

PREDIÇÃO DA TOXICIDADE AMBIENTAL DE FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS ANTINEOPLÁSICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

PREDICTION OF ENVIRONMENTAL TOXICITY OF ANTINEOPLASTIC CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS USED IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER

Wivian Santana Mazzitelli Gomes^{1,2}, Vinicius Roveri², 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: wiviansmazzitelli@gmail.com

RESUMO – A poluição por fármacos tem sido detectada no meio ambiente e diferentes estudos demonstram que muitas das substâncias apresentam potencial de afetar a vida aquática na sua forma original ou como seu metabólito. Sendo assim, o presente estudo possui como objetivo avaliar a predição da ecotoxicidade de 10 fármacos quimioterápicos antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer de pulmão através do software ECOSAR v1.11, e classificar os resultados obtidos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE. Os resultados obtidos demonstraram potencial tóxico elevado, com destaque para os fármacos alectinibe, dacomitinibe, entrectinibe e ceritinibe. Os dados obtidos poderão contribuir para o planejamento de ações visando a redução da carga de produtos farmacêuticos para o meio aquático.

Palavras-chave: Fármacos no ambiente; Ecotoxicidade; Antineoplásicos; Câncer de pulmão; ECOSAR.

ABSTRACT – Pharmaceutical pollution has been detected in the environment, and various studies demonstrate that many substances have the potential to affect aquatic life in their original form or as metabolites. Therefore, this study aims to evaluate the predicted ecotoxicity of 10 antineoplastic chemotherapy drugs used in the treatment of lung cancer using the ECOSAR v1.11 software and classify the results according to European Directive 93/67/EEC. The results demonstrated high toxic potential, particularly for alectinib, dacomitinib, entrectinib, and ceritinib. The data obtained may contribute to planning actions aimed at reducing the burden of pharmaceutical products on the aquatic environment.

Keywords: Drugs in the environment; Ecotoxicity; Antineoplastics; Lung cancer; ECOSAR.

1 INTRODUÇÃO

A poluição por fármacos no ambiente tem sido detectada em concentrações de partes por bilhão (ppb; aonde 1 ppb equivale 1 µg/L) ou ainda em partes por trilhão (ppt), embora estes níveis já tenham sido considerados muito baixos para causar danos ambientais, diferentes estudos têm demonstrado que muitas destas substâncias apresentam potencial de afetar a vida aquática em concentrações similares, especialmente em estudos que analisam biomarcadores de exposição e efeitos (ex. CYP450, GST e estabilidade da membrana lisossomal) (Jones *et al.*, 2007; Luzzi, 2021).

A quimioterapia juntamente com a cirurgia e a radioterapia configura-se como um dos três tratamentos estabelecidos para o câncer por meio da prevenção do crescimento e da proliferação das células cancerígenas. Os antineoplásicos são fármacos utilizados no tratamento quimioterápico de pacientes oncológicos, sendo que esta classe apresenta caráter citotóxico e mutagênico. É cada vez maior a utilização desses compostos no tratamento das neoplasias, gerando potenciais impactos ambientais (Kosjek *et al.*, 2011; Besse *et al.*, 2012).

O câncer de pulmão é a doença maligna mais comum em todo o mundo. Além de ser um dos tipos câncer com maior incidência e uma das principais causas de mortalidade por câncer no Brasil, envolvendo várias questões que precisam de atenção por interferirem na forma dos pacientes obterem o diagnóstico, tratamento e sua sobrevida, como o controle do tabagismo, educação dos pacientes, desconhecimento por parte dos pacientes, diagnóstico tardio e desigualdade de acesso ao tratamento de câncer no Brasil (Araujo *et al.*, 2018). A mais recente estimativa mundial apontou que o câncer de pulmão foi a principal causa de morte por câncer (18%) durante o ano de 2020, totalizando 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes no ano (Sung *et al.*, 2020).

