LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

AVALIAÇÃO IN SILICO DA TOXICIDADE AMBIENTAL, HUMANA E FARMACOCINÉTICA DO ANTIBIÓTICO VETERINÁRIO CEFQUINOMA

https://doi.org/10.56238/levv15n43-073

Data de submissão: 20/11/2024 **Data de publicação:** 20/12/2024

Débora Marco de Castro
Bacharelado em Engenharia Química
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais - IFNMG
Montes Claros- Minas Gerais – Brasil
Rua Dois, 300 - Village do Lago I - Montes Claros/MG - CEP: 39404-058
Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas
E-mail: egmf@aluno.ifnmg.edu.br

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
Rua Dois, 300 - Village do Lago I - Montes Claros/MG - CEP: 39404-058
Líder do Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas.
E-mail: luiz.motta@ifnmg.edu.br

RESUMO

A pesquisa desenvolvida neste trabalho avaliou, por intermédio das metodologias in silico, a toxicidade ambiental e humana, a biodisponibilidade oral humana e parâmetros farmacocinéticos para o antibiótico veterinário Cefquinoma. O Cefquinoma é um antibiótico de amplo espectro, classificado como cefalosporina de quarta geração. Atualmente, sua utilização é destinada ao tratamento de mastites clínicas em vacas em lactação, causadas por bactérias sensíveis à mesma. Atualmente, as perdas econômicas advindas da patologia resultam diversos custos adicionais, como diminuição na produção e perda do animal. A contaminação da água e do solo são temáticas de elevado enfoque na atualidade em função dos possíveis impactos que os resíduos de antibióticos podem ocasionar no meio ambiente. Diante tal contexto, realizou-se o estudo toxicológico in silico ambiental do Cefquinoma. O estudo revelou que o antibiótico não possui toxicidade para abelhas e crustáceos, porém apresenta toxicidade para peixes, a sua estrutura química não sofre biodegradação ambiental, apresentando uma taxa de remoção total de apenas 1,89%, resultando em contaminação da cadeia alimentar e do ser humano por intermédio da alimentação. Em função do antibiótico veterinário promover a contaminação ambiental, dos alimentos e do ser humano, torna-se obrigatório a realização do estudo Toxicológico e Farmacocinético in silico humano. Tal estudo indicou que o antibiótico não apresenta boa disponibilidade via oral humana, pois violou três descritores moleculares da Regra de Lipinski. O estudo ADME in silico revelou que o antibiótico apresenta baixa taxa de absorção intestinal, não possui permeabilidade pela barreira hematoencefálica e não inibe a glicoproteína P. O estudo ADME in silico também indicou que o antibiótico não inibiu as isoenzimas hepáticas do complexo citocromo P450. O estudo toxicológico in silico humano revelou que o antibiótico não é mutagênico quanto ao teste de AMES, não apresenta carcinogenicidade e quanto à toxicidade oral aguda se enquadra na categoria III

(baixa toxicidade), porém apresenta toxicidade respiratória, toxidade reprodutiva, toxicidade mitocondrial e nefrotoxicidade humana.

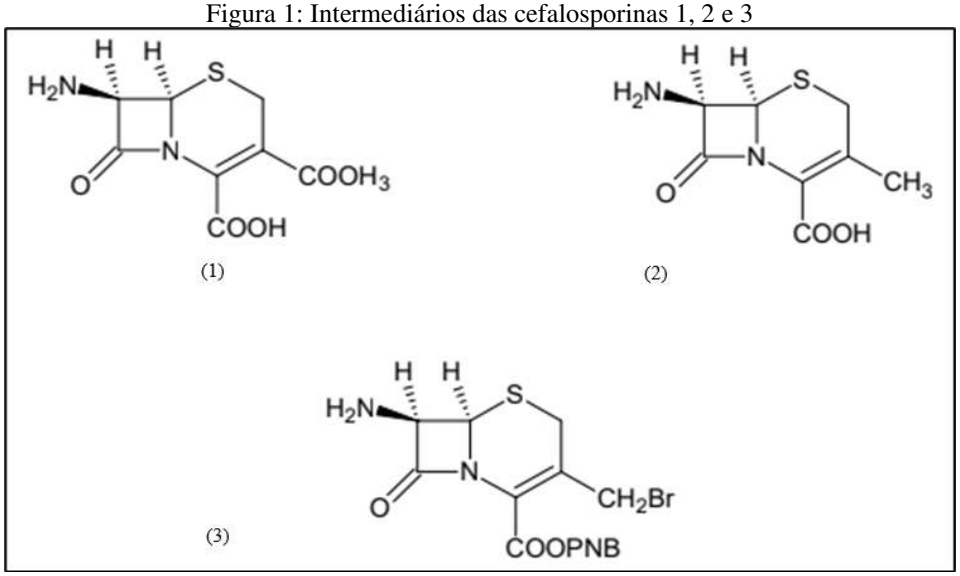
Palavras-chave: Antibiótico. Cefquinoma. Toxicologia In Silico Ambiental. Toxicologia In Silico Humana e Farmacocinética In Silico Humana.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem passado por uma grande transformação, o que levou o setor a expandir de forma considerável sua produção. Foram diversos fatores que ocasionaram este cenário positivo, tais como inovações tecnológicas, resultando numa maior demanda por fármacos, principalmente no âmbito dos antimicrobianos. Os antimicrobianos são substâncias químicas responsáveis por inibir o crescimento ou eliminar os microrganismos. Portanto, são utilizados com intuito de prevenir ou tratar uma determinada infecção. Nesse sentido, a classe das cefalosporinas possuem posição de destaque.

As cefalosporinas constituem uma classe de antibióticos pertencente ao grupo dos beta-lactâmicos e se destacam por suas características de amplo espectro de ação, baixa toxicidade, perfil farmacocinético favorável e facilidade de uso. Quanto à estrutura química possui dois anéis: beta-lactâmico e di-hidrotiazina (SOUZA, 2008). São derivadas de três intermediários importantes, 1) o ácido 7-aminopenicilâmico (7-APA), 2) ácido 7-aminodeacetoxicefalosporânico (7-ADCA) e 3) 7-éster metoxibenzílico do ácido fenilacetamida-3-cloro-metil-4-cefalosporânico (GCLE), conforme Figura 1 (AZEVEDO, 2019). Além disso, todas em uso clínico são derivados semi-sintéticos do ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA), o qual foi obtido inicialmente de um antibiótico natural (FELICIANO, 2016).

Figura 1: Intermediários das cefalosporinas 1, 2 e 3



Fonte: Próprio autor, (2023) – Programa ChemSketch Freeware versão 2021.

As cefalosporinas também são classificadas quanto ao seu espectro de ação, frente às bactérias Gram em primeira, segunda, terceira, quarta e quinta geração. Como exemplo de derivado antimicrobiano pertencente à quarta geração tem-se o antibiótico Cefquinoma.

O antibiótico Cefquinoma destaca-se por sua alta eficiência no combate das bactérias do tipo Gram-positivas e Gram-negativas, sendo de uso exclusivo veterinário. A sua indicação principal é para

o tratamento de mastites clínicas causadas por bactérias do tipo *Salmonella spp*; *Haemophilus spp*; *Pasteurella spp*; *Klebsiella spp*; *Corynebacterium pyogenes*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus dysgalactiae* e *Streptococcus uberis* (MANTILLA, 2020).

