The results were classified according to European Directive 96/67/EEC. The results revealed worrying effects, especially regarding chronic toxicity, as four of the five compounds analyzed exhibited significant toxic potential.

Keywords: Ecotoxicology, Drugs in the environment, Corticosteroids, ECOSAR, *in silico*.

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos são compostos utilizados globalmente que têm sido foco da toxicologista ambiental devido à sua acumulação em ecossistemas aquáticos (Oggier et al., 2010). Ingredientes ativos de compostos farmacológicos são encontrados no ambiente, incluindo águas potáveis e poluídas, sendo que a acumulação de produtos farmacêuticos em ambientes aquáticos pode afetar peixes e outros organismos não-alvos (Li et al., 2011).

O objetivo da ecotoxicologia é entender e prever efeitos de substâncias químicas em seres vivos e comunidades naturais (Chapman, 2006). O impacto dos produtos farmacêuticos em organismos aquáticos expostos às concentrações mais baixas muitas vezes é observado após longo período de exposição (Thibaut e Porte, 2008). Devido à natureza conservadora da fisiologia dos vertebrados, muitas drogas projetadas para humanos são susceptíveis de ter efeitos semelhantes em vertebrados e invertebrados aquáticos e, portanto, se torna muito relevante o estudo dos fármacos para peixes, visto que a acumulação de produtos farmacêuticos em ambientes aquáticos pode afetá-los.

A principal via de contaminação do meio ambiente com fármacos é o lançamento de esgotos in natura e tratados. Então, a ocorrência de fármacos residuais no meio ambiente pode apresentar efeitos adversos em organismos aquáticos e terrestres (Barry, 2013). Os sistemas domésticos (fossas sépticas) ou municipalizados (estações de tratamento de águas residuais) não são eficazes na remoção de resíduos, sendo assim, os medicamentos conseguem chegar com facilidade a águas de superfície, ao ambiente marinho, a águas subterrâneas, e inclusive às águas de consumo (Jones et al., 2002; Miao et al. 2002; Daughton e Ternes, 1999; Halling-Sørensen et al., 1998).

Neste contexto, o presente estudo tem como principal objetivo realizar estudos das relações de atividade de estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) dos medicamentos que estão sendo utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias, alérgicas e autoimunes. Foram estimados através do emprego de modelos computacionais em organismos pertencentes a três níveis tróficos: algas (Alga verde), crustáceos (*Daphnia* spp.) e peixes (Marzabal et al., 2022).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a seleção dos corticoides incluídos no presente estudo, foram consultadas várias bases de dados, como Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, além de livros de farmacologia e bases de dados de química e toxicologia. Foram selecionados corticoides utilizados no tratamento de doenças inflamatórias, alérgicas e autoimunes (tabela 1).

Tabela 1: Fármacos selecionados para o estudo

Classe	Fármacos
Corticosteróides naturais	1. Hidrocortisona
Glicocorticóides	2. Prednisona
	3. Dexametasona
	4. Triancinolona
Mineralocorticóides	5. Fludrocortisona

Para as análises *in silico*, 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 (USEPA, 2012). As relações estrutura-atividade apresentadas neste programa serão 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 (Marzabal et al., 2022). Foram conduzidas análises de toxicidade aguda e crônica em organismos aquáticos pertencentes a três níveis tróficos: algas (Alga verde), crustáceos (*Daphnia* spp.) e peixes.

Os resultados obtidos nas análises de toxicidade foram então classificados de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE (tabela 2) permite que diferentes substâncias sejam avaliadas de acordo com os resultados pontuais de sua toxicidade (CEC, 1996). Cabe destacar que ainda não existe regulamentação similar no Brasil.

Tabela 2: Classificação da toxicidade de acordo com a Diretiva europeia 93/67/EEC

Não Tóxico	Nocivo	Tóxico	Muito Tóxico	Extremamente Tóxico
CE ₅₀	CE ₅₀ entre	CE ₅₀ entre	CE ₅₀ entre	CE ₅₀
>100mg/L	10 e 100mg/L	1 e 10mg/L	0,1 e 1mg/L	<0,1 mg/L

CL₅₀, Concentração Letal Média; CE₅₀, Concentração Efetiva Média.

Fonte: Commission directive 93/67/EEC (CEC, 1996).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na crescente preocupação mundial com a presença de fármacos e produtos de uso pessoal em ecossistemas aquáticos, diversos estudos têm apontado a preocupação crescente devido aos potenciais impactos na vida aquática. Com isso surge a necessidade de avaliar a toxicidade ambiental de diversos tipos de medicamentos, incluindo os corticoides.

