

## ECOTOXICIDADE ENANTIOSSELETIVA DE SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

Filomena Teles<sup>1</sup>; Ariana Pereira<sup>1</sup>; Elizabeth Tiritan<sup>1,2,3</sup>; Cláudia Ribeiro<sup>1,2</sup>

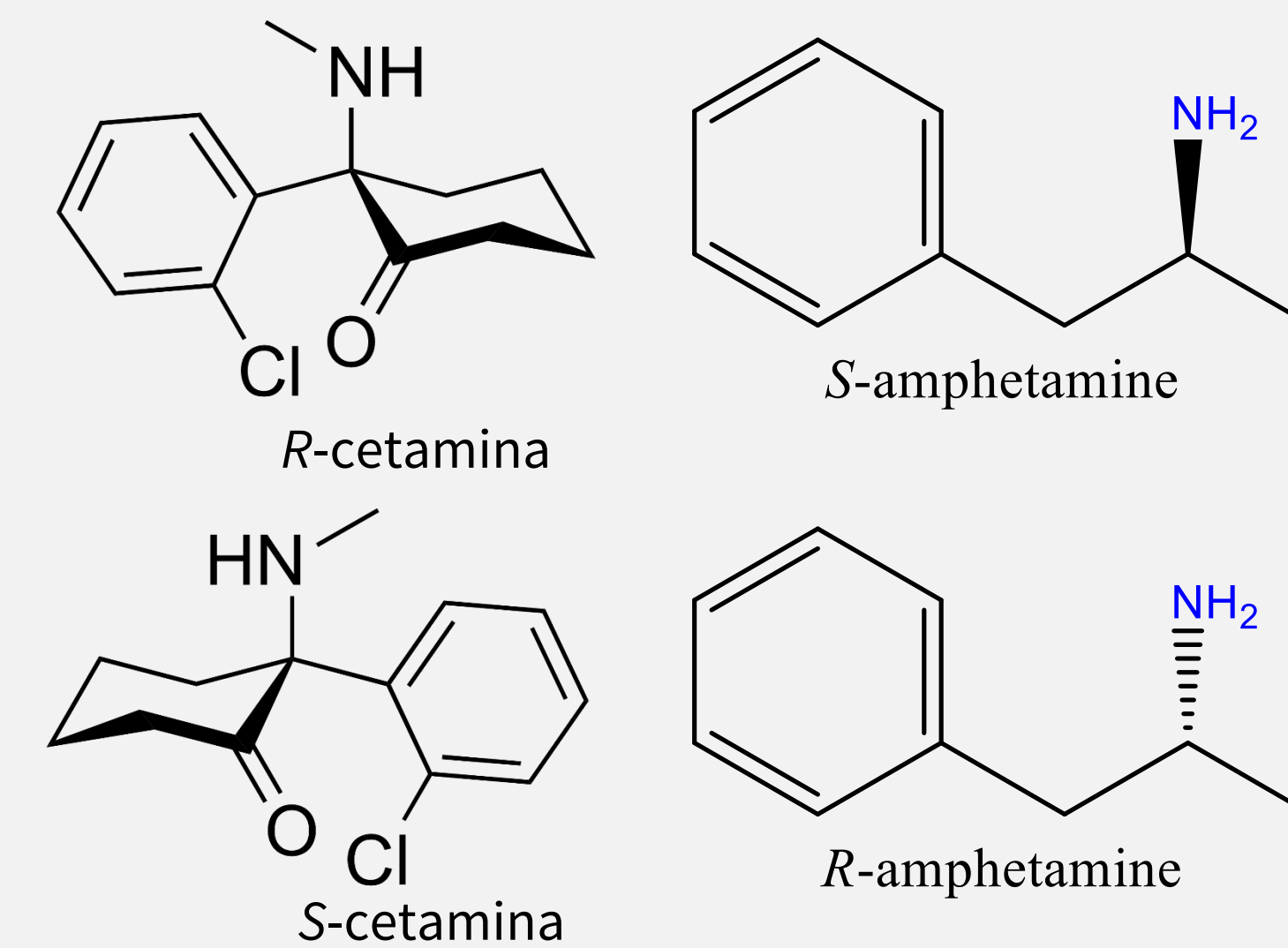
<sup>1</sup>CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde