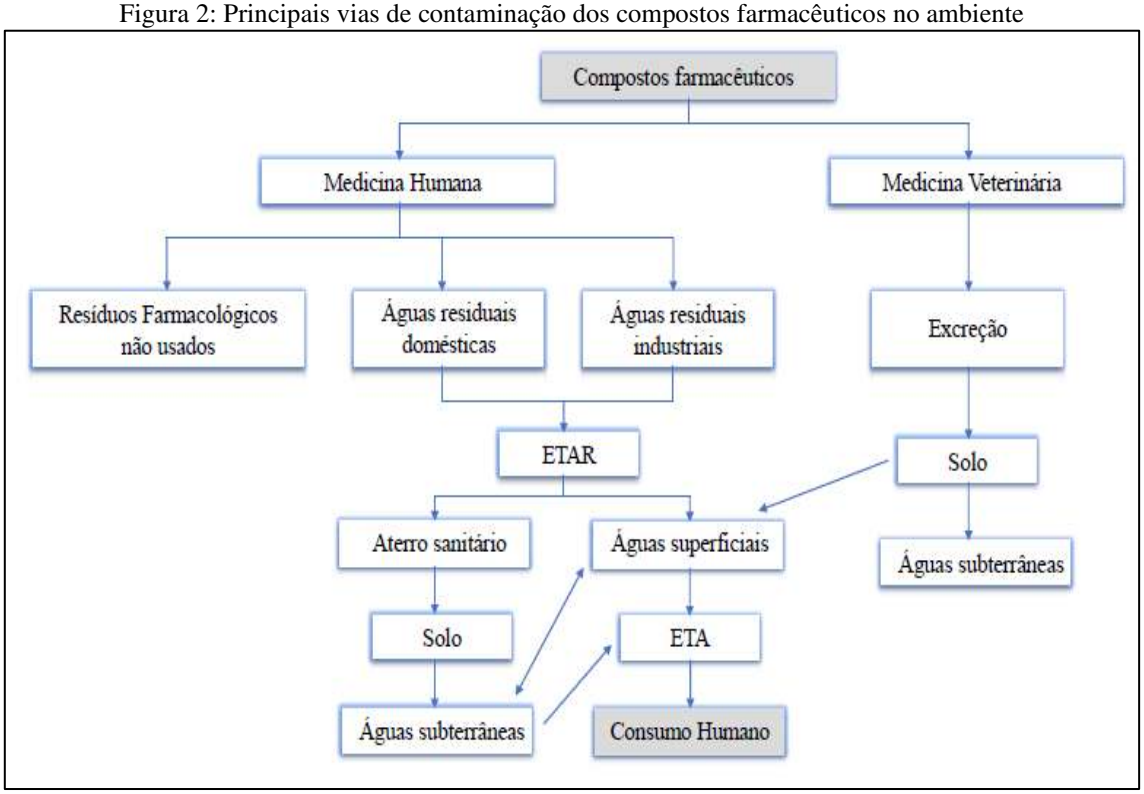
Sob tal contexto, o Brasil ocupa lugar de liderança na cadeia produtiva em larga escala nos diversos ramos da pecuária, bem como na utilização de medicamentos veterinários amplamente difundidos. Assim, a demanda por produtos de qualidade e consequente controle rigoroso, têm exigido medidas adequadas com objetivo de garantir segurança aos processos, principalmente no que tange à contaminação ambiental e da cadeia alimentar por antimicrobianos (LOBATO; DE LOS SANTOS, 2019).

No que tange os fármacos, existe preocupação especial com relação aos antibióticos. Estudos evidenciaram que tais contaminantes, quando descartados no meio ambiente de forma inadequada e sem passar por nenhum processo de tratamento específico, podem resultar efeitos negativos, como toxicidade biológica, indução da resistência a antibióticos em bactérias patogênicas e genotoxicidade (LIMA et al., 2017).

Parte desta problemática ocorre em função do sistema de saneamento básico, que não acompanhou o avanço do setor farmacêutico, nem tão pouco o uso exponencial do mesmo pela população. A presença desses fármacos no meio aquático resulta em função de diversos parâmetros dentre os quais refere-se às suas características físico-químicas (solubilidade, polaridade, biodegradação, entre outras) bem como o manejo e/ou eliminação inadequada desses no meio ambiente. Existem outras formas de contaminação conforme ilustrado na Figura 2 (IRIA, 2018).

Por intermédio destas características e especificidades, a maior parte desses compostos não são degradados nos sistemas de tratamento convencionais das Estações de Tratamento de Água (ETA) e consequentemente retornam ao curso hídrico sem o tratamento adequado. Entretanto, nos últimos anos esse cenário vem se alterando, devido às técnicas mais específicas de análise e detecção, como a cromatografia líquida acoplado ao espectrômetro de massa (CARVALHO, 2020).

Figura 2: Principais vias de contaminação dos compostos farmacêuticos no ambiente



Fonte: Iria, (2018).

Diante disso, o estudo dos contaminantes desta categoria de fármaco se faz necessário, com intuito de avaliar o seu impacto na saúde humana (toxicidade humana), bem como implantação de técnicas adequadas aos sistemas de tratamento de água. Uma forma de reduzir tais contaminantes ocorre por intermédio da utilização de técnicas avançadas de tratamento de água (DICK, et al., 2022). Entretanto, essas técnicas possuem elevado custo e requerem profissionais especializados com conhecimentos específicos em química analítica, análise instrumental e química orgânica. Logo, é necessário um investimento afim de se alcançar resultados promissores.

O objetivo do presente trabalho é realizar, por intermédio da Quimioinformática, o estudo Toxicológico *in silico* Ambiental e Humano e estudo Farmacocinético *in silico* Humano com intuito de predizer parâmetros de Toxicidade Ambiental, Toxicidade Humana, Biodisponibilidade Oral, Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME *in silico*) para o antibiótico Cefquinoma com auxílio das metodologias *in silico*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O presente capítulo apresenta as definições teóricas relevantes do presente trabalho. Além disso, serão pontuados os fatores que motivaram tal proposta em termos de inovação tecnológica. Na revisão de literatura foi apresentado dados estatísticos elencados por órgãos regulamentadores, como MAPA e SINDAN, ressaltando a importância dos setores no país e consequente uso racional do antibiótico Cefquinoma.

2.1 PECUÁRIA NO BRASIL - ASPECTOS GERAIS

Nos últimos anos, com o advento da globalização e dos avanços tecnológicos, o setor pecuarista no Brasil obteve recorde de crescimento na produção e ampliação na produtividade. Um dos fatores responsáveis por tal façanha, deve-se à ampliação das pesquisas em genética, avanços no controle de pragas e efetividade dos fármacos no controle das enfermidades que acometem os animais.

Segundo dados da Embrapa (2022), a partir da década de 80, a produção de carne de aves aumentou 22 vezes, a de carne suína, produção de leite e carne bovina quadruplicaram, a produção dos rebanhos bovinos de corte obteve o dobro no aumento (passando de 11% para 22%) e a produção anual de leite duplicou a partir de 2002, em função da expansão do rebanho e da produtividade das vacas.

Ainda, no último relatório de 2022 apresentado pela agropecuária brasileira, a atividade pecuária correspondeu a cerca de 369,15 bilhões e o valor bruto da produção correspondeu a 1.207,41 bilhões. Os efetivos da pecuária e produtos da pecuária (atualizada ao final de cada ano, em referência ao ano anterior) encontram-se na Tabela 1 (MAPA, 2022).

Tabela 1: Total dos efetivos e produção de origem animal: Brasil

Efetivos e produção	Total Brasil	Variação Anual (%)
Bovinos (cabeças)	218.150.298	1,5%
Bubalinos (cabeças)	1.502.482	4,8%
Equinos (cabeças)	5.962.126	1,9%
Suínos - total (cabeças)	41.124.233	1,4%
Matrizes de suínos(cabeças)	4.839.630	1,0%
Caprinos (cabeças)	12.101.298	7,1%
Ovinos (cabeças)	20.628.699	4,6%
Galináceos – total (cabeças)	1.479.363.352	0,9%
Galinhas (cabeças)	252.570.646	1,4%
Codornas (cabeças)	16.512.169	-5,2%
Leite (Mil litros)	35.445.059	1,7%
Ovos de galinha (Mil dúzias)	4.767.388	3,3%
Ovos de codorna (Mil dúzias)	295.904	-6,2%
Mel de abelha (Quilogramas)	51.507.862	12,0%
Casulos do bicho-da-seda	2.742.372	-10,3%
Lã (Quilogramas)	7.978.317	-4,4%
Camarão (Quilogramas)	63.169.853	16,3%
Ostras, vieiras e mexilhões	14.297.623	-6,0%

Total peixes (Kg)	551.873.845	4,2%
Alevinos (Milheiros)	1.369.446	1,6%
Larvas e pós larvas de camarão	12.541.720	4,5%
Sementes de moluscos (Milheiros)	26.486	-42,6%

Fonte: Próprio autor – adaptação dados MAPA, (2022).

