




## MODELAGEM MOLECULAR E ESTUDO TOXICOLÓGICO IN SILICO HUMANO E AMBIENTAL PARA OS ANTIBIÓTICOS TRIMETOPRIMA E SULFADOXINA

 <https://doi.org/10.56238/levv15n43-129>

Data de submissão: 30/11/2024

Data de publicação: 30/12/2024

### **Laura Faria Araujo**

Graduanda em Engenharia Química  
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais - IFNMG  
Montes Claros - Minas Gerais - Brasil  
Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas  
E-mail: lfa4@aluno.ifnmg.edu.br

### **José Felipe Leite Ferreira Rosa**

Graduando em Engenharia Química  
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais - IFNMG  
Campus: Montes Claros - Minas Gerais - Brasil  
Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas  
E-mail: jflfr@aluno.ifnmg.edu.br

### **Ludmilla Louise Cerqueira Maia Prates**

Doutor em Ciências de Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes  
Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes  
Montes Claros- Minas Gerais - Brasil  
Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas.  
E-mail: lud.c.m.prates@gmail.com

### **Luiz Frederico Motta**

Doutor em Química Medicinal pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - São Paulo - SP.  
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais - IFNMG  
Montes Claros- Minas Gerais - Brasil  
Líder do Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas  
E-mail: luiz.motta@ifnmg.edu.br

## **RESUMO**

Sulfadoxina em combinação com a trimetoprima são comumente usadas para terapia antimicrobiana de amplo espectro na medicina veterinária. Embora a resistência generalizada limite o uso em ruminantes, a combinação ainda é útil no tratamento de infecções gastrointestinais e respiratórias em bezerros, incluindo a colibacilose neonatal. O perfil farmacocinético da sulfadoxina e da trimetoprima difere um do outro devido às suas propriedades químicas: a sulfadoxina atua como ácido fraco enquanto a trimetoprima é uma base fraca, concentrando-se assim em diferentes locais no organismo. A sulfadoxina e a trimetoprima são dois agentes antimicrobianos que frequentemente são usados em combinação devido aos seus diferentes mecanismos de ação, atuando sinergicamente contra infecções bacterianas. As bulas, tanto de empresas nacionais quanto internacionais, afirmam que o produto farmacêutico contendo os dois antibióticos possui como alvo de ação o tratamento de doenças



respiratórias e gastrointestinais em bovinos e equinos. Um dos grandes desafios está relacionado ao fato de que os antibióticos produzidos pela indústria farmacêutica resultam em resíduos de antibióticos no meio ambiente, tanto em corpos d'água quanto no solo. Esses resíduos contaminam a cadeia alimentar, afetando os peixes, crustáceos e até mesmo organismos como o *Tetrahymena pyriformis*, protozoário amplamente distribuído em ambientes de água doce. Este mecanismo de contaminação é muito preocupante porque não apenas compromete a saúde dos ecossistemas, como também afetará os seres humanos que consomem os alimentos contaminados. O estudo Toxicológico in silico revelou que os compostos não apresentaram toxicidade ao Teste AMES, não apresentaram carcinogenicidade e não possuem Toxicidade Aguda Oral.

**Palavras-chave:** Antibiótico. Sulfadoxina. Trimetoprima. Contaminação Ambiental. Toxicologia In Silico Humana e Ambiental.

## 1 INTRODUÇÃO

Os antibióticos são fármacos que podem ser naturais ou sintéticos, e são responsáveis por inibir o crescimento de bactérias, ou causar a sua morte. Dessa forma, eles são chamados de bactericidas quando causam a morte da bactéria, ou então de bacteriostático quando inibem o crescimento microbiano (Guimarães, Momesso & Pupo, 2010). Sabe-se que a produção de animais no Brasil aumentou gradativamente nos últimos anos, conseqüentemente o uso de antibióticos também cresceu.

No Brasil, a produção animal é uma das atividades mais expressivas. Para garantir a produtividade e manter a competitividade do setor, é comum o uso de medicamentos tanto para tratamento, quanto para prevenção de doenças. Entre os medicamentos mais utilizados, os antibióticos são uma das classes mais frequentemente prescritas (Regitano e Leal, 2010). Uma vez que os humanos consomem produtos de origem animal, o homem é exposto aos resíduos de antibióticos contidos nesses alimentos, logo os órgãos regulamentadores e de pesquisa vem dando atenção especial a esse estudo (Capleton *et al*, 2006). Dessa forma, o assunto merece destaque no presente estudo, pois avaliará os impactos farmacocinéticos e toxicológicos dos antibióticos Sulfadoxina e Trimetoprima nos seres humanos e no meio ambiente.

A maioria dos antibióticos administrados a animais não são completamente metabolizados, sendo excretados na urina e nas fezes, tanto na forma original quanto parcialmente metabolizados. A aplicação de esterco e lodo de esgoto como fertilizantes é uma das principais formas de espalhar esses compostos no meio ambiente. No ambiente, resíduos de antibióticos podem acumular-se no solo, sofrer lixiviação ou ser transportados para corpos d'água por escoamento superficial. Alguns resíduos podem ser absorvidos por plantas, acumulando-se em seus tecidos e apresentando risco à saúde humana através do consumo de alimentos vegetais contaminados (Regitano & Leal, 2010). As sulfonamidas têm um baixo potencial de sorção nos sítios de troca orgânicos e minerais do solo, o que facilita seu transporte para os cursos d'água (Sarmah *et al.*, 2006).