<sup>2</sup>Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental (CIIMAR/CIMAR), Universidade do Porto

<sup>3</sup>Laboratório de Química Orgânica e Farmacêutica, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal

### INTRODUÇÃO

O consumo excessivo de substâncias psicotrópicas (SP) tem vindo a aumentar na sociedade constituindo um problema grave de saúde pública. No último ano cerca de 1,7 milhões e 2,6 milhões de adultos, na casa dos 15-64 anos, consumiram anfetaminas (AM) e metilenodioximetanfetamina (MDMA) [1]. A cetamina (K) é um fármaco com ação sedativa comumente utilizado na veterinária e também se encontra entre as drogas recreativas alucinogénicas mais utilizadas [1, 2]. Por descarte direto ou após consumo, SP assim como os seus metabolitos têm sido detetados em águas residuais, águas de superfície, águas de consumo e inclusivamente em organismos fazendo parte do “pool” de poluentes ambientais [3, 4]. A maioria das SP são quirais (**Figura 1**). De facto, estes poluentes têm sido encontrados em amostras ambientais, quer na forma de racemato quer em diferentes proporções enantioméricas [3].



**Fig.1:** Enantiómeros da cetamina e da anfetamina.

### OBJETIVOS

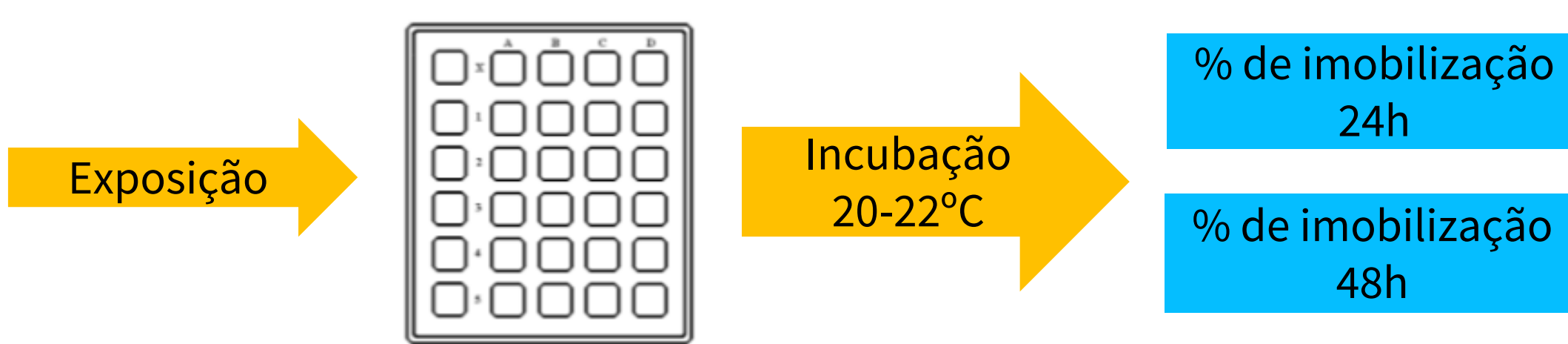
Este estudo tem como objetivo avaliar a toxicidade enantiosseletiva de várias classes de SP como os estimulantes (AM, metanfetamina (MA) e MDMA) e alucinogénicas (K e o seu metabolito norcetamina (NK)) em organismos aquáticos ambientalmente relevantes, o crustáceo *Daphnia magna* e o protozoário *Tetrahymena thermophila* e a determinação de concentração letal (EC50) na forma de racemato e dos seus enantiómeros para AM, MA e MDMA.

### MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foram utilizados organismos aquáticos de diferentes níveis tróficos (**Figuras 2 e 3**), os quais foram submetidos a ensaios agudos e crónicos por exposição a concentrações ambientalmente relevantes e ensaios para determinação de concentração letal (EC50) na forma de racemato e dos seus enantiómeros. Foram utilizados dois kits desenvolvidos pela Microbiotest: Daphtoxkit F e o Protoxkit F.