2.2 MASTITE BOVINA E O USO DE ANTIMICROBIANOS

O Brasil situa-se entre os maiores mercados de produtos de uso veterinário. No ano de 2020, houve um faturamento total de 7,586 bilhões de reais no mercado de produtos veterinários, ressaltando os medicamentos para ruminantes, aves e suínos, que equivalem a 51%, 14% e 12%, respectivamente, do faturamento total do setor (PAULA, 2017). Além disso, os antimicrobianos seguem ocupando posição de destaque no mercado nacional de produtos veterinários, sendo responsáveis pelo terceiro lugar da demanda (14%), atrás apenas dos antiparasitários (27%) e biológicos (22%) (SINDAN, 2020).

Acompanhando os números citados anteriormente, percebe-se que o setor da pecuária representa uma parcela expressiva na economia do país e nota-se que as doenças infecciosas que acometem o mesmo geram morbidade e mortalidade, resultando assim diversos prejuízos. Estima-se que mais da metade de todos os antimicrobianos produzidos no mundo são utilizados no tratamento de animais (MAGALHÃES; SOUZA, 2012).

Os antimicrobianos correspondem à classe de agentes responsáveis por eliminar ou inibir o crescimento de microrganismos, sendo os mesmos de origem natural ou sintética. A depender da natureza do princípio ativo, a mesma pode ainda ser denotada como antibiótico ou quimioterápico (AFONSO, 2008).

Os antibióticos são fármacos que apresentam capacidade de atuarem com toxicidade seletiva, quando em concentrações baixas contra outros microrganismos. Geralmente, são produzidos pelos próprios microrganismos, vegetais superiores e, até, pelo próprio organismo animal (MACHADO, et al., 2019).

Embora apenas cinco classes (penicilinas, tetraciclinas, macrolídeos, aminoglicosídeos e anfenicóis) representam o grupo de antibióticos, costuma-se também incluir outras drogas sintéticas (sulfonamidas, quinolonas, nitrofuranos e nitroimidazoles) e produtos naturais de elevado peso molecular (antibióticos poliéteres) (PAULA, 2017).

No Brasil, uma das principais infecções que acometem o rebanho é a mastite, que consiste na inflamação da glândula mamária do animal. Geralmente é causada pela infecção por diversas espécies de microrganismos, sendo que as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus agalactiae* são consideradas como patógenos de maior relevância, devido ao seu elevado índice de incidência e resistência (ACOSTA, et al., 2016). As perdas econômicas advindas desta patologia, decorrem em

função de diversos custos adicionais, como diminuição na produção, perda do animal, entre outros. Entretanto, a redução na produção do leite é considerada como a principal perda.

> Estudos realizados no Brasil mostraram que quartos mamários com mastite subclínica produziram em média 25 a 42% menos leite do que quartos mamários normais. Nos Estados Unidos, estima-se que o custo por vaca/ano devido à mastite seja de aproximadamente US$ 185, o que corresponde a um custo anual de US$1,8 bilhão. Esse valor corresponde a aproximadamente 10% do total de leite vendido pelos produtores. Deste, cerca de dois terços correspondem à redução na produção de leite devido à mastite subclínica (Embrapa, 2021, p.1).

Esta doença infecciosa ainda apresenta impactos na saúde pública, uma vez que representa a principal causa do surgimento da resistência aos antibióticos, bem como na transmissão de patologias nos seres humanos em decorrência dos resíduos de antibióticos e bactérias resistentes (LOBATO; DE LOS SANTOS, 2019). Em função deste cenário, é essencial compreender melhor os fármacos utilizados no tratamento dessa patologia, bem como o controle eficaz do mesmo.

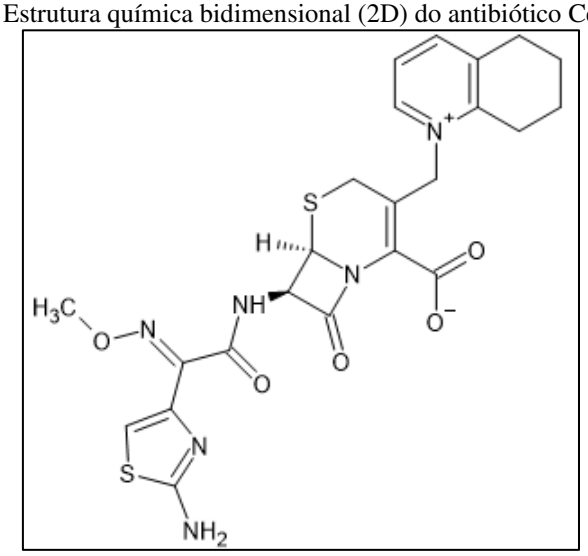
2.3 CEFQUINOMA

Dentre os principais grupos de antibióticos, os β-lactâmicos se destacam com importância significativa no tratamento de diversas patologias. Tal grupo inclui as cefalosporinas, cefaminas e penicilinas e, juntos, correspondem a mais da metade de todos os antibióticos produzidos e utilizados no mundo (HARTWIG et al., 2014).

As cefalosporinas são classificadas como primeira, segunda, terceira, quarta e quinta geração, a depender do seu espectro de ação biológico. Dessa forma, as cefalosporinas de 1ª geração possuem resposta satisfatório contra organismos Gram-positivos, enquanto as gerações mais altas (2ª, 3ª, 4ª) possuem um espectro mais ampliado contra bacilos aeróbios Gram-negativos. Por fim, a última geração (5ª), é ativa contra o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (WERTH, 2022).

Novos antimicrobianos como a Cefquinoma, estão disponíveis no mercado brasileiro e são amplamente utilizados no tratamento da mastite. A Cefquinoma é um antibiótico do tipo amino-tiazol, da classe das cefalosporinas, com ação similar à de outros antibióticos β-lactâmicos. Atualmente, seu uso é exclusivo na medicina veterinária. Além disso, a Cefquinoma é uma cefalosporina de quarta geração e apresenta diferentes grupos ativos na sua estrutura química, com ênfase no grupo amônio quaternário na posição C-3 do núcleo do ácido aminocefalosporânico, conforme a estrutura bidimensional (2D) da molécula representado na Figura 3 (HARTWIG et al., 2014).

Figura 3: Estrutura química bidimensional (2D) do antibiótico Cefquinoma



Fonte: Próprio autor, (2024) - Programa ChemSketch Freeware versão 2021.

O grupo amônio quaternário na estrutura química do antibiótico fornece ampla gama de atividades biológicas contra os microrganismos e elevada atividade biológica contra as bactérias sensíveis às cefalosporinas de terceira geração, principalmente bactérias Gram-negativas. A explicação pelo amplo espectro de ação, se deve à resistência frente beta-lactamases produzidas por mutação cromossômica ou induzidas por plasmídeos bacterianos e afinidade elevada pelas proteínas fixadoras de penicilinas (PBPs) (LITTERIO, 2013).

Quanto às propriedades Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas, pode-se citar o fato de serem usadas como bases por via oral ou para uso parenteral, como sais em solução aquosa, bem como baixa absorção intestinal quando administrados por via oral e distribuição tecidual. Além disso, também possuem facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica durante processos inflamatórios, atividade tempo-dependente e a excreção ocorre predominantemente via renal. Entretanto, estudos recentes mostram que seu uso deve ser evitado, afim de se prevenir bactérias super resistentes e por serem considerados antimicrobianos listados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como de importância crítica para uso humano (ROSSI, 2017).

