

## **Análise Preditiva da Ecotoxicidade de Fármacos utilizados no Tratamento Experimental contra a COVID-19**

Rafael Barreiros Kiyotani<sup>1</sup>, Vinicius Roveri<sup>1,2,3</sup>, Luciana Lopes Guimarães<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Natural Products Research Laboratory, Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Rua Cesário Mota 8, F83A, 11045-040 Santos, São Paulo, Brazil.

<sup>2</sup>Faculty of Environmental Management, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Avenida Conselheiro Nébias, 536 - Encruzilhada, 11045-002, Santos, São Paulo, Brazil.

<sup>3</sup>Interdisciplinary Centre of Marine and Environmental Research (CIMAR/CIIMAR), Universidade do Porto, Avenida General Norton de Matos, S/N, 4450-208, Matosinhos, Portugal.

**Email:** rk073071@unisanta.br

**Resumo:** Nos últimos 20 anos, surgiram preocupações sobre produtos farmacêuticos e de higiene pessoal no meio ambiente, provenientes de resíduos domésticos e fabricação. Baixas concentrações desses compostos (ng.L-1 a µg.L-1) podem causar danos ambientais, especialmente em ambientes aquáticos, afetando organismos. O presente estudo visou avaliar a ecotoxicidade de 9 medicamentos usados experimentalmente na COVID-19 usando o software ECOSAR v1.11. Os resultados classificaram os fármacos, destacando Remdesivir, Lopinavir e Ritonavir como extremamente tóxicos. O estudo destaca a importância de pesquisas ecotoxicológicas para todos os medicamentos e metabólitos, incentivando ações de tratamento de esgoto para reduzir impactos nos ecossistemas aquáticos.

**Palavras-chaves:** produtos farmacêuticos, meio ambiente, ecotoxicidade, medicamentos, COVID-19, software ECOSAR.

### **Predictive Analysis of the Ecotoxicity of Drugs used in the Experimental Treatment Against COVID-19**

**Abstract:** Over the past 20 years, concerns have arisen about pharmaceuticals and personal care products in the environment from household waste and manufacturing. Low concentrations of these compounds (ng.L-1 to µg.L-1) can cause environmental damage, especially in aquatic environments, affecting organisms. The present study aimed to evaluate the ecotoxicity of 9 drugs used experimentally in COVID-19 using the ECOSAR v1.11 software. The results classified the drugs, highlighting Remdesivir, Lopinavir, and Ritonavir as extremely toxic. The study highlights the importance of ecotoxicological research for all drugs and metabolites, encouraging sewage treatment actions to reduce impacts on aquatic ecosystems.

**Keywords:** pharmaceuticals, environment, ecotoxicity, COVID-19, ECOSAR software.

## **Introdução**

Fármacos têm sido encontrados em várias partes do ambiente, como águas residuais, águas superficiais e subterrâneas, sedimentos, solo e até mesmo água potável, afetando organismos [1]. Mesmo em concentrações muito baixas, medidas em partes por bilhão (ppb) ou

partes por trilhão (ppt), essas substâncias têm o potencial de prejudicar organismos aquáticos, como evidenciado por pesquisas em Ecotoxicologia [2]. Estudos nesse campo investigaram o comportamento, transformação e impacto nocivo desses compostos químicos no meio ambiente e em organismos vivos. Nesse sentido, dá-se grande importância aos ecossistemas aquáticos, pois, além das substâncias normalmente liberadas nesses sistemas, outras substâncias do ar ou do solo podem eventualmente chegar ao meio aquático em sua forma original ou como produtos de transformação [3].

A maioria dos medicamentos foi projetada para afetar mamíferos e pouco se sabe sobre seus efeitos em outros organismos, especialmente aquáticos após serem liberados no ambiente, como esgotos. A presença desses compostos no ambiente pode afetar a fisiologia, metabolismo e comportamento das espécies, resultando em múltiplas vias de ação. Durante a pandemia de COVID-19, estudos clínicos em vários países estão testando tratamentos experimentais com diversos medicamentos. A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, inicialmente identificado na China em dezembro de 2019 [4]. Os sintomas variavam e a gravidade envolvia complicações como SDRA, sepse e disfunções orgânicas [5]. Com o crescimento da pandemia nos países do Ocidente, novas formas de tratamento para a COVID-19, estão sendo pesquisadas.

Foi conduzido o estudo global SOLIDARITY, que reuniu dados científicos sobre tratamentos para a COVID-19. O estudo envolveu milhares de pacientes de vários países e focou em quatro tratamentos promissores: remdesivir, cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir e interferon-beta. Embora tenha havido falhas em um pequeno teste com a combinação de medicamentos para o HIV na China, a OMS defende a necessidade de um estudo mais amplo com uma população maior de pacientes [5].