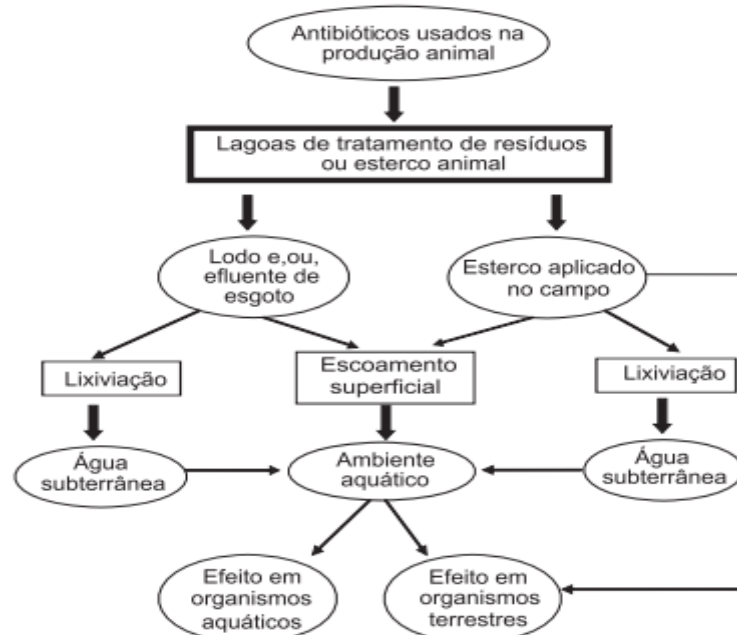
A sulfadoxina é um tipo de sulfa caracterizada por sua rápida absorção pelo organismo, seguida por uma excreção muito lenta. Devido a essas propriedades farmacocinéticas, ela proporciona uma ação prolongada, o que a torna eficaz em tratamentos que requerem uma liberação sustentada do medicamento no corpo. A trimetoprima, uma diaminopirimidina, é estruturalmente semelhante ao ácido diidrofólico e atua bloqueando a enzima diidrofolato redutase, que é responsável pela conversão do ácido diidrofólico em ácido tetraidrofólico. Embora essa enzima esteja presente em mamíferos e bactérias, a trimetoprima tem uma afinidade de 20 a 60 mil vezes maior pela enzima bacteriana do que pela dos mamíferos. Isso faz com que a trimetoprima seja um quimioterápico muito seguro (Spinosa, 2006).

Embora a trimetoprima possa ser utilizada sozinha, sua combinação com sulfas oferece vantagens significativas, pois amplia o espectro de ação, sendo eficaz contra bactérias Gram-positivas

e Gram-negativas. Além disso, essa combinação reduz a incidência de resistência bacteriana. Diferentemente do uso isolado de cada um desses quimioterápicos, a associação de sulfa e trimetoprima tem um efeito bactericida (Cordeiro et al., 2008).

A figura 1, mostra as principais formas de exposição ambiental a medicamentos utilizados na medicina veterinária.

Figura 1: Principais formas de exposição ambiental a medicamentos utilizados na medicina veterinária.



Fonte: Regitano & Leal, 2010.

Quando esses resíduos estão no solo, processos como lixiviação, escoamento superficial e erosão podem transportá-los para os corpos d'água. Além disso, é comum encontrar pequenas quantidades de antibióticos, tanto de uso humano quanto animal, em amostras de lodo ou efluentes de estações de tratamento de esgoto urbanas. A disposição desses efluentes em corpos d'água ou o uso do lodo e efluentes como fertilizantes orgânicos são fontes significativas de contaminação ambiental por uma variedade de medicamentos (Regitano & Leal, 2010). Uma vez que o solo e os animais estão contaminados, os seres humanos podem ser expostos aos resíduos através do consumo de carne e produtos derivados desses animais, resultando na contaminação humana.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo aborda as definições teóricas essenciais para entender o trabalho em questão. Além disso, serão destacados os fatores que motivaram esta proposta, especialmente no contexto da inovação tecnológica. A revisão da literatura é concluída com dados estatísticos fornecidos por órgãos reguladores, como o MAPA e a ANVISA, enfatizando a relevância dos setores envolvidos em nosso país e o uso racional dos antibióticos Trimetoprima e Sulfadoxina.

## 2.1 ÓRGÃOS REGULAMENTADORES E O CONSUMO DE CARNE NO BRASIL

Como os dois princípios ativos agem tanto em antibióticos de uso veterinário, no tratamento de doenças de cunho respiratório e gastrointestinal, quanto em antibióticos de uso humano para tratamento de malária, é necessário citar ambos órgãos regulamentadores.

