

# AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA MISTURA DE FÁRMACOS SUBMETIDOS A IRRADIAÇÃO POR FEIXE DE ELÉTRONS

Boiani, N.F.; Silva, T.T.; Tominaga, F.K.; Garcia, V.S.G.; Borrely, S.I.

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN / CNEN - SP)

Av. Professor Lineu Prestes 2242 05508-000 São Paulo, SP, Brazil

[nathboiani@gmail.com](mailto:nathboiani@gmail.com)

## INTRODUÇÃO

Os produtos farmacêuticos são contaminantes emergentes e como todos os poluentes estão presentes em combinação com outros nos ecossistemas, portanto os efeitos conjuntos das misturas devem ser considerados bem como seus riscos químicos para a vida aquática. Principalmente devido a eliminação incompleta nas estações de tratamento, resíduos de produtos farmacêuticos e seus metabólitos vêm sendo detectados em águas superficiais. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos tóxicos da mistura de fármacos e a redução da toxicidade pela aplicação da irradiação por feixe de elétrons como tratamento proposto.

## METODOLOGIA

Neste estudo foram utilizados os fármacos Fluoxetina (99%) e Propranolol (98%), adquiridos de Divis Pharmaceuticals Pvt. Ltd.; Sulfadiazina (99%) e Cafeína (99%), adquiridos da Sigma-Aldrich, diluídos em água ultra-pura (Millipore Milli-Q) e preparados nas concentrações de 20 mg.L<sup>-1</sup>, 80 mg.L<sup>-1</sup>, 50 mg.L<sup>-1</sup> e 50 mg.L<sup>-1</sup> respectivamente. Esses compostos foram combinados em cinco diferentes misturas, seguindo as proporções 1:1. Dentre elas três misturas binárias, uma terciária e uma quaternária.

Os ensaios de toxicidade aguda com a bactéria *Aliivibrio fischeri*, foram realizadas no Laboratório de Ensaios Biológicos Ambientais (LEBA), no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), com base na norma ABNT NBR n°15411-3/2012. A análise estatística empregada para o cálculo da CE50 foi baseada no valor de gama (relação entre a luz perdida e a luz remanescente) e a concentração da amostra. Os dados foram analisados por regressão linear.

O processo de irradiação com feixe de elétrons foi aplicado como alternativa ao tratamento convencional de efluentes, a fim de reduzir os efeitos tóxicos da mistura de fármacos. As irradiações foram realizadas no Centro de Tecnologia das Radiações (CTR), no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). As soluções dos fármacos foram irradiadas no Acelerador Industrial de Elétrons Dynamitron<sup>®</sup>, com energia fixada em 1,4MeV.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relações claras de concentração-resposta foram observadas em todos os experimentos dos fármacos individuais e em mistura expostas à bactéria *A. fischeri*. Os valores de CE50% determinados para os fármacos individuais foram de 54,37 para fluoxetina; 22,01 para propranolol; 71,10 para sulfadiazina e 40,74 para cafeína. Sendo o propranolol o fármaco mais tóxico para *A. fischeri*, seguido da cafeína, fluoxetina e sulfadiazina.

Nos ensaios para as misturas de fármacos, foram determinados valores próximos de CE50%, sendo a mistura binária de PRP+FLX= 44,84 a mais tóxica, seguido de CFN+FLX= 46,96 e SDZ+FLX= 48,55. A mistura terciária de FLX+PRP+SDZ apresentou CE50% = 45,34; e a quaternária de 45,34. Em relação à toxicidade das misturas, podem ocorrer os efeitos resultantes das interações dos seus constituintes (Costa & Olivi, 2008), de acordo com os resultados determinados neste trabalho, foi observado o efeito antagônico para todas as misturas em estudo, onde a sua toxicidade foi menor em relação a soma da toxicidade dos fármacos estudados individualmente.

A dose de 5 kGy apresentou eficiência de remoção de 20% para mistura de binária de SDZ+FLZ e 30% para PRP+FLX e CFN+FLX. A Mistura terciária apresentou 25% e a quaternária 40% de eficiência de remoção da toxicidade, sendo esta a melhor porcentagem.

A contaminação ambiental devido a produtos farmacêuticos é uma questão de crescente preocupação, com várias questões em aberto referentes aos seus efeitos adversos para os organismos. Está bem estabelecido que medicamentos isolados ocorram em concentrações que, individualmente, provocam apenas efeitos tóxicos agudos baixos e não significativos; no entanto, eles podem ter efeitos sutis como impacto no crescimento, fertilidade e comportamento reprodutivo, principalmente na vida aquática (Santos et al., 2010; Fabbri e Franzellitti, 2016; Varano et al., 2017).

Os efeitos conjuntos das misturas devem ser considerados, bem como os riscos químicos para a vida aquática. As consequências ambientais das misturas de fármacos devem ser identificadas como pesquisa prioritária a fim de entender os riscos apresentados por longos períodos de exposição a produtos farmacêuticos e suas diferentes combinações (Rudd et al. 2014).

Diversos autores vêm obtendo sucesso no uso de doses de radiação por feixe de elétrons no tratamento de esgotos domésticos e industriais, e também de substâncias isoladas ou em misturas. Dentre esses pesquisadores, alguns obtiveram bons resultados com doses iguais ou inferiores a 5 kGy, para reduzir a toxicidade das amostras estudadas (Silva et al., 2016; Tominaga et al., 2018; Boiani et al., 2019).

## **CONCLUSÃO**

Os resultados obtidos indicam efeitos antagônicos das misturas, com base nos efeitos dos dois fármacos aplicados isoladamente. Esses resultados têm implicações relevantes para a avaliação do risco ambiental, onde uma das principais preocupações é a possível amplificação dos efeitos sobre os organismos quando vários contaminantes estão presentes no meio ambiente. Estudos com misturas de compostos são de extrema relevância para a manutenção da qualidade de corpos receptores de esgotos.

**FONTE FINANCIADORA:** IPEN/CNEN; CAPES

**PALAVRAS-CHAVE:** *Aliivibrio fischeri*; Radiação ionizante; Propranolol; Fluoxetina; Cafeína; Sulfadiazina