3 CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL POR ANTIBIÓTICOS

Atualmente, o número de compostos farmacêuticos detectados no ambiente é vasto, visto que os resíduos de medicamentos mais comuns são antibióticos, hormônios, anestésicos, anti-inflamatórios, entre outros. Estudos corroboram a ideia de que a taxa que é absorvida, bem como a taxa de metabolização e excreção regem a carga total de resíduos (SOUZA, 2012).

De modo geral, os principais estudos obtidos na literatura, apontam que as águas residuais são a principal fonte de contaminação de outras matrizes ambientais. Além disso, os antibióticos seguem liderando os medicamentos presente nos corpos hídricos, como contaminantes farmacêuticos. Boa parte dessa situação, se justifica pelo atual modelo do processo de tratamento de água das estações de

tratamento de águas residuais (ETARs). As operações unitárias presentes no sistema convencional (ex: decantação, flotação, floculação, coagulação, entre outros), são insuficientes para a remoção de fármacos mais polares (SILVA, et al., 2023).

Outra preocupação ambiental, faz referência a forma como o fármaco se encontra no meio ambiente. Quando liberado no efluente ou descartado inadequadamente, o mesmo pode permanecer na forma original ou ser convertido em subprodutos de transformação por via fotólise, oxidação, entre outras. Logo, essas substâncias podem ser bioativas e causar efeitos tóxicos nos seres humanos, organismos aquáticos, entre outros (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020). Apesar dos diversos estudos, não se sabe precisamente sobre o destino e o comportamento destes fármacos no ambiente aquático, bem como o grau de impacto nos organismos.

Os antibióticos podem gerar inúmeros efeitos no meio ambiente, porém o desenvolvimento de bactérias resistentes tem aumentado significativamente. Geralmente, elas surgem devido a exposição continuada ao fármaco, mesmo em baixas concentrações. Adicionalmente, estudos evidenciam que na aquicultura, existem relatos de uma população de bactérias resistentes em sedimentos marinhos. Outros autores apontam o desenvolvimento de certas patologias humanas, como câncer de mama, testículo e de próstata, ovários policísticos e redução da fertilidade masculina em função da exposição a fármacos (BILA; DEZOTTI, 2003).

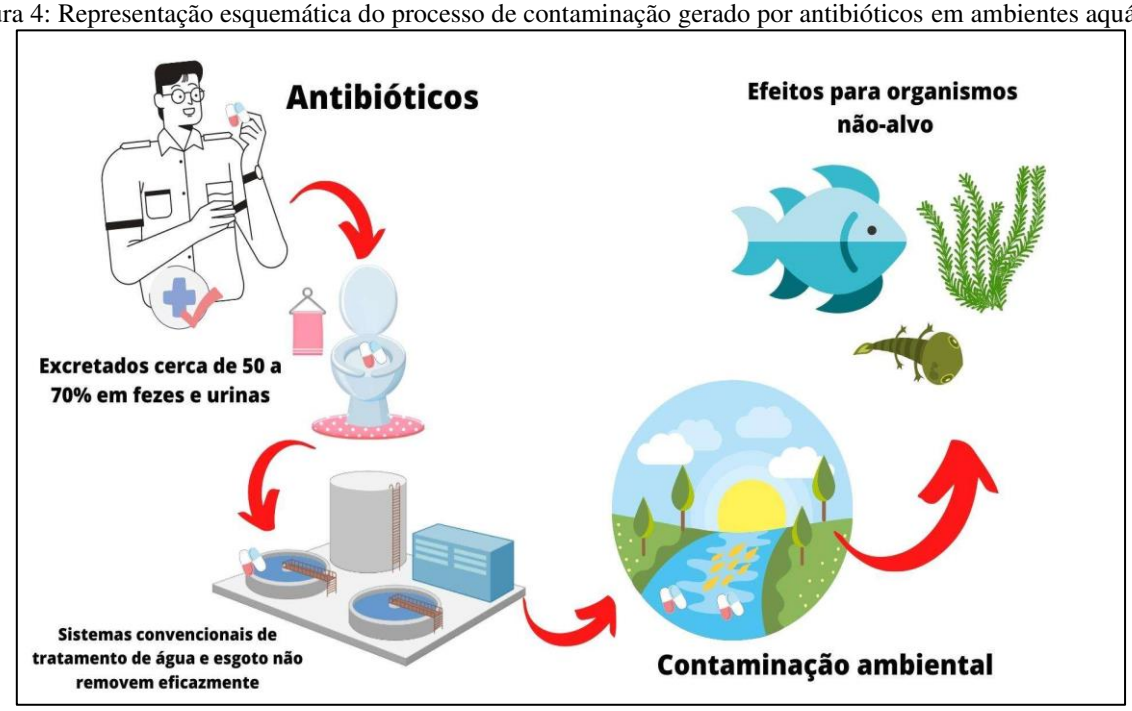
No que tange a ideia para definir o que constitui toxicidade ou não, leva-se em consideração as consequências para a saúde humana. No Brasil, por exemplo, existem três legislações referentes à presença de agentes contaminantes em águas. Segundo Monteiro, (2018), a primeira legislação traz referência ao meio ambiente e a classificação de resíduos em meio aquático, bem como os limites de concentrações para o descarte seguro de efluentes tratados em corpos hídricos, regidos pela Resolução Conama nº 357 de 2005. A segunda, estabelece o padrão de referência dos lançamentos de efluentes em corpos de águas receptores, descrito na Resolução Conama nº 430 de 2011 (BRASIL, 2011). Por fim, a terceira apresenta os padrões de potabilidade da água para consumo humano, por Portaria nº 672914 de 2011, do Ministério da Saúde. Entretanto, essas leis não contêm os limites estabelecidos para antibióticos nas águas de abastecimento.

Outra publicação acerca do descarte de medicamentos, Silva et al. (2023) explicam que no Decreto nº 10.388, publicado em 5 de junho de 2020, estabelece diretrizes acerca do sistema logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso. O fluxograma do processo estabelece que as farmácias (armazenamento primário), deverá possuir pontos de coletas para o descarte de medicamentos. Em seguida, as distribuidoras (armazenamento secundário), encaminham os resíduos até aos fabricantes e importadores. Estes últimos, segundo a cadeia logística, seriam os responsáveis pelo destino final ambientalmente adequado dos resíduos. Entretanto, boa parte dos itens que compõem a diretriz citada, ainda não são executados.

Apesar do elevado consumo dos antibióticos e pelo fato de serem encontrados em águas superficiais, ainda não está evidente se a contaminação é proveniente de efluentes e/ou de resíduos da produção animal. Pela legislação, os produtos farmacêuticos veterinários ainda não foram incluídos na lista de compostos prioritários. Entretanto, com o crescente conhecimento sobre a ocorrência, ecotoxicidade e eficiência dos processos de eliminação de antibióticos, espera-se que seja possível estabelecer limites legais para tais compostos (HOMEM, 2011).

Com relação às rotas de contaminação dos antibióticos no meio aquático, existem várias formas, mas as principais ocorrem através das excretas e dos efluentes provenientes dos processos fabris. Outro detalhe refere-se que, nas zonas rurais, onde nem sempre há sistema de saneamento, as excretas são despejadas em fossas sépticas e também existe a contaminação cruzada dos solos e consequentemente das águas superficiais (HOMEM, 2011). A Figura 4 representa o processo mencionado e a respectiva cadeia de contaminação resultante por antibióticos no meio aquático (KITAMURA, 2022).

Figura 4: Representação esquemática do processo de contaminação gerado por antibióticos em ambientes aquáticos



Fonte: Kitamura, (2022).

Neste contexto, uma área científica fundamental que avalia os efeitos entre a relação ambiental e a humana é a toxicologia ambiental. Na antiguidade, já eram encontrados relatos sobre o tema, como é o caso de registros do uso de plantas tóxicas por volta de 600 a.C. pela sociedade Ateniense. Na toxicologia ambiental, considera-se o estudo das substâncias químicas e os efeitos nocivos produzidos pela interação dos contaminantes ambientais. Para determinação dos efeitos adversos de um determinado composto químico, estuda-se as fases de intoxicação, elucidação, toxicocinética e toxicodinâmica. Dessa forma, a mesma é comumente definida como a ciência responsável por analisar

e compreender os efeitos nocivos dos contaminantes químicos ambientais nos organismos vivos (SILVA; SILVA; KITAMURA, 2022).

