

PREDIÇÃO DA TOXICIDADE AMBIENTAL DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIOIDES UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOR

PREDICTION OF ENVIRONMENTAL TOXICITY OF OPIOID ANALYTIC DRUGS USED IN PAIN TREATMENT

Gabriella Olivier Vieira^{1,2}, Vinicius Roveri^{2,3,4}, Piter Gil dos Santos², Marcela Nascimento Ferreira Povoas², Walber Toma,^{1,2} Luciana Lopes Guimarães^{1,2}

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

²Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília

³Universidade Metropolitana de Santos, Santos, SP

⁴Interdisciplinary Centre of Marine and Environmental Research (CIMAR/CIIMAR),
Universidade do Porto, Matosinhos, Portugal.

E-mail para contato: oliviergabiss@gmail.com

RESUMO – Este estudo avaliou a predição de toxicidade ambiental de dez fármacos opioides usados no tratamento da dor, por meio de análises in silico com o programa ECOSAR™ Versão 1.11, presente na plataforma EPI Suite®. Foram estimados os efeitos agudos e crônicos sobre algas, crustáceos e peixes. Os valores obtidos foram classificados segundo os critérios estabelecidos na Diretiva Europeia 93/67/CEE. Os resultados revelaram que como a buprenorfina e a pentazocina apresentaram toxicidade elevada, com classificações extremas, em diferentes espécies. Os dados obtidos no presente estudo reforçam a necessidade de políticas públicas para descarte adequado de medicamentos, assim como a melhoria nas tecnologias empregadas no tratamento do esgoto doméstico.

Palavras-chave: Opioides; Toxicidade ambiental; Ecotoxicologia; ECOSAR; in silico.

ABSTRACT – This study evaluated the predicted environmental toxicity of ten opioid drugs used in pain management through in silico analyses using the ECOSAR™ program Version 1.11, available in the EPI Suite® platform. Acute and chronic effects on algae, crustaceans, and fish were estimated. The values obtained were classified according to the criteria established in European Directive 93/67/EEC. The results revealed that buprenorphine and pentazocine presented

high toxicity, with extreme classifications, in different species. The data obtained in this study reinforce the need for public policies for proper drug disposal, as well as for improved technologies used in domestic sewage treatment.

Keywords: Opioids; Environmental toxicity; Ecotoxicology; ECOSAR; *in silico*.

1 INTRODUÇÃO

Os opioides compõem uma classe de fármacos bastante empregada na medicina atual, especialmente no manejo de dores intensas — sejam agudas, crônicas, relacionadas ao câncer ou a outras naturezas. Seu efeito analgésico é bem documentado, porém, é impossível ignorar os riscos associados ao uso prolongado ou sem controle, como na dependência química. (Nascimento et al., 2011; da Silva et al., 2020).

Juntamente com isso, surge a urgência de compreender melhor os mecanismos de toxicidade ambiental desses medicamentos, a fim de estabelecer políticas públicas para o descarte seguro e estratégias regulatórias para mitigar seu impacto. Os dados sobre a ecotoxicidade de fármacos e seus metabólitos para organismos não humanos ainda são escassos e limitam a nossa compreensão do comportamento ambiental e seus efeitos potenciais (Marzabal et al., 2022).

Portanto, a relevância do presente tema é justificada pela crescente importância das questões ambientais associadas a resíduos farmacêuticos, em relação a certos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, com o ODS 14 (Vida na água) e pela crescente necessidade de expandir o conhecimento científico sobre a ecotoxicologia de medicamentos de uso humano. Espera-se que os resultados do trabalho beneficiem a manutenção de práticas de descarte proativo, propiciem a elaboração de legislação ambiental e destaquem o valor do uso racional de medicamentos no enfrentamento da poluição farmacêutica.

Para tal, foram analisadas suas características físico-químicas, dados sobre farmacocinética e a relação entre estrutura e ecotoxicidade, utilizando as ferramentas computacionais ECOSAR e EPI Suite®, seguido de uma classificação da toxicidade conforme a diretiva europeia 93/67/CEE.

Nessa circunstância, este estudo tem como objetivo realizar a predição da toxicidade ambiental (aguda e crônica) de dez fármacos opioides amplamente utilizados no tratamento da dor, por meio de modelos computacionais que simulam seus efeitos em organismos aquáticos

representantes de três níveis tróficos: algas verdes, crustáceos do gênero *Daphnia* e peixes. A hipótese principal é que, assim como afetam células humanas, esses compostos e seus metabolitos poderão ter efeitos tóxicos em organismos aquáticos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A primeira etapa do estudo baseou-se na seleção dos dez fármacos, considerando os opioides mais utilizados clinicamente: codeína, tramadol, buprenorfina, pentazocina, butorfanol, morfina, fentanil, petidina, oxicodona e metadona. Essa escolha foi feita baseada em sua representação terapêutica, incluindo desde opioides fracos até mais potentes.

A predição da toxicidade aquática foi obtida com o uso do software ECOSAR v1.11, juntamente ao EPI Suite® (USEPA, 2012). Esse modelo baseia-se em relações estrutura-atividade (SARs) para estimar as concentrações efetivas (CE₅₀) e letais (CL₅₀).

As análises consideraram organismos aquáticos representantes de três níveis tróficos: algas verdes, microcrustáceos (*Daphnia*) e peixes.

Os valores obtidos foram classificados segundo os critérios estabelecidos na Diretiva Europeia 93/67/CEE (CEC, 1996), que define a classificação da toxicidade ambiental com base em valores de CE₅₀ e CL₅₀ (tabela 1). Essa normatização possibilita uma análise comparativa do risco potencial de cada substância. Cabe destacar que não existe ainda regulamentação similar no Brasil.

