

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA ECOTOXICIDADE DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PÂNCREAS

***IN SILICO* ASSESSMENT OF THE ECOTOXICITY OF ANTINEOPLASTIC DRUGS USED IN PANCREATIC CANCER TREATMENT**

Jeisiane Leite Andrade da Silva, Luciana Lopes Guimarães, Piter Gil dos Santos, Marcela Nascimento Ferreira Povoas, Walber Toma, Vinicius Roveri

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília
E-mail: jeisiane.leite@hotmail.com

Resumo: Devido a crescente preocupação acerca da presença de fármacos no meio ambiente, gerou-se o aumento de estudos voltados para o monitoramento e potencial causador de impactos ambientais. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a ecotoxicidade de fármacos 10 antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer de pâncreas, através de modelos de predição de toxicidade (aguda e crônica) utilizando o software ECOSAR v1.11. O potencial ecotoxicológico das substâncias foi analisado em organismos aquáticos representantes de três níveis tróficos: algas, crustáceos e peixes. Os resultados obtidos revelaram que diversos fármacos utilizados no tratamento do câncer de pâncreas possuem potencial ecotoxicológico relevante em organismos aquáticos.

Palavras-chaves: Ecotoxicidade, Fármacos no ambiente, Antineoplásicos, câncer de pâncreas, poluentes emergentes.

Abstract: Due to growing concern about the presence of pharmaceuticals in the environment, there has been an increase in studies focused on monitoring and their potential environmental impacts. In this context, this study aimed to evaluate the ecotoxicity of 10 antineoplastic drugs used in the treatment of pancreatic cancer, using toxicity prediction models (acute and chronic) using the ECOSAR v1.11 software. The ecotoxicological potential of the substances was analyzed in aquatic organisms representing three trophic levels: algae, crustaceans, and fish. The results revealed that several drugs used in the treatment of pancreatic cancer have significant ecotoxicological potential in aquatic organisms.

Keywords: Ecotoxicity, Drugs in the environment, Antineoplastics, pancreatic cancer, emerging pollutants.

1. INTRODUÇÃO

A ecotoxicologia é uma área da ciência dedicada ao estudo do comportamento, transformação e efeitos de agentes químicos no ambiente, com especial atenção aos ecossistemas aquáticos. Isso se deve ao fato de que muitas substâncias químicas são lançadas diretamente nesses sistemas ou chegam a eles por meio de processos de transporte a partir do ar ou do solo, podendo estar presentes em sua forma original ou como produtos de transformação (Bertoletti, E, 1990)

Fármacos administrados a humanos e animais estão sujeitos a processos metabólicos, e uma parcela significativa — tanto da substância original quanto de seus metabólitos — é excretada por meio da urina, fezes ou esterco. Esses resíduos acabam sendo detectados com frequência em esgotos domésticos e, quando presentes em corpos d'água ou no solo, podem provocar efeitos adversos à saúde humana e à biota (Bila, D. M.; Dezotti, M, et al 2003)

Devido à recorrente detecção desses compostos, os fármacos e seus metabólitos vêm sendo classificados como contaminantes orgânicos emergentes. Sua introdução no ambiente aquático ocorre principalmente por meio do descarte inadequado de resíduos de indústrias farmacêuticas e hospitais, efluentes hospitalares não tratados e excreção direta (Yu, Y.; Wu, L, et al 2011).

Mesmo em baixas concentrações e após exposições de curto prazo, certos contaminantes podem induzir efeitos significativos em organismos não-alvo (Sehonova, P, 2018) Assim, torna-se essencial avaliar os impactos ambientais desses compostos, o que permite estabelecer limites seguros para o descarte de efluentes tratados e aprimorar os processos convencionais de tratamento em Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) (Besse, J. P.; Latour, J. F.; Garric, J, et al 2012).

Entre as classes farmacológicas mais utilizadas, destacam-se os fármacos antineoplásicos, empregados em tratamentos quimioterápicos de pacientes oncológicos. Esses agentes atuam diretamente sobre o DNA, provocando alterações metabólicas e morfológicas nas células, e são reconhecidos por seus efeitos citotóxicos, mutagênicos e carcinogênicos (Bila, D. M.; Dezotti, M, et al 2003).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar os potenciais efeitos tóxicos de dez fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer de pâncreas, bem como de

seus principais metabólitos, em organismos aquáticos. A avaliação será realizada por meio de modelos de predição de toxicidade *in silico*, considerando três níveis tróficos: algas verdes, crustáceos (*Daphnia sp.*) e peixes.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste estudo, foram consultadas diversas fontes de informação, incluindo bases de dados científicas como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, além de livros de farmacologia e plataformas especializadas em química e toxicologia, como PubChem e DrugBank para a seleção dos fármacos. Foram selecionados dez fármacos para o desenvolvimento do estudo: Capecitabina, Oxaliplatina, Irinotecano, Fluorouracil, Gemcitabina, Paclitaxel, Olaparibe, Docetaxel, Erlotinibe e Leucovorina.