Com a implementação de práticas ambientais e discussões acerca da relação entre o desenvolvimento tecnológico farmacêutico e a gestão ambiental, tornou-se essencial que as empresas executassem o desenvolvimento das suas atividades, juntamente com as ações sustentáveis acerca do descarte adequado dos fármacos. Logo, diante de todos os levantamentos bibliográficos, reafirma-se a importância da realização do presente estudo, bem como a confirmação ou não da toxicidade do antibiótico Cefquinoma por meio dos métodos *in silico.*

4 QUIMIOINFORMÁTICA E AS METODOLOGIAS *IN SILICO*

A quimioinformática, segundo Abreu et al. (2013), é a área de estudos no qual são utilizados métodos computacionais a fim de solucionarem problemas ligados à Química. Outra definição comumente utilizada, consiste numa ciência interdisciplinar que por intermédio dos recursos da tecnologia de informação e computacionais, transformam um conjunto de dados químicos (matriz de dados) em conhecimentos aplicáveis à sociedade (ALVES et al., 2018).

Historicamente, o termo quimioinformática foi instituído em 1998 por Frank Brown, como uma "mistura de recursos para transformar dados em informação e informação em conhecimento, com intuito de tomar decisões eficientes e mais rápidas para identificar e otimizar compostos líderes (*lead compound*) ou protótipos".

Inicialmente, lidava com apenas com representações e manipulações das estruturas químicas. Atualmente, é reconhecida como uma área de conhecimento interdisciplinar com ênfase na exploração de bases de dados químicos e biológicos, na descoberta e desenvolvimento de novos protótipos (*lead compounds*) com atividade biológica promissora e propriedades moleculares (descritores moleculares) desejáveis, estimativa de toxicidade ambiental de produtos químicos existentes no mercado e *screening virtual* de uma possível estrutura química de compostos químicos promissores (SILVA, 2020).

O termo *in silico* refere-se às metodologias de simulação computacional e obtenção de descritores moleculares (parâmetros moleculares = propriedades moleculares) em plataformas de banco de dados internacionais. A importância reside em inúmeros pontos positivos, como diminuição dos custos experimentais químicos e biológicos, maior rendimento nos processos e rapidez nos resultados, bem como a indisponibilidade de dados para avaliar (predizer) riscos e restrições quanto a utilização de animais (metodologia *in vivo*) (DIAS, 2018).

A fundamentação das metodologias *in silico* leva em consideração o pressuposto de que compostos que apresentam estruturas químicas similares comportam de forma similar em termos de atividade biológica, farmacocinética, farmacodinâmica e toxicológica humana e ambiental, portanto, deve ser utilizada como ferramenta preditiva para a obtenção de diversas informações (parâmetros

moleculares). Atualmente, existem diversos softwares e plataformas internacionais no mercado com atualização constante do banco de dados (ALVES; STREIT; PIZZOLATO, 2023).

As abordagens *in silico* passaram a ser amplamente utilizadas nos estudos pré-clínicos, para diversas aplicações. Além disso, há evidências na literatura para modelagem de fármacos e estudos de desempenhos biológicos, para aplicação em diferentes vias (HINES, 2021 apud COSTA, 2022). Além dessas aplicações, têm-se também os estudos de modelagem molecular, com utilização de técnicas computacionais avançadas de "docking molecular" e "dinâmica molecular", para avaliar os potenciais inibidores de proteínas associadas a diferentes patologias e análise da bioatividade de um composto químico (ABREU et al., 2013).

Na área de toxicologia, os métodos *in silico* têm sido amplamente difundidos na indústria farmacêutica, uma vez que os cálculos matemáticos demonstraram comprovada efetividade ao predizer os possíveis efeitos compreendidos pelas fases farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica. Sob tal contexto, a Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos EUA apresenta como definição de toxicidade *in silico* como sendo a junção de duas áreas: integração da computação/tecnologia da informação com a biologia celular, tecidual e molecular, com objetivo de predizer o potencial de risco de compostos químicos (BRITO, 2010).

A fase farmacêutica relaciona-se com a via de administração dos fármacos e à forma farmacotécnica de preparo do mesmo, enquanto a Farmacodinâmica, têm como enfoque o estudo dos efeitos bioquímicos no alvo molecular (receptores biológicos = alvos biológicos), bem como o mecanismo de ação dos fármacos. Contudo, a avaliação qualitativa e quantitativa quanto aos processos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e destino dos fármacos no organismo por meio das metodologias *in silico*, é avaliado pelo estudo da Farmacocinética. Ademais, os agentes tóxicos e as reações adversas dos fármacos são abordadas pela Toxicologia (DELUCIA et al., 2016).

No que diz respeito à via administração dos fármacos, boa parte desses compostos ocorrem por via oral. Logo, busca-se compreender como o medicamento reage no organismo e quais são os efeitos locais e sistêmicos do mesmo. Assim, a rota que o mesmo segue ao ser ingerido é seguir pelo trato gastrointestinal e posteriormente para o sangue (via absorção intestinal), dirigir-se para o local de ação (distribuição), sofrer biotransformação no fígado (metabolismo) para eliminar xenobióticos e por fim, ser eliminado pelo organismo (via excreção renal). Esse conjunto de etapas é conhecido como avaliação ADME *in silico* (MODA, 2007).

Dentre os inúmeros estudos de ADME *in silico* disponíveis, destaca-se a predição de propriedades farmacocinéticas, tais como metabolismo mediado pela CYP450 (isoenzimas hepáticas do complexo citocromo P450), a taxa de absorção intestinal, a biodisponibilidade por via oral, a passagem via barreira hematoencefálica para Sistema Nervoso Central (SNC), entre outras (OLIVEIRA, 2021).

Uma importante aplicação da avaliação ADME *in silico* refere-se à predição da biodisponibilidade oral do fármaco, comumente conhecida como "Regra dos 5" ou Regra de Lipinski (LIPINSKI et al., 2004), (FARIA et al., 2023). Nessa regra, considera-se os seguintes descritores moleculares relevantes para avaliar a molécula do fármaco:

> a massa molecular inferior a 500 Daltons (massa molar inferior a 500 g/mol), o número de sítios aceptores de ligação de hidrogênio (SALH) inferior ou igual a 10, o número de sítios doadores de ligação hidrogênio (SDLH) menor ou igual a 5, o miLogP (coeficiente de partição n-octanol/água) inferior ou igual a 5 e a área topológica superficial polar (TPSA) inferior a 140 $(A°)^2$. Moléculas que violam mais que um dos critérios podem apresentar problemas de biodisponibilidade via oral (PEREIRA, A. L. D. C, 2019, p.38).

Devido as inúmeras vantagens, a avaliação ADME *in silico*, quando comparados com as abordagens tradicionais (*in vivo e in vitro)* destacam-se por sua maior aplicabilidade e rapidez nos resultados durante a triagem virtual em larga escala de moléculas.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho utilizou-se programas computacionais e bancos de dados de plataformas internacionais online de quimioinformática com objetivo de predizer propriedades moleculares (descritores moleculares) da estrutura química molecular do antibiótico Cefquinoma.

5.1 MODELAGEM MOLECULAR COMPUTACIONAL

Primeiramente, a estrutura química do antibiótico Cefquinoma foi desenhada bidimensionalmente (2D) e visualizada tridimensionalmente (3D) com a utilização do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e, a energia da estrutura química tridimensional do antibiótico foi tabelada. Finalmente, a estrutura química da molécula do antibiótico foi salva em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol) para realização de estudos posteriores.

5.2 PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* AMBIENTAL

Por intermédio do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e utilização do código fonte do arquivo (.mol) obteve-se o código SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*).