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) é o órgão governamental responsável por regular e fiscalizar diversos setores da agropecuária no Brasil, incluindo o controle de fármacos veterinários. O MAPA tem como uma de suas atribuições garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos veterinários comercializados no país, de modo a proteger a saúde animal e, indiretamente, a saúde pública. Para isso, o MAPA realiza inspeções, concede registros para produtos veterinários, e monitora a cadeia produtiva, desde a fabricação até a comercialização (Brasil, 2024).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por outro lado, é o órgão regulador responsável por fiscalizar e regular os produtos destinados ao uso humano, incluindo medicamentos, alimentos, cosméticos e produtos de saúde (Brasil, 2024).

Segundo o Conab, 2023, a produção dos três principais tipos de carnes no Brasil está estimada em aproximadamente 29,6 milhões de toneladas, como aponta o quadro de suprimento do produto atualizado, incluindo aves, bovinos e suínos. Esses dados mostram um aumento significativo quando comparado a anos anteriores. Como estamos tratando de fármacos de uso veterinário, isso traz certa preocupação, pois aumentando a produção de carne, conseqüentemente aumenta o uso de antibióticos para tratamento de doenças animais.

Em se tratando do uso indevido do fármaco, o uso inadequado de antibióticos e outros fármacos na produção de carne e leite pode resultar na presença de resíduos desses produtos em alimentos consumidos por seres humanos. Além disso, também pode-se citar o descarte inadequado de medicamentos e o uso excessivo em práticas agrícolas podem levar à contaminação do solo e, conseqüentemente, do lençol freático, afetando a qualidade da água.

A contaminação dos corpos d'água devido ao descarte inadequado de fármacos também pode impactar negativamente os ecossistemas aquáticos e a fauna. Por fim, a contaminação ambiental e dos alimentos pode afetar toda a cadeia alimentar, incluindo seres humanos, que também podem ser contaminados por ingestão de alimentos ou água contaminados.

## 2.2 DOENÇAS GASTROINTESTINAIS E RESPIRATÓRIAS

Os distúrbios do sistema digestivo em equinos e bovinos são uma das principais preocupações para produtores e veterinários devido ao seu significativo impacto econômico e à complexidade envolvida no controle, tratamento e prevenção dessas condições. A incidência dessas doenças tem aumentado com a intensificação da produção, pois muitos alimentos foram incorporados à dieta dos

animais com o objetivo de elevar os índices produtivos, frequentemente sem levar em conta o bem-estar dos animais, nem seu metabolismo e fisiologia (Brandolt, 2016).

Em se tratando do trato respiratório dos eqüinos, ele apresenta características peculiares em relação às outras espécies de animais domésticos, sendo adaptado para atender necessidades metabólicas cujo espectro de variação vai de baixos níveis de exigência basais em relação ao volume corporal, até altas demandas de trocas gasosas durante esforços intensos de longa duração. Algumas dessas características, aliadas a condições ambientais e predisposições individuais, facilitam a instalação de processos infecciosos (Brandolt, 2016).

Já o complexo de doenças respiratórias em bovinos resulta de um desequilíbrio entre as defesas naturais do animal e os fatores externos que propiciam a doença. Esse desequilíbrio é mais comum em animais que não conseguem se adaptar a mudanças no ambiente ou superar essas modificações. O estresse afeta os mecanismos de limpeza e defesa do sistema respiratório, facilitando a proliferação de microrganismos e a produção de toxinas (Laval; Carraud; Filleton, 1994).

As enfermidades gastrointestinais acometem bovinos e equinos com grande frequência e causam impacto direto na economia, demonstrando a necessidade de modernizar a medicina veterinária com conceitos de medicina populacional baseada na epidemiologia que permite o estabelecimento de estratégias preventivas e de controle das doenças.

### 2.3 SULFADOXINA

A sulfadoxina é uma sulfonamida, que atua inibindo a enzima *di-hidropteroato* sintetase. Esta enzima é essencial para a síntese do ácido fólico nas bactérias, que por sua vez é necessário para a produção de nucleotídeos e, conseqüentemente, para a síntese de DNA bacteriano. Ao inibir a *di-hidropteroato* sintetase, a sulfadoxina interfere na síntese do ácido fólico, levando à interrupção do crescimento e proliferação bacteriana (Aucamp, 2016).

Novos antimicrobianos, como a sulfadoxina, estão disponíveis no mercado brasileiro e são amplamente utilizados no tratamento de infecções bacterianas, especialmente em combinação com outros fármacos, como a trimetoprima. A sulfadoxina é uma sulfonamida de ação prolongada, atuando como um inibidor competitivo da *di-hidropteroato* sintase, essencial na síntese do ácido fólico bacteriano. Seu uso é predominante na medicina veterinária, embora também tenha aplicações em algumas infecções humanas, como a malária, em combinação com outros medicamentos. As sulfonamidas são categorizadas com base em sua estrutura química e mecanismos de ação, sendo a sulfadoxina uma das mais conhecidas pela sua eficácia e uso prolongado (Aucamp, 2016).

Quanto às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a sulfadoxina é frequentemente administrada por via oral como parte de uma combinação com outros medicamentos, apresentando uma absorção relativamente lenta, mas eficaz, no trato gastrointestinal. As sulfonamidas são

rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal e atingem concentrações máximas em 4 a 6 horas. As drogas penetram a barreira hematoencefálica e atravessam a barreira placentária em concentrações variáveis segundo o tipo de sulfa. Apresentam boa permeação nos exsudatos inflamatórios. São metabolizadas principalmente no fígado e excretadas na urina (Dereti, 2003).