**Fig.2** *Daphnia magna*



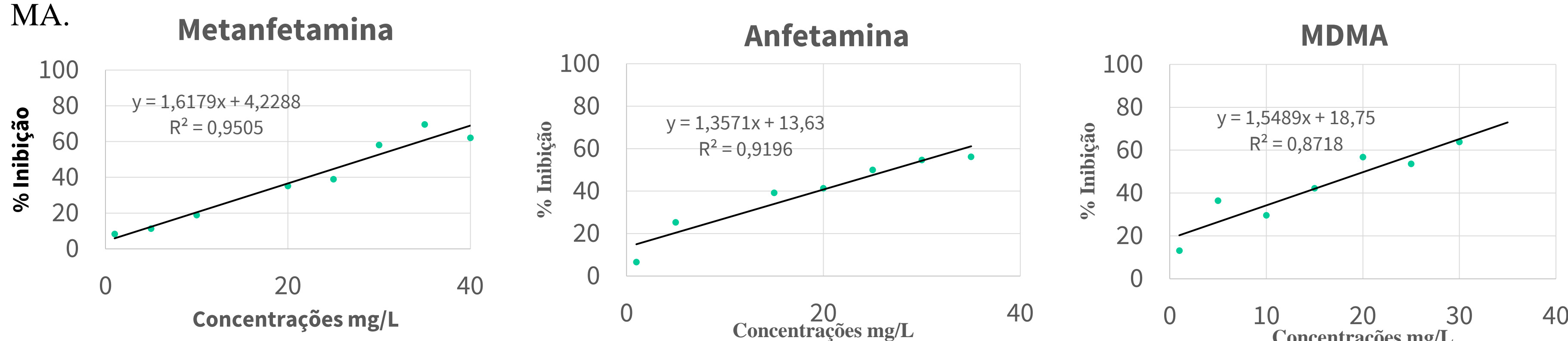
**Fig.3** *Tetrahymena thermophila*



### RESULTADOS e DISCUSSÃO

#### *T. thermophila*

Na **Figura 4** está representada a determinação do valor de EC 50 para os racematos de AM, MA e MDMA para o *T. thermophila*. As gamas de concentração utilizadas foram de 1 a 35 mg/L para a AM e o MDMA, e de 1 a 40 mg/L para a MA.



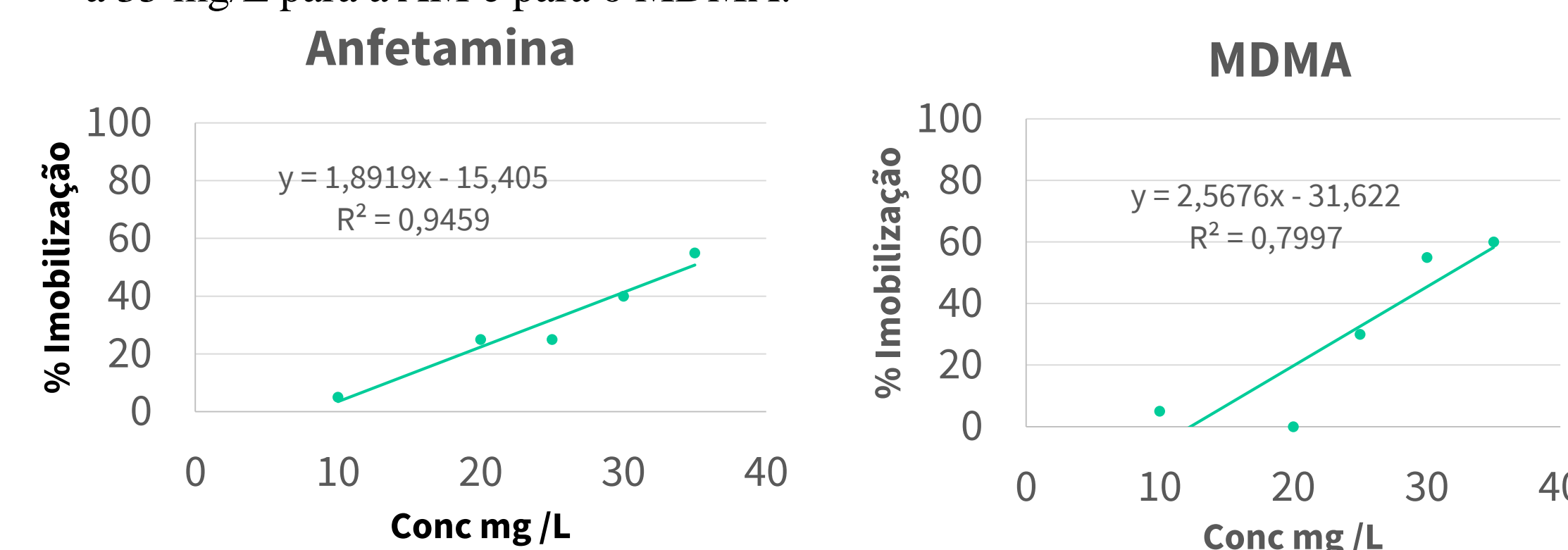
**Fig.4:** Percentagem de inibição do crescimento do *T. thermophila* para os racematos de AM, MA e MDMA.