Posteriormente, exportou-se o código SMILES para a plataforma de banco de dados on-line. O estudo Toxicológico *in silico* ambiental da Cefquinoma foi realizado para predizer a biodegradação ambiental, a toxicidade em peixes, em abelhas e crustáceos. 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).

5.3 PREDIÇÃO FARMACOCINÉTICA *IN SILICO* HUMANA PARA BIODISPONIBILIDADE ORAL

Por intermédio do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e utilização do código fonte do arquivo (.mol) obteve-se o código SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*). Posteriormente, exportou-se o código SMILES para a plataforma de bancos de dados on-line. O estudo Farmacocinético *in silico* humano foi executado com objetivo de predizer os descritores moleculares do antibiótico Cefquinoma com auxílio do banco de dados da plataforma Molinspiration Cheminformatics® (https://www.molinspiration.com) (GROB, 1986). O banco de dados prediz as propriedades moleculares com intuito de avaliar a biodisponibilidade oral da molécula do antibiótico baseando-se na Regra de Lipinski, conhecida como Regra-dos-Cinco (*Rule of Five*).

5.4 PREDIÇÃO FARMACOCINÉTICA *IN SILICO* HUMANA (ADME *IN SILICO*)

Por intermédio do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e utilização do código fonte do arquivo (.mol) obteve-se o código SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*). Posteriormente, exportou-se o código SMILES para a plataforma de bancos de dados on-line.

A primeira etapa desta pesquisa deu-se na realização do estudo ADME *in silico* (ADME, na sigla em inglês: refere-se à *absorção, distribuição, metabolismo e excreção*) para o antibiótico Cefquinoma, para predizer os parâmetros moleculares: Taxa de Absorção Intestinal Humana (HIA, na sigla em inglês: *human intestinal absortion*), Permeabilidade pela Barreira Hematoencefálica (BBB, na sigla em inglês: *blod-brain barrier*), Inibição da glicoproteína P, Permeabilidade pelas células epiteliais Caco-2 e Distribuição celular do antibiótico no organismo humano. Na próxima etapa, realizou-se o estudo ADME *in silico* para predizer a inibição das isoenzimas hepáticas do complexo citocromo P450 (CYP450) no processo de Metabolização Hepática (Biotransformação Hepática) da Cefquinoma. Este 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).

Com intuito de validar os descritores moleculares obtidos na plataforma on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/), realizou-se um estudo avançado *in silico*, com auxílio da plataforma de banco de dados on-line suíça SwissADME® A plataforma suíça

SwissADME® (http://www.swissadme.ch) foi desenvolvida por Diana, Michielin e Zoete (2017) e permite também a realização do estudo preditivo dos descritores farmacocinéticos e biodisponibilidade via oral do antibiótico Cefquinoma. Os descritores moleculares obtidos são: Taxa de Absorção Intestinal (GI), Passagem pela Barreira Hematoencefálica (Permeação BBB), Inibição da Glicoproteína P (P-gp) e inibição das isoenzimas hepáticas do complexo citocromo P450 (Inibidor CYP1A2, Inibidor CYP2C19, Inibidor CYP2C9, Inibidor CYP2D6 e Inibidor CYP3A4).

5.5 PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* HUMANA

Por intermédio do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e utilização do código fonte do arquivo (.mol) obteve-se o código SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*). Posteriormente, exportou-se o código SMILES para a plataforma de bancos de dados on-line.

O estudo toxicológico *in silico* humano do antibiótico Cefquinoma foi realizado com objetivo de predizer a toxicidade do fármaco pelo teste de AMES (T: tóxico; NT: não tóxico), teste de carcinogenicidade (C: carcinogênico; NC: não carcinogênico) e sua toxicidade oral aguda. 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).

Com objetivo de complementar o estudo do perfil toxicológico *in silico* humano, além dos três descritores moleculares obtidos via plataforma on-line chinesa admetSAR® versão

2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/), determinou-se outras propriedades moleculares avançadas utilizando a mesma plataforma de dados on-line. Os descritores determinados estão correlacionados com: corrosão ocular, irritabilidade nos olhos, hepatotoxicidade (fígado), sensibilidade dermal (pele), toxicidade respiratória (vias aéreas e pulmonar), toxicidade reprodutiva (gônadas), nefrotoxicidade (renal) e toxicidade mitocondrial (mitocôndria – organela funcional para respiração celular).

5.6 PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* AMBIENTAL AVANÇADA

Através do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e utilização do código fonte do arquivo (.mol) obteve-se o código SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*). Posteriormente, exportou-se o código SMILES para a plataforma de bancos de dados on-line.

A avaliação toxicológica *in silico* ambiental avançada foi realizada com auxílio do programa computacional EPI Suite™ versão 4.1. O EPI (Estimation Programs Interface) Suite™ desenvolvido

pela Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos Estados Unidos e pela Syracuse Research Corp (SRC) (EPI Suite™, 2023), calcula de forma robusta propriedades ambientais e físico-químicas. Levando em consideração os cálculos obtidos no programa, será realizado a uma predição toxicológica ambiental mais avançada do antibiótico Cefquinoma, os descritores moleculares calculados são: previsão da biodegradação aquática, remoção total, biodegradação total, adsorção total de lodo e remoção total do ar.

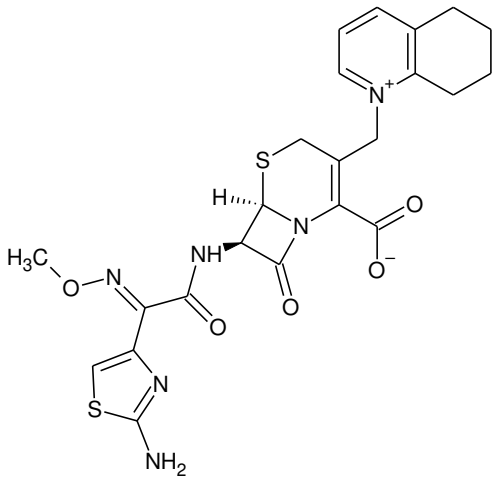
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 MODELAGEM MOLECULAR COMPUTACIONAL

A estabilidade molecular e a atividade biológica do ligante (antibiótico) está intimamente correlacionada com as interações intermoleculares entre o ligante (molécula do antibiótico) e a biomacromolécula (receptor biológico = alvo biológico). Este estudo é conhecido como SBDD (*Structure Based Drug Design*), no qual determina-se por intermédio de parâmetros físico-químicos a energia livre das interações intermoleculares ligante-receptor na fenda ativa (sulco ativo de ligação) do receptor biológico (MORRIS e LIM-WILBY, 2008). A minimização energética da estrutura química consiste no processo no qual ocorrerá alteração das coordenadas atômicas da molécula do ligante com objetivo de reduzir a energia estérica da estrutura química molecular que corresponde ao seu mínimo local (estrutura química mais estável) (SANT'ANNA, 2009).

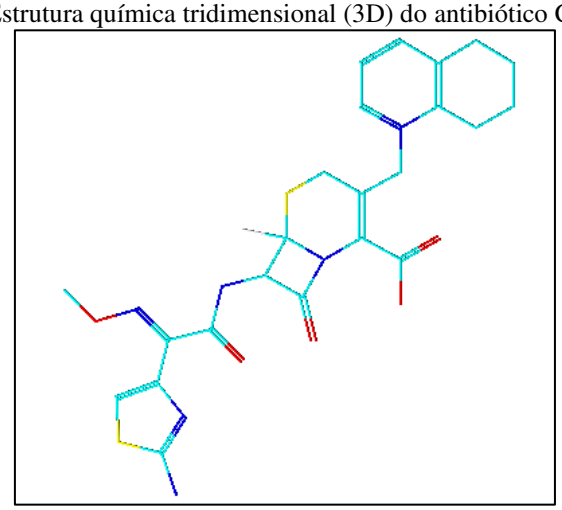
Na etapa de Modelagem Molecular para a estrutura química do antibiótico Cefquinoma, a estrutura química minimizada foi salva em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol) e as energias estéricas foram tabeladas para estudos posteriores. As figuras 5 e 6 representam respectivamente, a estrutura química do desenho bidimensional (2D) e do desenho tridimensional (3D) e da molécula do antibiótico Cefquinoma.