## 2.4 TRIMETOPRIMA

A trimetoprima é um antagonista do ácido fólico que atua inibindo a enzima *di-hidrofolato* redutase, que é responsável pela conversão do *di-hidrofolato* em *tetrahidrofolato*, uma forma ativa do ácido fólico. Ao bloquear essa conversão, a trimetoprima interrompe a síntese de nucleotídeos e, conseqüentemente, a síntese de DNA bacteriano. Assim como a sulfadoxina, a trimetoprima interfere na produção de DNA bacteriano, porém atua em uma etapa diferente do processo de síntese do ácido fólico (Kaartinent, 2000).

A trimetoprima é amplamente utilizada no tratamento de infecções bacterianas, frequentemente em combinação com sulfonamidas, como a sulfadoxina. A trimetoprima é um antibiótico que inibe a enzima di-hidrofolato redutase, essencial para a síntese do ácido fólico nas bactérias, e possui um espectro de ação que a torna eficaz contra uma ampla gama de patógenos. Seu uso é comum tanto na medicina humana quanto veterinária, especialmente no tratamento de infecções do trato urinário, respiratório e gastrointestinal (Kaartinent, 2000).

Quanto às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a trimetoprima é geralmente administrada por via oral, com boa absorção no trato gastrointestinal, o que permite sua rápida disponibilidade no organismo. A distribuição da trimetoprima nos tecidos é ampla, alcançando concentrações terapêuticas em diferentes órgãos, incluindo os pulmões, rins e próstata. A trimetoprima pode ser administrada tanto por via oral quanto parenteral, sendo completamente absorvida no trato gastrointestinal e distribuída amplamente por todos os tecidos do corpo. Ela alcança concentrações elevadas nos pulmões e rins, e atinge níveis elevados no líquido cefalorraquidiano. Sua excreção ocorre principalmente pelos rins e, por ser uma base fraca, sua eliminação é intensificada com a diminuição do pH urinário (Rang, 2001).

## 2.5 COMBINAÇÃO SULFADOXINA-TRIMETOPRIMA

Sulfadoxina em combinação com a trimetoprima são comumente usadas para terapia antimicrobiana de amplo espectro na medicina veterinária. Embora a resistência generalizada limite o uso em ruminantes, a combinação ainda é útil no tratamento de infecções gastrointestinais e respiratórias em bezerros, incluindo a colibacilose neonatal. O perfil farmacocinético da sulfadoxina e da trimetoprima difere um do outro devido às suas propriedades químicas: a sulfadoxina atua como

ácido fraco enquanto a trimetoprima é uma base fraca, concentrando-se assim em diferentes locais no organismo. (Kartinen, 2000; Golan, 2009).

Sulfadoxina é uma sulfonamida que consiste em pirimidina com substituintes metoxi nas posições 5 e 6 e um grupo 4-aminobenzenossulfonamido na posição 4. Já a Trimetoprima é um antibiótico aminopirimidina cuja estrutura consiste em pirimidina 2,4-diamina e 1,2,3-trimetoxibenzeno ligados por uma ponte de metileno. Possui função como um inibidor de EC 1.5.1.3 (di-hidrofolato redutase), um xenobiótico, um contaminante ambiental, um alérgeno de drogas, um medicamento antibacteriano e um diurético. É um membro de metoxibenzenos e uma aminopirimidina. A figura 1, traz a estrutura química bidimensional (2D) da Sulfadoxina e da Trimetoprima.

Figura 2 - Estrutura química bidimensional (2D) dos princípios ativos.

Princípio ativo	Desenho bidimensional (2D)
Sulfadoxina	
Trimetoprima	

Fonte: ChemSketch® Freeware versão 2021.

## 2.6 IMPACTOS AMBIENTAIS DA CONTAMINAÇÃO POR ANTIBIÓTICOS

O descarte de medicamentos vencidos é uma questão significativa para a saúde pública, pois esses medicamentos podem ser considerados resíduos tóxicos com base em sua composição química. Devido ao seu potencial de contaminação ambiental, que varia conforme o nível de toxicidade, eles não devem ser tratados da mesma forma que resíduos comuns (Tannus, 2017).

Estudos têm revelado a presença de medicamentos, cosméticos e produtos de higiene pessoal em águas superficiais e subterrâneas, bem como em água potável e até mesmo em solos que recebem a aplicação de lodo de esgoto. Estes compostos, quando em presença no solo e na água, podem