Os medicamentos antineoplásicos, também conhecidos como quimioterápicos ou anticâncer, são amplamente utilizados no tratamento de câncer atuando em nível celular sem especificidade, ou seja, não destroem somente as células tumorais. A quimioterapia antineoplásica é aplicada com doses mais próximas das doses máximas individuais toleradas e administradas com a maior frequência possível (Bonassa, 2012; Chabner, 2012).

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar os potenciais efeitos tóxicos de dez fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer em organismos

aquáticos, através de modelos de predição de toxicidade *in silico*, considerando representantes de três níveis tróficos: algas (Alga verde), crustáceos (*Daphnia*) e peixes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo, foram selecionados dez fármacos antineoplásicos para as análises de toxicidade: Ceritinibe, Selpercatinibe, Pralsetinibe, Etoposídeo, Alectinibe, Dacomitinibe, Entrectinibe, Pemetrexede, Brigatinibe, Lorlatinibe.

As análises de predição de toxicidade aguda e crônica *in silico* foram realizadas por meio das análises das relações de estrutura-ecotoxicidade em diferentes organismos aquáticos utilizando software ECOSAR v1.11 presente na plataforma EPI Suite® v.4.11 (USEPA, 2012). As análises foram realizadas considerando representantes de três níveis tróficos: algas (Alga verde), crustáceos (*Daphnia*) e peixes.

Os resultados obtidos foram classificados de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE (tabela 1) permitindo que diferentes substâncias sejam avaliadas em relação aos resultados pontuais de sua toxicidade, onde limita os valores da concentração de efeito ou letalidade a 50% dos organismos (CE₅₀ e Cl₅₀). Ainda não existe regulamentação similar no Brasil.

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

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

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

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após as análises realizadas no programa ECOSAR para os dez fármacos antineoplásicos estudados e a classificação da toxicidade tanto aguda quanto crônica de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE estão dispostos na tabela 2. De acordo com o

grupo químico e a espécie aquática que apresentou maior sensibilidade na predição de ECOSAR, ou seja, o menor valor de LC50, EC50 e ChV, os compostos foram classificados em não tóxicos, nocivos, tóxicos, muito tóxicos ou extremamente tóxicos.

Nos ensaios agudos, sete fármacos demonstraram potencial tóxico, muito tóxico ou extremamente tóxico em pelo menos dois organismos aquáticos, sendo que os fármacos Etoposídeo, Pemetrexede e Brigatinibe não apresentaram toxicidade. Em destaque, quatro fármacos foram classificados como muito tóxicos ou extremamente tóxicos para os três níveis tróficos: Ceritinibe, Alectinibe, Dacomitinibe e Entrectinibe.

Todos os fármacos estudados apresentaram potencial tóxico em pelo menos um dos organismos aquáticos nos ensaios crônicos, com destaque para oito fármacos classificados como extremamente tóxicos: Ceritinibe, Alectinibe, Dacomitinibe e Entrectinibe nas três espécies; Selpercatinibe, Pralsetinibe, Pemetrexede e Lorlatinibe para *Daphnia*.

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)	EXPOSIÇÃO AGUDA			EXPOSIÇÃO CRÔNICA		
	ALGAS VERDES	DAPHNIA	PEIXES	ALGAS VERDES	DAPHNIA	PEIXES
Ceritinibe (5,833)	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Muito Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
Selpercatinibe (3,197)	Tóxico	Muito Tóxico	Tóxico	Muito tóxico	Extremamente Tóxico	Muito Tóxico
Pralsetinibe (2,265)	Tóxico	Nocivo	Tóxico	Tóxico	Extremamente Tóxico	Muito Tóxico
Etoposídeo (0,044)	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Nocivo	Não Tóxico
Alectinibe (5,844)	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
Dacomitinibe (4,227)	Muito Tóxico	Muito Tóxico	Muito Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
Entrectinibe (5,199)	Extremamente Tóxico	Muito tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
Pemetrexede (0,089)	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Extremamente Tóxico	Nocivo
Brigatinibe (2,070)	Tóxico	Nocivo	Não Tóxico	Tóxico	Muito Tóxico	Tóxico
Lorlatinibe (1,539)	Tóxico	Tóxico	Nocivo	Tóxico	Extremamente Tóxico	Muito Tóxico