Figura 5: Estrutura química bidimensional (2D) do antibiótico Cefquinoma



Fonte: Próprio autor, (2024) – Programa ChemSketch® Freeware versão 2021.

Figura 6: Estrutura química tridimensional (3D) do antibiótico Cefquinoma



Fonte: Próprio autor, (2024) – Programa ChemSketch® Freeware versão 2021.

6.2 AVALIAÇÃO DO PERFIL TOXICOLÓGICO *IN SILICO* AMBIENTAL

Após ter realizado a modelagem molecular com auxílio do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e utilização do código fonte do arquivo (.mol), foi possível gerar o código SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*) e, por meio dele, realizar o estudo Toxicológico *in silico* Ambiental com auxílio da plataforma internacional on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/).

As informações geradas pela plataforma ocorrem por meio do sistema de banco de dados de cada composto específico, com o intuito de predizer o perfil de Toxicidade *in silico* Ambiental do antibiótico Cefquinoma, no qual avaliou-se os seguintes descritores moleculares: biodegradação ambiental, toxicidade em peixes, em abelhas e crustáceos, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Avaliação do Perfil Toxicológico *in silico* Ambiental

Biodegradação Ambiental		Toxicidade em abelhas		Toxicidade em Crustáceos		Toxicidade em Peixes	
Q	P	Q	P	Q	P	Q	P
N	100,0%	N	80,9%	N	54%	P	99,0%

Fonte: Próprio autor, (2024) - Plataforma admetSAR® Versão. 2.0.
Q – Qualitativo: (Negativo: N), (Positivo: P); P: Probabilidade

A análise da tabela 2 revela que o antibiótico Cefquinoma não possui toxicidade para abelhas e nem para crustáceos, mas apresenta toxicidade para peixes e o fármaco não sofre biodegradação ambiental, ou seja, a sua estrutura química permanece inalterada no meio ambiente, contaminando a cadeia alimentar e consequentemente o ser humano.

6.3 AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO PERFIL DE BIODISPONIBILIDADE ORAL

Após ter realizado a modelagem molecular com auxílio do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021) e utilização do código fonte do arquivo (.mol), foi possível gerar o código SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification)* e, por meio dele, determinar as propriedades moleculares do antibiótico na plataforma internacional de bancos de dados on-line Molinspiration Cheminformatics® (https://www.molinspiration.com) (GROB, 1986). Os descritores moleculares determinados com intuito de analisar a biodisponibilidade oral humana do fármaco em estudo (Cefquinoma), estão representados na Tabela 3.

A análise da tabela 3 revela que o antibiótico Cefquinoma viola a Regra de Lipinski, portanto não possui boa predição quanto ao perfil de biodisponibilidade oral humana. Na tabela 3 foram apresentados os seguintes descritores moleculares: 1) miLogP: Logarítmo do coeficiente de partição (medida de hidrofobicidade/hidrofilicidade molecular); 2) TPSA: Área topológica superficial polar; 3) PM: Peso molecular (Da), equivalente à massa molar (g/mol); 4) SALH: Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio; 5) SDLH: Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio; 6) Violações: Número de violações quanto à regra de Lipinski. Importante ressaltar que a complementação da Regra de Lipinski, pode ser também realizada através de dois outros descritores moleculares para a biodisponibilidade oral humana (Regra de Veber): 7) NLR: Número de ligações rotacionáveis; 8) VM: Volume molecular.

Tabela 3: Avaliação do Perfil de Biodisponibilidade Oral Humana

Descritores Moleculares	
miLogP	- 5,19
TPSA	153,93
PM	528,62
SALH	11
SDLH	3
Violações	3
NLR	7
VM	436,08

Fonte: Próprio autor, (2024) - Plataforma Molinspiration Cheminformatics®.

Para melhor compreensão quanto aos critérios da Regra de Lipinski para predição do perfil de biodisponibilidade oral humana tem-se:

1) Coeficiente de Partição octanol-água Log P (miLogP) ≤ 5: descritor molecular de natureza hidrofílica/hidrofóbica. Esta propriedade molecular está relacionada com a absorção intestinal do antibiótico, biodisponibilidade ao ser administrado por via oral humana, interações hidrofóbicas/hidrofílicas ligante-receptor e também com o processo de

metabolização molecular. A Cefquinoma apresentou valor menor do que cinco (5), o que significa que o composto é mais hidrofílico e não violou tal critério da regra de Lipinski.

2) Peso Molecular (PM) ≤ 500 Da (Dalton): o antibiótico possui peso molecular maior do que 500 Da, portanto representa violação à regra de Lipinski. Além disso, tal parâmetro está associado à capacidade de absorção e permeação pelas membranas biológicas. Logo, a absorção, a permeabilidade e a biodisponibilidade diminuem com o aumento da massa molecular.

3) Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio (SDLH) ≤ 5: o antibiótico possui valor menor do que cinco (5), portanto não violou a Regra de Lipinski.

4) Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio (SALH) ≤ 10: o antibiótico possui valor maior do que dez (10), portanto representa violação à regra de Lipinski. Essa característica, é extremamente importante para avalição da atividade biológica do fármaco e xenobióticos, pois muitas interações intermoleculares envolvem ligação de hidrogênio. Logo, é desfavorável para uma substância realizar muitas ligações de hidrogênio, uma vez que isso afetaria inversamente o grau de permeabilidade e também a absorção (BARBOSA, 2020).

5) Área Topológica Superficial Polar (TPSA) ≤ 140 $Å^2$: descritor relacionado como a soma das superfícies polares dos átomos ligados aos hidrogênios na molécula (geralmente flúor, oxigênio e nitrogênio). O antibiótico em estudo possui valor TPSA superior a 140 $Å^2$, portanto, como esse é um descritor físico-químico relacionado à ligação de hidrogênio, valores altos de TPSA (> 140 $Å^2$) são indicativos de redução da permeabilidade e da biodisponibilidade. Além disso, tal resultado expressa também, violação da regra de Lipinski (MOTTA et al., 2023), (ARAUJO et al., 2022).

Levando em consideração os resultados apresentados na Tabela 3, nota-se que ocorreram 3 violações de descritores moleculares quanto à Regra de Lipinski, ou seja, a molécula do antibiótico Cefquinoma não apresenta uma boa biodisponibilidade oral humana.

Cabe ressaltar, que em complementação às propriedades discutidas por Lipinski, outros parâmetros foram avaliados para predizer a biodisponibilidade oral humana. A Regra de Veber, está relacionada com a flexibilidade molecular, determinado através do número de ligações rotacionáveis (NLR) (VEBER et al., 2002), (CEZÁRIO et al., 2022), (MOTTA et al., 2023). Logo, quanto maior a flexibilidade da molécula, menor será a probabilidade da estrutura química apresentar biodisponibilidade oral humana (RODRIGUES et al., 2021).

6.4 AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO *IN SILICO* (ADME *IN SILICO*).

De forma análoga, a partir da plataforma de banco de dados on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/), realizou-se o estudo ADME *in silico* para avaliar os

parâmetros farmacocinéticos *in silico* humano, através das variáveis Taxa de Absorção Intestinal Humana (HIA), Permeabilidade pela Barreira Hematoencefálica (BBB), Permeabilidade pelas células epiteliais Caco-2, Inibição da glicoproteína P e Distribuição celular do antibiótico no organismo humano, conforme resultados apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Avaliação do perfil Farmacocinético *in silico* Humano (ADME *in silico*)

	BBB		HIA		Distribuição		Glicoproteína P		Caco-2		
	Q	Ꝑ	Q	Ꝑ	Q	Ꝑ	Q	Ꝑ	Q	Ꝑ	
	N	95%	N	85%	Mitocônd.	59%	N	74%	N	88,8%	

Fonte: Próprio autor, (2024) - Plataforma admetSAR® Versão. 2.0.
Q – Qualitativo: (Negativo: N), (Positivo: P); Ꝑ: Probabilidade

A análise da tabela 4 indica que o antibiótico apresenta baixa taxa de absorção intestinal (15%), visto que a avaliação do descritor molecular HIA leva em consideração os seguintes parâmetros para absorção intestinal como referencial:

1) 0 a 20% baixa taxa de absorção;
2) 20 a 70% taxa de absorção moderada;
3) 70 a 100% elevada taxa de absorção.