As análises de toxicidade aguda e toxicidade crônica foram realizadas através da avaliação da relação estrutura–ecotoxicidade das substâncias por meio de predição *in silico* utilizando o software ECOSAR v1.11, disponível na plataforma EPI Suite® v.4.11 (USEPA, 2012). Esse programa permite estimar a toxicidade de substâncias químicas com base em suas estruturas moleculares, classificando os compostos conforme diferentes classes químicas. As análises foram conduzidas para organismos aquáticos representantes de três níveis tróficos: algas, crustáceos (*Daphnia*) e peixes.

Os resultados obtidos foram então interpretados e classificados de acordo com os critérios estabelecidos pela Diretiva Europeia 93/67/CEE, conforme apresentado na Tabela 1, que define faixas de concentração efetiva (CE₅₀) para categorização da toxicidade em ambientes aquáticos.

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

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

FONTE: Commission Directiva 93/67/EEC (CEC, 1996)

3. RESULTADOS

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos para toxicidade aguda. Seis dos dez fármacos analisados demonstraram potencial tóxico para pelo menos uma das espécies avaliadas. Destacam-se: Fluorouracil e Irinotecano como extremamente tóxicos para algas e *Daphnia*, respectivamente. Paclitaxel, Olaparibe e Docetaxel apresentaram toxicidade relevante em múltiplos níveis tróficos. Gemcitabina, Leucovorina e Capecitabina mostraram baixa toxicidade ou ausência de efeitos agudos relevantes.

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

Fármaco	Algas Verdes	Daphnia	Peixe
Capecitabina	Muito tóxico	Não tóxico	Não tóxico
Oxaliplatina **			
Irinotecano	Muito tóxico	Extremamente tóxico	Nocivo
Fluorouracil	Extremamente tóxico	Não tóxico	Não tóxico
Gemcitabina	Não tóxico	Não tóxico	Não tóxico
Paclitaxel	Tóxico	Nocivo	Tóxico
Olaparibe	Muito tóxico	Tóxico	tóxico
Docetaxel	Tóxico	Tóxico	Tóxico
Erlotinibe	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Leucovorina	Não tóxico	Não tóxico	Não tóxico

* quando encontrado mais de um grupo, a classificação dos resultados foi realizada com o menor valor de LC50 encontrado nas análises.

** não foi possível estimar a toxicidade da Oxaliplatina, devido às limitações do software utilizado.

A Tabela 3 apresenta os resultados de toxicidade crônica. Cinco fármacos demonstraram efeitos tóxicos crônicos em pelo menos uma das espécies: Docetaxel, Paclitaxel, Olaparibe e Irinotecano apresentaram toxicidade elevada em todos os níveis tróficos. Fluorouracil foi classificado como extremamente tóxico para algas e tóxico para peixes. Leucovorina e Gemcitabina mantiveram perfil de baixa toxicidade crônica.

Esses resultados reforçam que a exposição contínua a essas substâncias pode provocar alterações comportamentais, reprodutivas e de desenvolvimento em organismos aquáticos, evidenciando a necessidade de estudos ecotoxicológicos mais abrangentes.

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

FÁRMACO	ALGAS VERDES	DAPHNIA	PEIXE
Capecitabina	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Oxaliplatina**			
Irinotecano	Muito tóxico	Extremamente tóxico	Muito tóxico
Fluorouracil	Extremamente tóxico	Nocivo	Tóxico
Gemcitabina	Não tóxico	Nocivo	Não tóxico
Paclitaxel	Tóxico	Muito tóxico	Extremamente tóxico
Olaparibe	Muito tóxico	Muito tóxico	Muito tóxico
Docetaxel	Tóxico	Extremamente tóxico	Extremamente tóxico
Erlotinibe	Nocivo	Tóxico	Tóxico
Leucovorina	Não tóxico	Não tóxico	Não tóxico

* quando encontrado mais de um grupo, a classificação dos resultados foi realizada com o menor valor de ChV encontrado nas análises

** não foi possível estimar a toxicidade da Oxaliplatina, devido às limitações do software utilizado.

4. CONCLUSÃO

Os fármacos antineoplásicos analisados neste estudo apresentam propriedades citotóxicas e mutagênicas que atuam diretamente sobre o DNA, provocando alterações metabólicas e morfológicas nas células. A avaliação *in silico* realizada por meio do software ECOSAR revelou que diversos compostos utilizados no tratamento do câncer de pâncreas possuem potencial ecotoxicológico relevante em organismos aquáticos representante de diferentes níveis tróficos. Diante disso, torna-se evidente a importância de estudos

ecotoxicológicos mais abrangentes, bem como da implementação de estratégias de gestão ambiental voltadas para o monitoramento e controle desses micropoluentes emergentes.

5. REFERÊNCIAS

BERTOLETTI, E. *Toxicidade e concentração de agentes tóxicos em efluentes industriais*. Revista Ciência e Cultura, São Paulo, v. 43, p. 271–277, 1990.

BESSE, J. P.; LATOUR, J. F.; GARRIC, J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environment International*, Oxford, v. 39, n. 1, p. 73–86, 2012.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. *Fármacos no meio ambiente*. Química Nova, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 523–530, 2003.

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.

SEHONOVA, P. et al. Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: a review. *Science of the Total Environment*, Amsterdam, v. 631, p. 789–794, 2018.

YU, Y.; WU, L. Comparison of four extraction methods for the analysis of pharmaceuticals in wastewater. *Journal of Chromatography A*, Amsterdam, v. 1218, n. 18, p. 2483–2489, 2011.