Outros medicamentos que também foram usados em ensaios clínicos e mostraram atividade *in vitro* satisfatória contra SARS-Cov2 incluem nitassoxanida, ivermectina e favipiravir [6,7,8].

Um estudo investigou nove fármacos experimentais para tratar a COVID-19, analisando suas características físico-químicas e estimando a bioconcentração em organismos aquáticos. Usando a plataforma EPI Suite® v.4.11[9], foram avaliados *Daphnia* spp e Peixes, além das relações estrutura-ecotoxicidade-atividade (ECOSAR) dos medicamentos. O estudo também visou reduzir a carga ambiental de produtos farmacêuticos em estações de tratamento de água.

Esses esforços podem contribuir para futuros programas governamentais de tratamento e monitoramento mais eficazes diante da complexa situação de saúde nacional.

## Metodologia

### Estudos sobre as características físico-químicas

As propriedades físico-químicas e probabilidade de bioacumulação foram avaliadas por meio do software da plataforma EPI Suite® v. .11 [9].

### Avaliação das relações estrutura-ecotoxicidade

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 [9]. As relações estrutura-atividade apresentadas neste programa foram 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. Quando presentes na literatura, estes dados foram comparados aos dados experimentais.

### Classificação dos resultados de acordo com a directiva europeia 93/67/CEE

A implementação da Directiva da UE 93/67/EEC (Tabela 2) permite a avaliação de diferentes substâncias com base nos resultados exatos de sua toxicidade, onde limita os valores da concentração de efeito ou mortalidade a 50 por cento dos organismos. ( $EC_{50}$  e  $Cl_{50}$ ). O Brasil ainda não possui regulamentação semelhante.

## Resultados e Discussão

Os resultados obtidos no presente estudo estão mostrados na tabela 1.

| Fármaco           | Log Kow | Log BCF | ECOSAR* $LC_{50}$ Daphnia mg/L              | ECOSAR* $LC_{50}$ Peixe mg/L                | Classificação de acordo com a directiva europeia 96/67/CEE <sup>¶</sup> |
|-------------------|---------|---------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Cloroquina        | 4,63    | 2,722   | aminas alifáticas: 0,224                    | aminas alifáticas: 1,407                    | Muito Tóxico                                                            |
| Hidroxicloroquina | 3,03    | 1,41    | aminas alifáticas: 1,821                    | aminas alifáticas:13,545                    | Tóxico                                                                  |
| Azitromicina      | 4,02    | 2,319   | aminas alifáticas: 3,023<br>ésteres: 34,251 | aminas alifáticas:21,945<br>ésteres: 18,882 | Tóxico                                                                  |
| Nitazoxanida      | 1,86    | 0,897   | Ésteres:103,976<br>Amida: 134,505           | Ésteres: 49,298<br>Amida: 114,764           | Nocivo                                                                  |

|                           |      |       |                                                                                  |                                                                          |                            |
|---------------------------|------|-------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Ivermectina B1A**</b>  | 4,61 | 2,706 | Ésteres: 5,533<br>Vinil/Éter alil: <b>1,100</b><br>Vinil/ Álcool alílico: 1,193  | Ésteres: 3,518<br>Vinil/Éter alil: 1,727<br>Vinil/ Álcool alílico: 6,906 | <b>Tóxico</b>              |
| <b>Ivermectina B1B***</b> | 4,11 | 2,382 | Ésteres: 11,106<br>Vinil/Éter alil: 2,868<br>Vinil/ Álcool alílico: <b>1,335</b> | Ésteres: 6,700<br>Vinil/Éter alil: 2,396<br>Vinil/ Álcool alílico: 8,048 | <b>Tóxico</b>              |
| <b>Remdesivir****</b>     | 1,74 | 0,814 | Ésteres (fosfato): <b>0,030</b><br>Pirazol: 18,144                               | Ésteres (fosfato): 16,163<br>Pirazol: 22,908                             | <b>Extremamente Tóxico</b> |
| <b>Lopinavir</b>          | 5,94 | 3,334 | uréias substituída: <b>0,010</b><br>amidas: 0,051                                | uréia substituída: 0,098<br>amidas: 0,284                                | <b>Extremamente tóxico</b> |
| <b>Ritonavir</b>          | 6,27 | 3,546 | uréia substituída: <b>0,006</b><br>amidas: 0,030<br>carbamato éster: 0,068       | uréia substituída: 0,061<br>amidas: 0,192<br>carbamato éster: 0,078      | <b>Extremamente Tóxico</b> |
| <b>Favipiravir</b>        | 0,72 | 0,50  | Fenóis: 43,749<br>Amidas: 769,502<br>Fenol aminas: <b>1,397</b>                  | Fenóis: 257,119<br>Amidas: 387,223<br>Fenol aminas: 20,364               | <b>Tóxico</b>              |

\* o estudo em ECOSAR está mostrado por classes químicas identificadas pelo programa ECOSAR nas respectivas moléculas.

