

Painel

Contaminantes emergentes: fármacos, cosméticos e nanopartículas

**195 - TOXICIDADE DO PROPRANOLOL (COMERCIAL VERSUS MANIPULADO),
E DE SUA MISTURA COM O CLORIDRATO DE FLUOXETINA, QUANDO
TRATADO POR RADIAÇÃO IONIZANTE**

**NATHALIA FONSECA BOIANI, VANESSA SILVA GRANADEIRO GARCIA, FLAVIO
KIYOSHI TOMINAGA, SUELI IVONE BORRELY**

Contato: NATHALIA FONSECA BOIANI - NATHBOIANI@GMAIL.COM

Palavras-chave: Daphnia similis; mistura de fármacos; propranolol; radiação ionizante; toxicidade

INTRODUÇÃO

A contaminação da água continua sendo um tema atual, uma vez que o principal veículo de dispersão ambiental dos poluentes químicos é o meio hídrico. Corpos d'água vêm apresentando resíduos de medicamentos, devido ao uso crescente de medicamentos e às técnicas de tratamento de efluentes serem insuficientes na remoção desses fármacos, pois apresentam resíduos resistentes de baixa biodegradabilidade. Sendo assim, os processos oxidativos avançados vêm se destacando como alternativa de tratamento.

Objetivo foi aplicar o processo de irradiação com feixe de elétrons para reduzir os efeitos tóxicos de fármacos de uso comercial e um comparativo desses efeitos com fármacos puros.

METODOLOGIA

Neste estudo foram utilizados os fármacos comerciais Propranolol e Cloridrato de Fluoxetina, diluídos em água destilada, a partir de comprimidos, nas concentrações de 80 mg.L⁻¹, e 10 mg.L⁻¹, respectivamente. Para a solução estoque dos fármacos manipulados – puros, foi preparada a diluição das cápsulas de 80 mg.L⁻¹ de Cloridrato de Propranolol, e 10 mg.L⁻¹ de Cloridrato de Fluoxetina. A preparação da mistura foi realizada na proporção de 1:1. A escolha desses fármacos se deu com base na literatura, que mostrou estes dentre os metabólitos mais encontrados em matrizes ambientais do mundo todo.

As irradiações foram realizadas no Centro de Tecnologia das Radiações (CTR), no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo, Brasil. As soluções dos fármacos foram irradiadas no Acelerador Industrial de Elétrons Dynamitron®, a energia do acelerador foi fixada em 1,4 MeV. A corrente elétrica variou conforme as doses necessárias.

As avaliações ecotoxicológicas foram realizadas no Laboratório de Ensaios Biológicos Ambientais (LEBA), do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), empregando ensaios de toxicidade aguda com o organismo-teste *Daphnia similis*, seguindo a norma ABNT NBR 12713/2009. A concentração de Efeito a 50% dos organismos (CE50) foi calculada utilizando o método estatístico “Trimmed Spearman Karber”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram realizados ensaios ecotoxicológicos com o fármaco propranolol isolado, e em mistura com o fármaco cloridrato de fluoxetina, não irradiados e irradiados na dose de 5kGy. Trabalhamos com os fármacos de uso comercial e com os fármacos manipulados – puros.

Ao comparar os valores de CE50% do fármaco manipulado com o de uso comercial (propranolol), o fármaco manipulado apresentou maior toxicidade, 4,46% quando comparado ao fármaco de uso comercial, 7,45%. Porém ao analisar a eficiência do tratamento na dose de 5,0 kGy, temos CE50% de 42,39% para o fármaco manipulado, enquanto que a CE50% de 36,85% foi obtida para o fármaco de uso comercial, após a irradiação. Mesmo o fármaco manipulado apresentando uma toxicidade maior, sua eficiência de remoção foi superior quando comparada ao tratamento submetido ao propranolol de uso comercial.

Levando em conta a mistura dos fármacos, nos ensaios realizados com os compostos manipulados, foi observada a CE50 de 7,33%, novamente mais tóxica quando comparada a mistura dos fármacos de uso comercial, onde a CE50 foi 9,38%. Ao analisar a eficiência do tratamento na dose de 5,0 kGy, para a mistura dos fármacos manipulados, os valores encontrados foram próximos aos ensaios com os fármacos comerciais, sendo de 53,24% e 51,15%, respectivamente.

A dose de 5,0 kGy apresentou eficiência de remoção de 89,02% para o propranolol, e de 86,98% para a mistura de fármacos. Dados esses que se mostraram melhores do que os encontrados para as análises dos fármacos de uso comercial, onde a eficiência de remoção foi de 79,94% e 81,59%, para propranolol e mistura, respectivamente.

As medidas de redução do impacto ambiental causado pelos fármacos também devem se basear no conhecimento sobre os efeitos tóxicos de todos os ingredientes farmacêuticos ativos, bem como os excipientes (CARSLON, et al., 2006).

A probabilidade desses excipientes exercerem toxicidade ao ambiente raramente é discutida, as concentrações dos compostos utilizados para essas aplicações são medidos em conjunto com os ingredientes ativos farmacêuticos (DAUGHTON & TERNES, 1999; KOLPIN et al., 2002).

Existem 1300 compostos utilizados como excipientes em cerca de 7600 fármacos, alguns deles podem ser considerados ambientalmente seguros. Os conservantes são relevantes do ponto de vista dos riscos ambientais, são usados como biocidas, inibindo o crescimento de microrganismo, podendo afetar outros organismos. Os tensoativos apresentam atividade biológica, seu impacto ambiental pode ser adverso. (ALVERSON & COHEN, 2004 apud CARSLON et al., 2006).

CONCLUSÃO

Diante dos resultados podemos afirmar que o fármaco manipulado foi mais tóxico quando comparado ao comercial, que contém os excipientes, que por sua vez podem proteger de alguma maneira os organismos expostos. Quanto à eficiência de remoção de toxicidade pelo tratamento em estudo, esta também foi melhor para os fármacos manipulados. Novamente foi possível afirmar que os excipientes farmacêuticos podem interferir tanto na toxicidade quanto na eficiência dos

processos de tratamento. Estudos com misturas são de extrema relevância para a manutenção da qualidade de corpos receptores de esgotos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Ecotoxicologia Aquática – Toxicidade aguda – Método de ensaio com *Daphnia* spp (Crustacea, Cladocera). Rio de Janeiro: ABNT, 2009. (NBR 12713).

CARSLON, C.; JOHANSSON, A.K.; ALVAN, G.; BERGMAN, K.; KUHNER, T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part II: Environmental risk assessments of selected pharmaceutical excipients. *Science of the Total Environment*. p.3-5, 2006.

DAUGHTON, C.G.; TERNES, T.A. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? *Environmental Health Perspectives*. v.107, p. 19-22, 1999.

KOLPIN, D.W.; FURLONG, E.T.; MEYER, M.T.; THURMAN, E.M.; ZAUGG, S.D.; BARBER, L.B.; BUXTON, H.T. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, v.36, n.6, p.1202-1211. 2002.

FONTES FINANCIADORAS

IPEN/CNEN