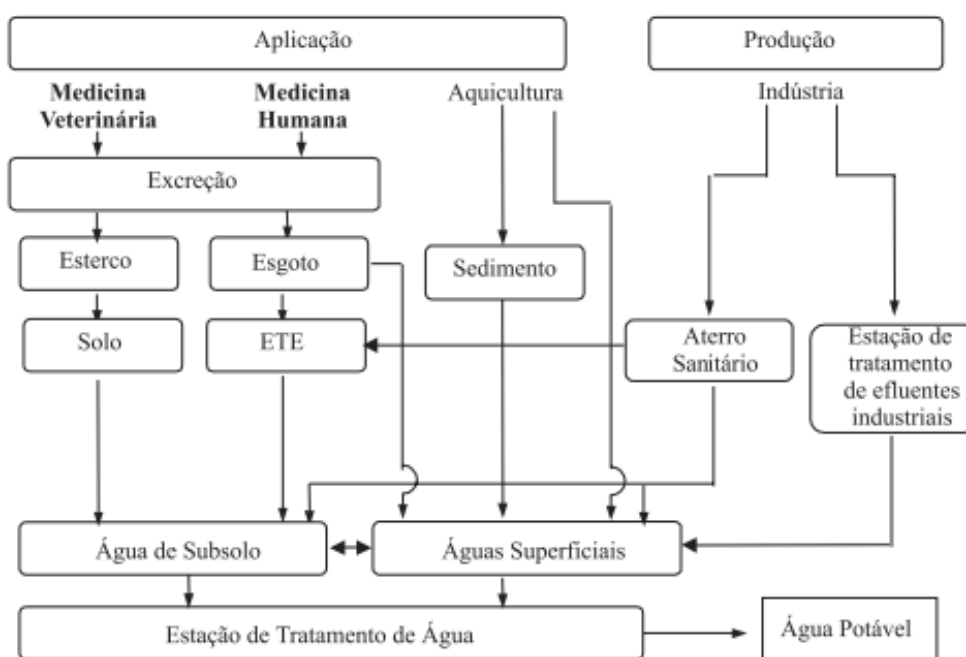


provocar contaminação, que mesmo em uma rede de tratamento de esgoto não é removida completamente (Tannus, 2017).

As principais formas de contaminação ambiental por fármacos ocorrem através de seu uso intencional, quando são eliminados pelo organismo após consumo oral, injeção ou infusão; pela remoção de medicamentos de uso tópico durante o banho, e pelo descarte inadequado de medicamentos vencidos ou não mais desejados, seja no esgoto ou no lixo (Carvalho et al., 2009).

Embora o consumo elevado de antibióticos e sua presença em águas superficiais sejam evidentes, ainda não está claro se a contaminação se origina de efluentes ou de resíduos da produção animal. A legislação atual não inclui os produtos farmacêuticos em listas de compostos prioritários. No entanto, à medida que aumenta o conhecimento sobre a ocorrência, toxicidade e eficácia dos métodos de eliminação de antibióticos, espera-se que seja possível estabelecer limites legais para esses compostos. Quanto às rotas de contaminação dos antibióticos no meio aquático, há diversas formas, sendo as principais através das excretas e dos efluentes resultantes dos processos industriais. Além disso, nas áreas rurais, onde frequentemente não há sistema de saneamento adequado e as excretas são descartadas em fossas sépticas, também ocorre contaminação cruzada dos solos, o que, por sua vez, afeta as águas superficiais (Homem, 2011).

Figura 3: Rotas de contaminação dos resíduos de fármacos veterinários e humanos.



Fonte: Bila & Dezotti, 2003.

## 2.7 QUIMIOINFORMÁTICA

A Químioinformática é uma área multidisciplinar capaz que proporciona avanços relevantes principalmente na Química Medicinal por intermédio da utilização de recursos da ciência da computação para previsão de diversos descritores moleculares (Araújo; Pinto; Motta, 2022). O termo

quimioinformática foi criado por Frank Brown em 1998, definindo-a como “mistura de recursos de informação para transformar dados em informação e informação em conhecimento, no intuito de tomar decisões melhores e mais rápidas na área de identificação e otimização de compostos líderes”.

O campo da quimioinformática tem se desenvolvido significativamente, passando de enfoques práticos e técnicas para a representação, manipulação e processamento de estruturas químicas individuais até sua função central nos dias de hoje: a exploração de bases de dados químicas e a descoberta de novos compostos com atividades ou propriedades desejadas. Através da exploração dessas bases de dados, é possível obter diversas informações que ajudam a entender o comportamento de certos grupos de compostos e criar modelos computacionais. Esses modelos são utilizados para prever a atividade de moléculas que ainda não possuem dados experimentais, como resultados de ensaios *in vitro* e *in vivo* (Alves *et al.*, 2018).

É crucial observar que a quimioinformática está profundamente interligada e frequentemente se sobrepõe a outras áreas da química que utilizam tecnologia computacional. Isso inclui a química computacional, que emprega métodos teóricos para calcular propriedades moleculares; a modelagem molecular, que utiliza gráficos tridimensionais e técnicas de otimização para analisar a natureza e a ação de compostos químicos e proteínas; e o planejamento de fármacos assistido por computador, que se concentra na aplicação de técnicas computacionais para auxiliar na descoberta e no desenvolvimento de novas moléculas bioativas (Alves *et al.*, 2018).

Embora uma variedade de métodos de triagem *in vitro* de alto rendimento seja amplamente utilizada, ainda é um desafio obter dados sobre ADMETOX dos compostos (HOU & WANG, 2008). As deficiências nos estudos farmacocinéticos e na metabolização dos fármacos são as principais causas de falhas na fase clínica do desenvolvimento de medicamentos. Estudos realizados por métodos *in silico* mostram que a previsão dos perfis de absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade (ADMETOX) tem um papel crucial na descoberta de novos fármacos (Yang *et al.*, 2018).