Tabela 1. Classificação da toxicidade para efeitos de substâncias lançadas no ambiente aquático

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

FONTE: adaptado de commission directive 93/67/CEE (CEC, 1996)

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo podem ser visualizados na Tabela 2, que apresenta a classificação da toxicidade dos fármacos opioides estudados conforme a diretiva europeia 93/67/CEE.

*Tabela 2. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica dos fármacos selecionados no presente estudo, de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE**

Fármacos (Log Kow)	TOXICIDADE AGUDA			TOXICIDADE CRÔNICA		
	ALGAS VERDES	DAPHNIA	PEIXES	ALGAS VERDES	DAPHNIA	PEIXES
Codeína (1,19)	Nocivo	Muito tóxico	Tóxico	Tóxico	Extremamente tóxico	Muito tóxico
Tramadol (2,63)	Muito tóxico	Tóxico	Nocivo	Muito tóxico	Muito tóxico	Muito tóxico
Buprenorfina (4,98)	Extremamente tóxico	Muito tóxico	Muito tóxico	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico
Pentazocina (4,64)	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico	Muito tóxico	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico
Butorfanol (3,68)	Muito tóxico	Muito tóxico	Tóxico	Muito tóxico	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico
Morfina (0,89)	Nocivo	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Extremamente tóxico	Muito tóxico
Fentanil (4,05)	Muito tóxico	Muito tóxico	Tóxico	Muito tóxico	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico
Petidina (2,72)	Muito tóxico	Tóxico	Tóxico	Muito tóxico	Muito tóxico	Muito tóxico
Oxicodona (0,66)	Nocivo	Nocivo	Não tóxico	Nocivo	Tóxico	Nocivo
Metadona (3,93)	Muito tóxico	Muito tóxico	Tóxico	Muito tóxico	Muito tóxico	Muito tóxico

* A classificação dos fármacos baseada na diretiva europeia 96/67/CEE mostrada na tabela está de acordo com o grupo químico e espécie que mostrou maior sensibilidade na predição de ECOSAR.

Na avaliação da toxicidade aguda, os fármacos buprenorfina e pentazocina e metadona se destacaram por apresentarem os baixos valores de CE_{50} o que indica uma elevada toxicidade. Em contrapartida, fármacos como codeína, oxicodona e morfina apresentaram concentrações mais altas, superiores a 10 mg/L em pelo menos uma das espécies, o que as posiciona como substâncias de menor risco imediato, classificadas como nocivas ou de baixa toxicidade.

Para as análises da toxicidade crônica, destaque novamente para os compostos classificados como extremamente tóxicos nas três espécies avaliadas, sendo ainda mais preocupantes: buprenorfina e pentazocina, com valores inferiores a 0,1 mg/L em todos os organismos estudados.

Destacam-se ainda os valores elevados observados de logKow (coeficiente de partição octanol/água) para buprenorfina e pentazocina (3,68 e 4,64, respectivamente), sendo este parâmetro relacionado com a lipofilicidade das substâncias, utilizado como uma ferramenta que auxilia a avaliação da absorção, distribuição e potencial bioacumulação de substâncias químicas em organismos aquáticos (Nordberg et al. 2009).

De forma geral, os resultados das avaliações da toxicidade aguda e crônica demonstraram que, mesmo em pequenas concentrações no meio aquático, alguns opioides têm a capacidade de produzir efeitos biológicos adversos em organismos aquáticos.

Além disso, a inexistência de uma regulamentação específica no Brasil sobre o monitoramento de medicamentos, representando uma fragilidade importante para a questão abordada neste estudo.

Os resultados encontrados neste estudo não apenas reforçam a toxicidade potencial dos opioides nos ecossistemas aquáticos, como também apontam para a necessidade de medidas mais rigorosas de controle e descarte. O trabalho contribui para ampliar o debate sobre a presença de fármacos no meio aquático, fortalecendo a importância da ecotoxicologia dentro das áreas da Farmácia e da Saúde Pública, trazendo dados relevantes para futuros estudos e políticas ambientais.

4 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo confirmam que diversos fármacos opioides amplamente utilizados na prática clínica apresentam elevado potencial tóxico para organismos aquáticos, mesmo em baixas concentrações. Substâncias como a buprenorfina e a pentazocina, mostraram níveis críticos no perfil de toxicidade aguda e crônica, reforçando a urgência de discutir estratégias de descarte adequado de medicamentos e de monitoramento ambiental destas substâncias no meio aquático. Agradeço à Universidade Santa Cecília e aos professores orientadores pelo apoio à realização desta pesquisa.

5 REFERÊNCIAS

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.

Da Silva, J.C.S., de Souza, F.D.C.R. and de Andrade Aoyama, E. (2020) ‘A incidência do uso indiscriminado de medicamentos’, *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, 2(1).

Marzabal, A.L.F. et al. (2022) ‘Antiretroviral drugs: predicted environmental concentration and ecological assessment in sewage treatment plants in Cubatão, São Paulo, Brazil’, *Research, Society and Development*, 11(4), p. e52111427595.

Nordberg, M., Templeton, D. M., Andersen, O., & Duffus, J. H.. Glossary of terms used in ecotoxicology (IUPAC Recommendations 2009). *Pure and Applied Chemistry*, 81(5), 829-970, 2009.

Nascimento, D.C.H. et al. (2011) ‘Dependência de opioide em pacientes com dor crônica’, *Revista Dor*, 12(2), pp. 160–165.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. EPI Suite® v.4.11. The Estimation Programs Interface. (2012). <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite-the-estimation-program-interface-v411>.