

AVALIAÇÃO ECOTOXICOLÓGICA *IN SILICO* DE MARCADORES QUÍMICOS DE FITOTERÁPICOS E PRINCÍPIOS ATIVOS SINTÉTICOS COM AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA

IN SILICO ECOTOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF CHEMICAL MARKERS OF HERBAL MEDICINES AND SYNTHETIC ACTIVE INGREDIENTS WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTION

Marcelo dos Reis Crisanto Filho, Vinicius Roveri, Piter Gil dos Santos, Marcela Nascimento Ferreira Povoas, Walber Toma, Luciana Lopes Guimarães.

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília
E-mail para contato: marcelocrisanto0@gmail.com

RESUMO – *Este estudo apresenta uma avaliação ecotoxicológica in silico em organismos aquáticos de quatro marcadores químicos presentes em fitoterápicos com propriedades anti-inflamatórias e quatro fármacos sintéticos utilizados para a mesma indicação terapêutica (cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno e nimesulida). A predição da toxicidade aguda foi estimada utilizando o software ECOSAR v1.11, e as substâncias foram classificadas quanto à toxicidade conforme a Diretiva Europeia 93/67/CEE. Os resultados obtidos indicaram que a maioria dos marcadores químicos dos fitoterápicos selecionados no presente estudo demonstrou toxicidade aguda relevante para os organismos aquáticos analisados, assim como os fármacos sintéticos selecionados no presente estudo.*

Palavras-chave: ecotoxicologia, fitoterápicos, anti-inflamatórios, ECOSAR, poluentes emergentes.

ABSTRACT – *This study presents an in silico ecotoxicological evaluation in aquatic organisms of four chemical markers present in herbal medicines with anti-inflammatory properties and four synthetic drugs used for the same therapeutic indication (ketoprofen, diclofenac, ibuprofen, and nimesulide). Acute toxicity prediction was estimated using ECOSAR v1.11 software, and the substances were classified according to European Directive 93/67/EEC. The results obtained*

indicated that most of the chemical markers of the herbal medicines selected in this study demonstrated relevant acute toxicity to the aquatic organisms analyzed, as did the synthetic drugs selected in this study.

Keywords: ecotoxicology, phytotherapeutics, anti-inflammatory agents, ECOSAR, emerging contaminants.

1 INTRODUÇÃO

A presença de fármacos em ambientes aquáticos é reconhecida como um problema ambiental emergente, especialmente devido à crescente detecção de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como diclofenaco e ibuprofeno, em águas superficiais e efluentes de estações de tratamento de esgoto. Mesmo em concentrações da ordem de ng/L a µg/L, esses contaminantes podem provocar efeitos adversos em organismos aquáticos não alvo, como microalgas, invertebrados e peixes, em razão de sua persistência e potencial de bioacumulação (Justi et al., 2025).

Embora haja ampla preocupação com os impactos ecotoxicológicos de medicamentos sintéticos, os dados sobre os efeitos ambientais de compostos derivados de plantas medicinais ainda são escassos. Apesar de os fitoterápicos serem frequentemente considerados mais seguros por sua origem natural, estudos indicam que seus metabólitos também podem apresentar toxicidade para organismos aquáticos (Fernandes e Guimarães, 2020).

Diante desse cenário, torna-se urgente compreender melhor os mecanismos de toxicidade ambiental desses medicamentos, com vistas à formulação de políticas públicas para o descarte seguro e ao desenvolvimento de estratégias regulatórias que mitiguem seus impactos (Marzabal et al., 2022).

Neste contexto, o presente estudo propõe uma abordagem comparativa *in silico* entre compostos fitoterápicos e sintéticos com ação anti-inflamatória, avaliando sua toxicidade aguda em três níveis tróficos aquáticos: algas, crustáceos (*Daphnia*) e peixes. A modelagem foi realizada por meio do software ECOSAR v1.11, integrado à plataforma EPI Suite® v.4.11 (USEPA, 2012), amplamente reconhecido por sua capacidade de estimar toxicidade aguda e crônica com base em relações estrutura-atividade.

O presente estudo está alinhado aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU, especialmente o ODS 14 (Vida na Água), e à Portaria nº 1.122/2020 do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI), que incentiva o desenvolvimento de tecnologias sustentáveis.