O propósito desta pesquisa é utilizar métodos da Quimioinformática a fim de investigar o perfil toxicológico *in silico* humano e ambiental dos antibióticos Trimetoprima e Sulfadoxina.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os cálculos, as simulações, as modelagens computacionais e a predição de descritores moleculares, serão realizadas no Laboratório de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas no campus Montes Claros do Instituto Federal do Norte de Minas Gerais (IFNMG).

#### 3.1 MODELAGEM MOLECULAR COMPUTACIONAL

Inicialmente, a estrutura química dos antibióticos Sulfadoxina e Trimetoprima foram desenhadas bidimensionalmente (2D) e, visualizada tridimensionalmente (3D), com a utilização do

programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021). Todas as estruturas químicas foram salvas em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol).

### 3.2 PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* AMBIENTAL PARA OS ANTIBIÓTICOS SULFADOXINA E TRIMETOPRIMA

O presente estudo foi realizado com auxílio da plataforma internacional chinesa admetSAR® versão 2.0 (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>) coordenada pelo Professor Doutor Yun Tang, Líder do Laboratório de Modelagem e Design Molecular (LMMD), da Escola de Farmácia da Universidade de Ciência e Tecnologia da China Oriental (YANG, et al., 2018).

### 3.3 PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* HUMANA PARA OS ANTIBIÓTICOS SULFADOXINA E TRIMETOPRIMA

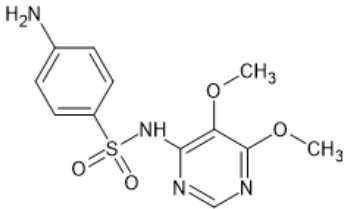
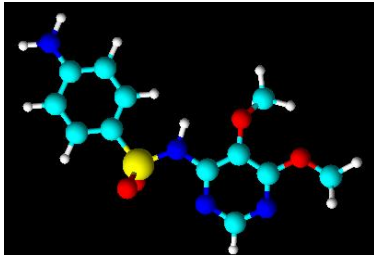
O estudo foi realizado com auxílio da plataforma internacional on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>), coordenada pelo Professor Doutor Yun Tang, Líder do Laboratório de Modelagem e Design Molecular (LMMD), da Escola de Farmácia da Universidade de Ciência e Tecnologia da China Oriental (YANG, et al., 2018).

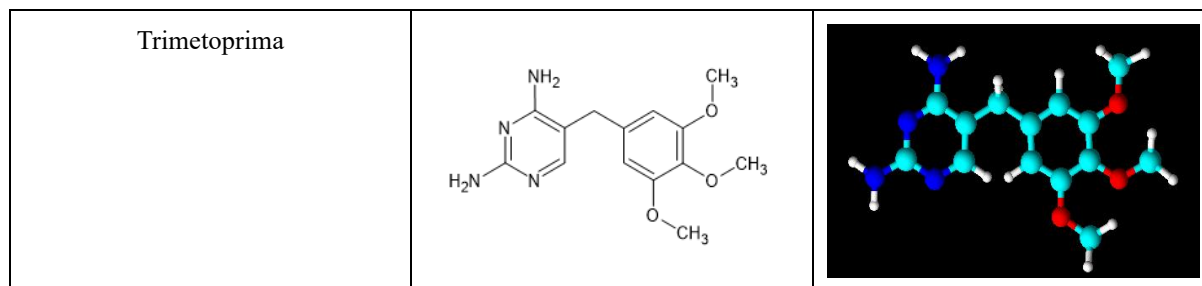
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 MODELAGEM MOLECULAR COMPUTACIONAL

Na química medicinal, é essencial o completo conhecimento da estrutura molecular. Logo, a modelagem computacional permite a visualização das estruturas químicas das moléculas em estudo a partir de um conjunto de ferramentas para a construção, edição e visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos (Barreiro; Rodrigues, 1996). Após executar a etapa da modelagem molecular (Desenho 2D e Desenho 3D) para a estrutura química da Sulfadoxina e Trimetoprima, todas as estruturas foram salvas em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol). A tabela 1 demonstra os desenhos em 2D e em 3D para os antibióticos Sulfadoxina e Trimetoprima.

Tabela 1: Desenhos da estrutura Bidimensional (2D) e Tridimensional (3D) da Sulfadoxina e Trimetoprima.

Composto	Desenho Bidimensional (2D)	Desenho Tridimensional (3D)
Sulfadoxina	 <chem>COc1nc(NC(=O)Nc2ccc(N)cc2)c(O)c1</chem>	



Fonte: ChemSketch® Freeware versão 2021.

#### 4.2 ESTUDO TOXICOLÓGICO *IN SILICO* AMBIENTAL

A avaliação da toxicidade ambiental de antibióticos utilizando métodos *in silico* é de grande importância para o planejamento racional de novos medicamentos, pois permite prever o impacto dos antibióticos nos ecossistemas. Neste estudo, foram analisados parâmetros como a capacidade de biodegradação ambiental, toxicidade em peixes, toxicidade em *Tetrahymena Pyriformis* e toxicidade em abelhas. Os resultados preliminares dessas avaliações para os princípios ativos Sulfadoxina e Trimetoprima estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Avaliação do perfil Toxicológico *in silico* ambiental.