\*\*Ivermectina B1A [http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.16736314.html?rid=ecbfda42-262b-4a75-8640-84e8c501c77c&page\\_num=0](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.16736314.html?rid=ecbfda42-262b-4a75-8640-84e8c501c77c&page_num=0)

\*\*\* Ivermectina B1B - [http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.16736315.html?rid=ecbfda42-262b-4a75-8640-84e8c501c77c&page\\_num=0](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.16736315.html?rid=ecbfda42-262b-4a75-8640-84e8c501c77c&page_num=0)

\*\*\*\* cinco classes químicas foram identificadas para o remdesivir. Os dados mostrados na tabela são os dados calculados para as classes que mostraram maior sensibilidade (menor valor de LC50).

¥ A classificação dos fármacos baseada na directiva europeia 93/67/CEE mostrada na tabela está de acordo com o grupo químico e espécie que mostrou maior sensibilidade na predição de ECOSAR (destacado em vermelho na tabela).

### **Tabela 1. Resultados dos estudos de ECOSAR obtidos para os fármacos estudados e a classificação dos fármacos de acordo com a directiva europeia 93/67/CEE.**

O uso da abordagem analítica do ECOSAR revelou eficácia na avaliação da toxicidade de nove fármacos, alinhando-se com a classificação da Directiva Europeia 93/67/CEE e destacando grupos químicos e espécies mais sensíveis. Os resultados indicaram uma concordância consistente entre a classificação e os valores de LC50, validando a capacidade do ECOSAR em estratificar o potencial tóxico desses medicamentos em organismos aquáticos.

Os resultados ressaltaram as preocupações ambientais dos fármacos, com todos os nove apresentando potencial tóxico significativo, notavelmente Remdesivir, Lopinavir e Ritonavir, categorizados como extremamente tóxicos pela Directiva Europeia 93/67/CEE. Isso destaca a importância da avaliação cuidadosa dos impactos dos fármacos em ecossistemas aquáticos, dada sua disseminação e uso crescentes.

A abordagem integrada usando ECOSAR e regulamentações como a Directiva Europeia 93/67/CEE oferece uma avaliação robusta de riscos ambientais dos fármacos. Os resultados enfatizam a necessidade de monitoramento contínuo e considerações ambientais no desenvolvimento de novos fármacos, visando minimizar efeitos adversos em ecossistemas aquáticos.

## Conclusões

O estudo revelou toxicidade em todos os medicamentos examinados, alguns considerados altamente tóxicos segundo a Directiva 93/67/EEC. É crucial realizar estudos ecotoxicológicos abrangentes para esses medicamentos e seus metabólitos, a fim de promover programas de tratamento de águas residuais visando a redução ou eliminação dessas substâncias, minimizando impactos nos organismos de ecossistemas aquáticos.

## Referências

1. Wang J, He B, Yan D, Hu X. Implementing eco pharmacovigilance (EPV) from a pharmacy perspective: A focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Sci Total Environ.* pii: S0048-9697(17)30467-9, 2017.
2. Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J. N. Ecotoxicity of pharmaceuticals. In: Petrovic, Barcelo D., Petrovic, M. (Eds.), *Comprehensive Analytical Chemistry* vol. 50. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, pp. 387-424, 2007.
3. Bertoletti, E. Toxicidade e Concentração de Agentes Tóxicos em Efluentes Industriais. *Revista Ciência e Cultura*, 43: 271-277, 1990.
4. PEBMED. Coronavírus: tudo o que você precisa saber sobre a nova pandemia. Disponível em: <https://pebmed.com.br/coronavirus-tudo-o-que-voce-precisa-saber-sobre-a-nova-pandemia/> acesso em 12/06/2020.
5. SCIENCE. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. Disponível em <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments> acesso em 10/06/2020.
6. NIH. Efficacy and Safety of Favipiravir in Management of COVID-19 (FAV-001). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04349241> . Acesso em 14/06/2020.
7. NIH. Efficacy of Ivermectin as Add-on Therapy in COVID-19 Patients. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343092?term=ivermectin&cond=COVID&draw=2&rank=1> . Acesso em 14/06/2020.
8. NIH. Efficacy and Safety of Nitazoxanide for the Treatment of Hospitalized Patients With Moderate COVID-19. Disponível em : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348409?term=nitazoxanide&cond=COVID&draw=2&rank=5> Acesso em 14/06/2020.
9. USEPA - the 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-estimation-program-interface-v411>.