A relevância do tema é justificada pela crescente preocupação com os impactos ambientais associados aos resíduos farmacêuticos e pela necessidade de ampliar o conhecimento científico sobre a ecotoxicologia de medicamentos fitoterápicos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo de simulação computacional preditiva, de natureza aplicada, com abordagem quantitativa e caráter exploratório-descritivo. O objetivo foi avaliar, por meio de modelos computacionais, os possíveis efeitos ecotoxicológicos de quatro compostos derivados de plantas medicinais, comparando-os a quatro fármacos anti-inflamatórios sintéticos, considerando organismos representantes de diferentes níveis tróficos de organismos aquáticos. A escolha dessa metodologia justifica-se pela viabilidade e custo-efetividade dos modelos disponíveis para avaliação preliminar de risco ambiental, especialmente diante da escassez de dados experimentais em larga escala sobre esses compostos.

Na primeira etapa, foram selecionados os marcadores químicos dos fitoterápicos de interesse: arnica, calêndula, garra-do-diabo e unha-de-gato. A tabela 1 reúne informações sobre as indicações terapêuticas e marcadores químicos das quatro espécies vegetais selecionadas para o presente estudo. Cabe destacar que o conceito de marcador químico na área da Fitoterapia se aplica ao “componente ou classe de compostos químicos, presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente que tenha correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos” (Brasil, 2014a).

Tabela 1: Indicações terapêuticas e marcadores químicos das quatro espécies vegetais selecionadas para o presente estudo.

Nome Popular	Nomenclatura botânica	Indicação terapêutica	Marcador químico de referência selecionado para o presente estudo
Arnica	<i>Arnica montana</i> <i>L.</i>	Equimoses, hematomas e contusões.	Helenalina*
Calêndula	<i>Calendula officinalis</i> <i>L.</i>	Cicatrizante, anti-inflamatório. A atividade anti-inflamatória relatada para os extratos das flores de <i>Calendula officinalis</i> está relacionada à sua ação cicatrizante	Hiperosídeo
Garra-do-diabo	<i>Harpagophytum procumbens</i> <i>DC. ex Meissn</i>	Anti-inflamatório. Alívio de dores articulares moderadas e dor lombar baixa aguda.	Harpagosídeo
Unha de gato	<i>Uncaria tomentosa</i> <i>(Willd. ex Roem. & Schult.) DC.</i>	Anti-inflamatório nos casos de artrite reumatoide, osteoartrite.	Mitrafilina

*disponível apenas nesta forma na base de dados CHEMSPIDER (2024), componente presente na Arnica montana. Fonte: Brasil, 2014b

A predição da toxicidade aquática foi realizada com o software ECOSAR v1.11, integrado ao EPI Suite® v.4.11 (USEPA, 2012). O modelo baseia-se em relações estrutura-atividade (SARs) para estimar as concentrações efetivas (CE₅₀) e letais (CL₅₀) para três grupos representativos da cadeia trófica aquática: algas verdes, crustáceos (*Daphnia magna*) e peixes. O ECOSAR utiliza algoritmos fundamentados em extensas bases de dados toxicológicos experimentais, fornecendo estimativas confiáveis para triagens iniciais de risco ambiental.

Os valores obtidos foram classificados conforme os critérios da Diretiva Europeia 93/67/CEE (tabela 2), que define faixas de toxicidade ambiental com base nos valores de CE₅₀

e CL₅₀: não tóxico (>100 mg/L), nocivo (10–100 mg/L), tóxico (1–10 mg/L), muito tóxico (0,1–1 mg/L) e extremamente tóxico (<0,1 mg/L). Essa normatização permite uma análise comparativa do risco potencial de cada substância, ainda que o Brasil careça de regulamentações específicas nessa área.

Tabela 2: Classificação da toxicidade para efeitos de substâncias lançadas no ambiente aquático.

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).

Numa segunda etapa foram selecionados para as análises *in silico* os seguintes fármacos sintéticos da classe dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs): cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno e nimesulida. Foram adotados os mesmos procedimentos para as análises da toxicidade aguda dos fármacos sintéticos em organismos aquáticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda dos marcadores químicos presentes nos fitoterápicos selecionados no presente estudo estão mostrados na tabela 3.

Tabela 3: Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda dos marcadores químicos dos fitoterápicos, de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE

Marcador químico (Fitoterápico)	ALGAS VERDES	DAPHNIA	PEIXES
Helenalina (arnica)	Tóxico	Nocivo	Nocivo

Hiperosídeo (calêndula)	Não tóxico	Não tóxico	Nocivo
Harpagosídeo (garra-do-diabo)	Não tóxico	Tóxico	Nocivo
Mitrafilina (unha-de-gato)	Tóxico	Nocivo	Tóxico

Conforme apresentado na Tabela 3, a maioria dos marcadores químicos dos fitoterápicos demonstrou toxicidade aguda relevante para os organismos aquáticos analisados. O hiperosídeo (*calêndula*) apresentou toxicidade somente para peixes, enquanto o harpagosídeo (*garra-do-diabo*) foi classificado como tóxico para *Daphnia* e nocivo para peixes. Já a helenalina (*arnica*) e a mitrafilina (*unha-de-gato*) foram consideradas tóxicas ou nocivas para todos os níveis tróficos avaliados.