Antibiótico	Biodegradação Ambiental		Toxicidade em Peixes		Toxicidade em <i>Tetrahymena Pyriformis</i>		Toxicidade em Abelhas	
	Q	P	Q	P	Q	P	Q	P
Sulfadoxina	N	99,6%	N	82,3%	N	64,0%	N	83,31%
Trimetoprima	N	99,49%	N	94,48%	P	89,18%	N	66,16%

Fonte: admetSAR® versão 2.0

Q: Qualitativo - N: Negativo; P: Positivo.

P: Probabilidade

Os resultados obtidos para avaliação do perfil toxicológico *in silico* ambiental da sulfadoxina dispostos na tabela 2, revelam que a Sulfadoxina não possui toxicidade para peixes, *Tetrahymena Pyriformis* e abelhas, mas não é biodegradável no ambiente, o que indica que o mesmo contamina a cadeia alimentar, e também os seres humanos, uma vez que os mesmos consomem os alimentos contaminados. Ao analisar os resultados obtidos para a Trimetoprima, pode-se analisar que a mesma possui toxicidade em *Tetrahymena Pyriformis*, além de não ser biodegradável no meio ambiente. O mesmo não possui toxicidade para abelhas e nem para peixes.

#### 4.3 ESTUDO TOXICOLÓGICO *IN SILICO* HUMANO

O estudo toxicológico *in silico* em humanos para a Sulfadoxina e Trimetoprima foi conduzido com o objetivo de prever a toxicidade dos compostos, de acordo com o teste de AMES (T: tóxico; NT: não tóxico), a carcinogenicidade (C: carcinogênico; NC: não carcinogênico) e a toxicidade oral aguda, que foi classificada em categorias I, II, III e IV.

Para avaliar a Toxicidade Oral Aguda, os derivados foram classificados em quatro categorias. A categoria I (alta toxicidade) inclui compostos com valores de DL<sub>50</sub> (Dose Letal em mg de derivado por kg de peso corporal) menores ou iguais a 50 mg/kg. A categoria II (toxicidade moderada) abrange compostos com DL<sub>50</sub> entre 50 mg/kg e 500 mg/kg. A categoria III (baixa toxicidade) refere-se a compostos com DL<sub>50</sub> entre 500 mg/kg e 5.000 mg/kg, enquanto a categoria IV (não tóxico) engloba compostos com DL<sub>50</sub> superiores a 5.000 mg/kg. A tabela 3 apresenta informações importantes sobre a avaliação do perfil toxicológico humano *in silico*.

Tabela 3: Avaliação do perfil Toxicológico *in silico* humano.

Antibiótico	Teste de AMES		Toxicidade Oral Aguda		Carcinogênico	
	Q	P	C	P	Q	P
Sulfadoxina	NT	64,56%	III	57,64%	NC	54,73%
Trimetoprima	NT	82,27%	IV	62,35%	NC	93,69%

Fonte: admetSAR®. Versão 2.0

A análise da Tabela 3 indica que tanto a Sulfadoxina, quanto a Trimetoprima não demonstram toxicidade em relação ao perfil de toxicidade humana, conforme avaliado pelo Teste AMES. Além disso, esses compostos não são carcinogênicos e, no que diz respeito à Toxicidade Oral Aguda, são classificados nas categorias III e IV, o que significa que não apresentam toxicidade.

## 5 CONCLUSÃO

A Sulfadoxina e a Trimetoprima foram escolhidas para avaliação por serem antibióticos que pouco se sabe sobre sua farmacocinética e toxicidade. No presente estudo utilizou-se metodologias *in silico* com intuito de prever propriedades moleculares para as moléculas dos antibióticos Sulfadoxina e Trimetoprima.

O estudo toxicológico *in silico* ambiental indica que a Sulfadoxina não possui toxicidade para abelhas, peixes e *Tetrahymena Pyriformis*, porém sua estrutura química não é biodegradável no meio ambiente, ou seja, além de contaminar o meio aquático e peixes, a estrutura química do antibiótico permanece inalterada no meio ambiente por não sofrer biodegradação ambiental, contaminando a cadeia alimentar e o ser humano através da alimentação. Para a Trimetoprima o estudo toxicológico *in silico* ambiental indica que o antibiótico não possui toxicidade para abelha nem para peixes, porém é tóxico para *Tetrahymena Pyriformis*, além de não ser biodegradável no meio ambiente, contaminando a cadeia alimentar e o ser humano através da alimentação.

O estudo toxicológico *in silico* humano mostrou dados promissores para a Sulfadoxina, visto que, o antibiótico é não tóxico (não mutagênico) no que tange ao teste de AMES, não apresenta carcinogenicidade e quanto à toxicidade oral aguda se enquadra na categoria III, ou seja, apresenta



baixa toxicidade. Também se obteve resultados promissores para a Trimetoprima, visto que o antibiótico é não tóxico no que tange ao teste de AMES, não apresenta carcinogenicidade e quanto à toxicidade oral aguda se enquadra na categoria IV, ou seja, é considerado não tóxico.