Os corticoides são compostos químicos que têm como principais indicações tratar doenças inflamatórias, alérgicas e autoimunes em seres humanos, sendo que estes fármacos se encontram dentre as classes de medicamentos mais amplamente prescritas em todo o mundo, com um mercado estimado em mais de 10 bilhões de dólares por ano (Hodgens e Sharman, 2025).

No entanto, esses compostos também podem chegar ao meio ambiente, especialmente por meio do descarte doméstico e da sobra gerada na produção de medicamento ou por meio de efluentes de estações de tratamento de esgoto. Sendo assim, a avaliação da toxicidade ambiental de fármacos corticoides é um tema de grande relevância.

Os resultados obtidos nas avaliações da toxicidade aguda e toxicidade crônica dos fármacos selecionados no presente estudo estão mostrados nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda dos fármacos selecionados no presente estudo, de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE

EXPOSIÇÃO AGUDA			
	ALGAS VERDES	<i>DAPHNIA</i>	PEIXES
Hidrocortisona	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Prednisona	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Dexametasona	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Triancinolona	Nocivo	Não Tóxico	Não Tóxico
Fludrocortisona	Nocivo	Nocivo	Nocivo

Tabela 4: Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade crônica dos fármacos selecionados no presente estudo, de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE

EXPOSIÇÃO CRÔNICA			
	ALGAS VERDES	<i>DAPHNIA</i>	PEIXES
Hidrocortisona	Nocivo	Tóxico	Tóxico
Prednisona	Nocivo	Tóxico	Tóxico
Dexametasona	Nocivo	Tóxico	Tóxico
Triancinolona	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Fludrocortisona	Nocivo	Tóxico	Tóxico

Os resultados revelaram uma toxicidade relevante para todos os fármacos estudados, com exceção da exposição aguda de *Daphnia* para o fármaco triancinolona. Os dados aqui apresentados destacam a importância das avaliações ecotoxicológicas e poderão fornecer subsídios para o planejamento de ações visando o monitoramento de fármacos em por Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) assim como a adoção de programas de descarte correto de medicamentos.

4 CONCLUSÃO

Com base nos objetivos do estudo, conclui-se que a predição da toxicidade ambiental de fármacos corticoides utilizando o software ECOSAR revelou efeitos preocupantes, especialmente em relação à toxicidade crônica para *Daphnia* e peixes, já que quatro dos cinco compostos analisados foram classificados como tóxicos de acordo com diretiva europeia 93/67/CEE. Agradeço à professora Luciana Lopes Guimarães pelo apoio e orientação.

5 REFERÊNCIAS

Barry, M. J. Effects of fluoxetine on the swimming and behavioural responses of the Arabian killifish. *Ecotoxicology*, n.22, p. 425-432, 2013.

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.

Chapman, P. M. Emerging substances - Emerging problems? *Environmental Toxicology and Chemistry*, v.25, n.6, p.1445-1447. 2006.

Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* 107: 907-938, 1999.

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research* 36: 5013-5022, 2002.

Kemper N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators* 8: 1-13, 2008.

Kleiner DK, Katz SE, Ward PM . Development of in vitro antimicrobial resistance in bacteria exposed to residue level exposures of antimicrobial drugs, pesticides and veterinary drugs. *Chemotherapy* 53(2):132-136, 2007.

Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützholt HC, Jorgensen SE . Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere*, 36(2):357-93, 1998.

Hodgens A., Sharman, T . Corticosteroids. StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/> acesso em 24.09.2025

Li, Z. H. et al. Chronic toxicity of verapamil on juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): effects on morphological indices, hematological parameters and antioxidant responses. *Journal of Hazardous Materials*, n.185, p.870-880, 2011.

Marzabal, A. L. F. , Roveri, V., de Freitas, M. S., Toma, W., Guimarães, L. L. . Medicamentos antirretrovirais: concentração ambiental estimada e avaliação de risco ecológico em Estações de Tratamento de Esgotos de Cubatão, São Paulo, Brasil. *Research, Society and Development*, 11(4), e52111427595-e52111427595, 2022.

Moreira, D. G. et al. Levels and effects of antidepressant drugs to aquatic organisms. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, p. 109322, 2022.

Oggier, D. M. et al. Effects of diazepam on gene expression and link to physiological effects in different life stages in zebrafish *Danio rerio*. *Environmental Science and Technology*, n.44, p.7685-7691, 2010.

Thibaut, R.; Porte, C. Effects of fibrates, anti-inflammatory drugs and antidepressants in the fish hepatoma cell line PLHC-1: cytotoxicity and interactions with cytochrome P450 1A. *Toxicology in Vitro*, n.22, p.1128-1135, 2008.