A avaliação dos resultados obtidos nas análises de toxicidade aguda dos fármacos sintéticos selecionados no presente estudo está mostrada na tabela 4.

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

FÁRMACOS	ALGAS VERDES	DAPHNIA	PEIXES
DICLOFENACO	Nocivo	Nocivo	Nocivo
IBUPROFENO	Nocivo	Nocivo	Nocivo
NIMESULIDA	Tóxico	Nocivo	Nocivo
CETOPROFENO	Não tóxico	Não tóxico	Não tóxico

Em contraste, os fármacos sintéticos apresentaram, em sua maioria, toxicidade classificada como nociva ou tóxica para os organismos testados, com exceção do cetoprofeno, que foi considerado não tóxica.

Esses achados reforçam a hipótese de que compostos fitoterápicos, em geral, possuem menor impacto ecotoxicológico potencial quando comparados a seus análogos sintéticos. Tal diferença pode estar relacionada à menor lipofilicidade de muitos compostos naturais, o que reduz seu potencial de bioacumulação.

A ausência de normativas brasileiras específicas para avaliação e descarte de medicamentos no ambiente representa uma lacuna crítica. Enquanto a União Europeia adota diretrizes como a 93/67/CEE para classificar substâncias quanto à toxicidade ambiental, o Brasil ainda carece de políticas claras nesse sentido, o que dificulta ações preventivas e aumenta o risco de contaminação ambiental (Brito et al., 2023; Farias et al., 2023).

De forma geral, os resultados deste estudo contribuem para o avanço do conhecimento sobre os impactos ambientais de medicamentos, especialmente os fitoterápicos, e reforçam a importância da ecotoxicologia como ferramenta essencial para a saúde pública e a sustentabilidade ambiental.

4 CONCLUSÃO

A maioria dos marcadores químicos dos fitoterápicos selecionados no presente estudo demonstrou toxicidade aguda relevante para os organismos aquáticos analisados, assim como os fármacos sintéticos, com exceção do cetoprofeno considerado não tóxico de acordo com a Diretiva 93/67/CEE (CEC, 1996). Essa pesquisa ressalta a importância de conduzir estudos ecotoxicológicos abrangentes não somente com medicamentos, mas também para os metabólitos gerados a partir de seu consumo. A necessidade de aprofundar essa pesquisa é crucial para a proteção dos ecossistemas aquáticos. Espera-se também que os resultados obtidos neste estudo contribuam para a promoção de práticas de descarte proativo e para o uso racional de medicamentos, sejam eles sintéticos ou naturais, no enfrentamento da poluição farmacêutica.

5 REFERÊNCIAS

Brasil a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014.

Brasil b Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 02 de 13 de maio de 2014.

Brito, L. M., dos Anjos, R. M. O., & dos Santos, J. R. B. (2023). Descarte de medicamentos domiciliares: uma análise de amostra obtida de uma ação de extensão realizada no município de Seropédica-Rj. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 27(7), 3660-3682.

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.

Farias, M. L. A., Afonso, M. C., Cola, J. P., & de Castro Luz, A. A. D. (2023). Descarte de medicamentos residencial: uma revisão sistemática da literatura: Residential drug disposal: a systematic literature review. *Health and Biosciences*, 4(3), 5-17.

Fernandes, V. O.; Guimarães, L. L. Avaliação dos impactos ambientais de medicamentos fitoterápicos: predição da toxicidade em organismos aquáticos. In: CONIC-SEMESP, 2020. Disponível em: <https://www.conic-semesp.org.br/anais/files/2020/trabalho-1000006432.pdf>. Acesso em: 17 set. 2025.

Justi, L. H. Z., Silva, J. F., Santana, M. S., Laureano, H. A., Pereira, M. E., Oliveira, C. S., & Guiloski, I. C. (2025). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oxidative stress biomarkers in fish: A meta-analytic review. *Toxicology Reports*, 14, 101910.

Marzabal, A. L. F., Roveri, V., de Freitas, M. S., Toma, W., & Guimarães, L. L. (2022). 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.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. EPI Suite® v.4.11. The Estimation Programs Interface. (2012).