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

Considerando o potencial citotóxico e mutagênico atribuídos aos quimioterápicos antineoplásicos e o aumento de sua utilização no tratamento contra o câncer, foi esperado encontrar efeitos biológicos adversos em organismos marinhos, utilizados como modelos para os ensaios ecotoxicológicos (Klein et al., 2023)

Cabe ainda destacar os elevados valores de logKow (coeficiente de partição octanol/água), parâmetro que representa “a razão entre a solubilidade de uma substância química em octanol e a sua solubilidade em água no equilíbrio” (Nordberg et al. 2009), para os fármacos alectinibe, dacomitinibe, entrectinibe e ceritinibe. O parâmetro citado pode ser relacionado como uma medida de lipofilicidade, utilizada na “avaliação da absorção e distribuição fisiológica de substâncias químicas orgânicas e na previsão de seu destino ambiental” (Nordberg et al. 2009). Sendo assim, altos valores de logKow estão relacionados com maior potencial tóxico observado no presente estudo.

4 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo ressaltam a importância indispensável em conduzir estudos ecotoxicológicos abrangentes não apenas para os próprios medicamentos, mas também para os metabólitos gerados a partir de seu consumo. O potencial tóxico que todos os fármacos analisados apresentaram, principalmente os ‘extremamente tóxicos’, aponta uma crescente necessidade de aprofundar essa pesquisa para a proteção dos ecossistemas aquáticos e ao compreender os efeitos desses compostos no meio ambiente, podemos direcionar esforços para a implementação de programas específicos de tratamento de esgotos. Estes programas devem ser elaborados para monitorar, reduzir e eliminar a presença dessas substâncias nocivas, podendo diminuir significativamente os impactos tóxicos e adversos sobre os organismos dos ecossistemas aquáticos, preservando sua biodiversidade e funcionalidade.

5 REFERÊNCIAS

Araujo LH, Baldotto C, Castro JR G DE, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. J bras pneumol [Internet]. 2018 Jan;44(1):55–64.

Besse, JP; Latour, JF; Garric, J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic and endocrine therapy drugs?. *Environment international*, v. 39, n. 1, p. 73-86, 2012.

Bonassa, EMA.; Gato, MIR. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012. p. 1-16.

Chabner, BA. Terapias dirigidas para alvos: inibidores de tirosina cinase, anticorpos monoclonais e citocinas. In: Brunton, LL; Chabner, BA; Knollmann, BC (org.). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12th. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2012. p. 1731-1754.

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.

Jones, OAH, Voulvoulis, N, Lester, JN. Ecotoxicity of pharmaceuticals. In: Petrovic, Barcelo D., Petrovic, M. (Eds.), *Comprehensive Analytical Chemistry* vol. 50. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, pp. 387-424, 2007.

Klein, M. O., Francisco, L. F. V., Gomes, I. N. F., Serrano, S. V., Reis, R. M., & Silveira, H. C. Hazard assessment of antineoplastic drugs and metabolites using cytotoxicity and genotoxicity assays. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 892, 503704, 2023.

Kosjek T, Perko S, Zupanc M, Zanoški Hren M, Landeka Dragičević T, Zigon D, Kompare B, Heath E. Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepines in water treatment. *Water Res.* 2012 Feb 1;46(2):355-68. doi: 10.1016/j.watres.2011.10.056. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22115636.

Luzzi, AJ. Avaliação de efeitos subletais de crack (cocaína) em cenários de acidificação oceânica. Dissertação (Mestrado) - Universidade Santa Cecília, Programa de Pós-Graduação em Sustentabilidade de Ecossistemas Costeiros e Marinhos, Santos, SP, 2021.

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.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A BF. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.

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>.