Por fim, vale ressaltar que os estudos realizados até o presente momento revelam que os antibióticos Sulfadoxina e Trimetoprima promovem contaminação ambiental e humana, logo é fundamental dar continuidade aos estudos para os antibióticos, para avaliar os demais impactos nos seres humanos e no meio ambiente.



## REFERÊNCIAS

- ACD/Advanced Chemistry Development, Inc. ChemSketch® Freeware, versão 2021.
- ALVES, V. M.; BRAGA, R. C.; MURATOV, E. N.; ANDRADE, C. H. Quimioinformática: uma introdução. *Química Nova*, v. 41(2), 202-212, 2018.
- ARAÚJO, L. F.; PINTO, C. H. S.; MOTTA, L. F.; *In silico* pharmacokinetic and toxicological study of Cinnamic Acid analogues. *Brazilian Journal of Development*, v. 8(12), p. 80800–80817, 2022.
- AUCAMP, M; MILNE, M.; LIENBERG, W. Amorphous sulfadoxine: A physical stability and crystallization kinetics study. *AAPS PharmSciTech*, v.17, p. 1100-1109, 2016.
- BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R.; ALBUQUERQUE, M. G.; SANT'ANNA, C. M. R.; ALENCASTRO, R. B. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Química Nova*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 1-10, 1997.
- BILA, D.M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. *Química Nova*, v. 26, n. 4, 523-530, 2003.
- BRANDOLT, I. M. D. C. Distúrbios gastrointestinais não-infecciosos de equinos e gástricos de bovinos da mesorregião sudoeste Rio-Grandense. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana, Uruguaiana, 2016.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Agronegócio brasileiro: desempenho do comércio exterior. 2. ed. Brasília, DF: MAPA, 2024.
- BROWN, F. K.; *Annu. Rep. Med. Chem.*, v.33, p.375, 1998.
- CAPLETON, A.C.; COURAGE, C.; RUMSBY, P.; HOLMES, P.; STUTT, E.; BOXALL, A.B.A.; LEVY, L.S. Prioritising veterinary medicines according to their potencial indirect human exposure and toxicity profile. *Toxicol. Lett.*, 163:213-223, 2006.
- CARVALHO, E. V.; FERREIRA, E.; MUCINI, L.; SANTOS, C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. *Revista Brasileira de Toxicologia*, Campinas, v. 22, n. 1-2, p.1-8, 2009.
- CONAB- CAOMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO – Oferta e demandas de carnes. Disponível: <https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuario-e-extrativista/analises-do-mercado/oferta-e-demanda-de-carne>, acessado dezembro de 2024.
- CORDEIRO, G.A.; ZAMORA, P.P.; NAGATA, M. Determinação de misturas de sulfametoxazol e trimetoprima por espectroscopia eletrônica multivariada. *Revista Química Nova*, São Paulo. v.31, n.2, 2008.
- DERETI, R. M. Prescrição de antibióticos em infecções do trato respiratório dos equinos: Comparação entre práticas terapêuticas, orientações posológicas contidas nas bulas e na literatura específica. Dissertação (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal do Paraná, 2003.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA); EPA 821- B-98-003. Protocol for EPA Approval of New Methods for Organic and Inorganic Analytes in Wastewater and Drinking Water; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water: Washington, DC, USA, 1999.
- GOLAN, D. E. Princípios de Farmacologia: A Base Farmacológica da Farmacoterapia. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2009.



GROB, S. Molinspiration Cheminformatics: Cheminformatics on the Web, NOVARTIS: Bratislava University, Slovak Republic. 1986.

GUIMARÃES, D.O; MOMESSO, L.S; PUPO, M.T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Química Nova, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HOMEM, V. M. F. C. Tecnologias Alternativas de Remoção de Antibióticos de Águas Contaminadas. Dissertação (Mestrado em Engenharia do Ambiente) – Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, Portugal, 2011.

HOU, T.; WANG, J. Structure-ADME relationship: still a long way to go? Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., v.4, p.759 – 770, 2008.

KAARTINENT, L.; GIPS, M.; LAURILA, T.; HARTEL, H.; SOBACK, S.; PYORALA, S. Pharmacokinetics of sulphadoxine and trimethoprim and tissue irritation caused by two sulphadoxine-trimethoprim containing products after subcutaneous administration in pre-ruminant calves. EDP Sciences. 2000.

LAVAL, A.; CARRAUDA, A.; FILLETON, R. Terapia Antibiótica e Doenças Respiratórias dos Bovinos. Schering Plough Veterinária, 1994.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

REGITANO, J.B; LEAL, R. M. P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. Revista Brasileira de Ciência do Solo, v. 34, p. 601-616, 2010.

SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B.A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. Chemosphere, v. 65, p. 725-759, 2006.

SPINOSA, H.S. Farmacologia aplicada a medicina veterinária. Guanabara koogan. Rio de Janeiro, v. 4, p.383, 2006.

TANNUS, M. M. Poluição ambiental causada por fármacos para usos humanos e veterinários. Rev Acadêmica Oswaldo Cruz, v. 4, 2017.

YANG, H. *In silico* prediction of chemical toxicity for drug design using machine learning methods and structural alerts. Front. Chem., v.6, p.30, 2018.