**Tabela 1:** Resultados dos valores de EC50 da AM, MA e MDMA determinados para a *D. magna* e *T. thermophila*.

ORGANISMO	EC50		
	ANFETAMINA	METANFETAMINA	MDMA
<i>Daphnia magna</i>	34,57 mg/L	ND	31,79 mg/L
<i>Tetrahymena thermophila</i>	26,80 mg/L	28,29 mg/L	20,18 mg/L

#### *D. magna*

Na **Figura 4** está representada a determinação do valor de EC 50 para os racematos de AM e MDMA para a *D. magna*. As gamas de concentração utilizadas foram de 10 a 35 mg/L para a AM e para o MDMA.



**Fig.5:** Percentagem de imobilização da *D. magna* para os racematos de AM, MDMA.

**Tabela 2:** Resultados das percentagens de imobilização para a *D. magna* e inibição do crescimento *T. thermophila* expostos aos enantiómeros da K e NK.

ORGANISMO	CONC. mg/L	K1	K2	NK1	NK2
<i>D. magna</i> % Imobilização	1	0	0	0	0
	5	60	25	0	10
	10	95	100	0	10
<i>T. thermophila</i> % Inibição	1	-20,8	8,2	31,8	3,2
	2,5	-5,9	12,2	19,2	17,4
	5	23,7	4,1	23,0	10,7
	7,5	7,4	5,7	25,0	20,6
	10	26,9	17,8	17,2	8,9

Nos ensaios realizados com as SP estimulantes determinou-se o valor de EC50 para os racematos onde se verificou que a AM é mais tóxica para o *T. thermophila*, com um EC50 de 26,80 mg/L, e o MDMA é também mais tóxico para este organismo, com um EC50 de 20,18 mg/L (**Tabela 1**). Serão realizados ensaios com os respetivos enantiómeros para avaliação da toxicidade enantiosseletiva.

Foi possível observar diferente suscetibilidade dos organismos selecionados para a K e o seu metabolito (K demonstrou maior toxicidade para a *D. magna* enquanto que a NK é mais toxica para o *T. thermophila*) e toxicidade enantiosseletiva para os enantiómeros da K e NK. O enantiómero 1 (K1) da K é mais tóxico para a *D.manga* e para o *T. thermophila* comparativamente com o enantiómero 2 (K2). Para a NK, o enantiómero 2 apresentou maior toxicidade para ambos os organismos (**Tabela 2**).

### CONCLUSÕES

A avaliação do impacto de SP quirais no ambiente é essencial para uma correta avaliação do risco e para a implementação de medidas de controlo destas substâncias no ambiente. É necessário realizar estudos de avaliação da toxicidade enantiosseletiva para os enantiómeros das SP estimulantes e avaliar a suscetibilidade de organismos de outros níveis tróficos.

#### Referências:

- Relatório Europeu da Droga – tendências e evoluções. Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência, 1-96, 2018.
- Max Daly. Geração Z consome mais cocaína, ketamina e LSD do que se pensava. Vice [consult. 29/03/2019] Disponível em: <https://www.vice.com/pt/article/d3eyvm/geracao-z-consome-mais-cocaína-ketamina-e-lsd-do-que-se-pensava>
- Ribeiro C, Ribeiro A, Maia A, Tiritan M. Occurrence of Chiral Bioactive Compounds in the Aquatic Environment: A Review. Symmetry. 2017;9(12).
- Fent K, Weston A. A, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatic Toxicology 76(2), 122-159, 2006.

**Agradecimentos:** Projeto financiado pelo projeto: BIOENVIROM-CESPU-2018, MYCOBIOENV-PFT-IINFACS-2019.