Mesmo que a taxa de absorção intestinal seja baixa, ainda é possível detectar o antibiótico no plasma sanguíneo, pois ocorre absorção intestinal (YAKAIAH et al., 2015). Nota-se também que o antibiótico Cefquinoma não é permeável via barreira hematoencefálica (95%), ou seja, o fármaco não possui impacto no Sistema Nervoso Central.

Avaliou-se também a propriedade molecular glicoproteína P por ser um descritor seletivo quanto a entrada de xenobióticos nos tecidos. A glicoproteína P (presente nas células epiteliais) possui função primordial na excreção e consequentemente reduz a biodisponibilidade absoluta do antibiótico. A glicoproteína P presente nos endotélios dos capilares dos vasos cerebrais atua como "mecanismo de defesa", pois apresenta capacidade de retorno ao sangue de substâncias químicas xenobióticas e que eventualmente poderiam atravessar a barreira hematoencefálica (GOLAN et al., 2014). No que diz respeito à sua distribuição, pode-se afirmar que o antibiótico possui como alvo celular a mitocôndria, ou seja, organela responsável pela respiração celular.

A partir da plataforma de banco de dados on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/), realizou-se o estudo ADME *in silico* para predizer a inibição das isoenzimas hepáticas do complexo citocromo P450 (CYP450) no processo de Metabolização Hepática (Biotransformação Hepática) do antibiótico Cefquinoma.

A análise da tabela 5 indica a predição inibitória das isoenzimas do complexo citocromo P450 pelo antibiótico. Observa-se que o fármaco não inibe as isoenzimas hepáticas, ou seja, o antibiótico não interfere na metabolização hepática (biotransformação), facilitando a eliminação de moléculas xenobióticas e lipofílicas do organismo humano, não resultando efeitos adversos em termos hepáticos (fígado).

Tabela 5: Avaliação do Perfil Farmacocinético *in silico* Humano (ADME *in silico*) inibitório das isoenzimas do complexo citocromo P450 (CYP450)

	CYP4503A4		CYP4502C9		CYP2C19		CYP4502D6		CYP4501A2		
	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	
	N	50%	N	69,1%	N	63,3%	N	85,9%	N	67,2%	

Fonte: Próprio autor, (2024) - Plataforma admetSAR® Versão. 2.0.
Q – Qualitativo: (Negativo: N), (Positivo: P); P: Probabilidade
I: Inibição – (Negativo), + (Positivo); P – Probabilidade

Além dos descritores moleculares apresentados nas tabelas 3 e 4, realizou-se também um estudo farmacocinético *in silico* avançado, com auxílio da plataforma on-line internacional suíça SwissADME® (http://www.swissadme.ch), objetivando validar os descritores moleculares obtidos pela plataforma on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/). Os descritores moleculares obtidos com auxílio da plataforma on-line suíça SwissADME® (http://www.swissadme.ch) foram: Taxa de Absorção Intestinal (Absorção GI), Passagem pela Barreira Hematoencefálica (Permeação BBB), Inibição da glicoproteína P (P-gp) e inibição das isoenzimas hepáticas do complexo citocromo P450 (Inibidor CYP1A2, Inibidor CYP2C19, Inibidor CYP2C9, Inibidor CYP2D6, Inibidor CYP3A4), conforme apresentado na Tabela 6.

A partir da análise dos resultados apresentados na tabela acima, é possível inferir que o antibiótico Cefquinoma não viola nenhum dos parâmetros determinados com auxílio da plataforma on-line suíça SwissADME® (http://www.swissadme.ch). Logo, revelou também que o fármaco em estudo não é permeável pela barreira hematoencefálica (BBB), ocorre baixa absorção gastrointestinal e não inibe a glicoproteína P (P-gp). Cabe ressaltar que, nas células epiteliais colunares do trato gastrointestinal inferior encontra-se a maior fração de glicoproteína P no organismo humano. A P-gp também está correlacionada com a excreção do fármaco para o interior do lúmen do trato gastrointestinal. Além disso, ela também está localizada nas células endoteliais da barreira hematoencefálica (BBB), exercendo função protetora e de auxílio no transporte de substâncias por via transepitelial ou transendotelial das células epiteliais e das células endoteliais dos capilares dos vasos sanguíneos da barreira hematoencefálica (ARAÚJO, 2015).

Tabela 6: Avaliação do Perfil Farmacocinético *in silico* Humano (ADME *in silico*)

Absorção GI	Baixa
Permeação BBB	Não
P-gp	Não
Inibidor CYP1A2	Não
Inibidor CYP2C19	Não
Inibidor CYP2C9	Não
inibidor CYP2D6	Não
Inibidor CYP3A4	Não

Fonte: Próprio autor, (2024) - Plataforma SwissADME®.

A análise da Tabela 6 indica também que o antibiótico Cefquinoma não inibe nenhuma das isoenzimas que integram o complexo citocromo P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4). As enzimas hepáticas do complexo citocromo P450, são as que contribuem com maior frequência e de forma significativa no metabolismo da maioria dos medicamentos (BRAZ et al., 2018).

6.5 AVALIAÇÃO DO PERFIL TOXICOLÓGICO *IN SILICO* HUMANO

A partir da plataforma de banco de dados on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/), realizou-se o estudo toxicológico *in silico* humano com objetivo de avaliar os parâmetros de toxicidade do antibiótico Cefquinoma levando em consideração os três testes primordiais: teste de mutagenicidade (teste de Ames - T: tóxico; NT: não tóxico), teste de carcinogenicidade (C: em carcinogênico; NC: não carcinogênico) e teste da toxicidade oral aguda para classificação em categorias (I, II, III e IV).

Ao avaliar o perfil de toxicidade humana, a Tabela 7 indica que o antibiótico não possui toxicidade levando em consideração o Teste de AMES (mutagenicidade), não é carcinogênico e quanto à toxicidade oral aguda enquadra-se na categoria III (baixa toxicidade).

O teste de AMES é um ensaio que identifica se determinada substância química é capaz de causar substituição dos pares de bases nitrogenadas, ou seja, avalia a capacidade mutagênica do antibiótico. Logo, é um parâmetro de extrema importância para ser investigado, a fim de avaliar a segurança de seu uso (GONÇALVES et al., 2016).

O teste de toxicidade oral aguda classifica os compostos químicos levando em consideração as quatro categorias da Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos Estados Unidos, classificando-os de acordo com o seu valor de DL_{50} (conhecida como a dose letal mediana). Portanto, compostos da categoria I possuem valores de DL_{50} inferior ou igual a 50 mg/kg. Na categoria II, os compostos possuem valores de DL_{50} superiores a 50 mg/kg e inferior a 500 mg/kg. A categoria III inclui os compostos com valores de DL_{50} superiores a 500 mg/kg e inferiores a 5000 mg/kg. Na categoria IV

aos compostos possuem valores de DL_{50} superiores a 5000 mg/kg (PALMEIRA et al., 2018). Por fim, para agentes cancerígenos (carcinogenicidade), o teste indicou que a molécula do antibiótico não apresenta efeitos carcinogênicos de modo sistêmico.

Tabela 7: Avaliação do Perfil Toxicológico *in silico* Humano

Teste de AMES		Toxicidade Oral Aguda		Carcinogênico	
Q	P	C	P	Q	P
NT	59,0%	III	51,0%	NC	83,0%

Fonte Próprio autor, (2024) – Plataforma admetSAR® Versão. 2.0.
Q: Qualitativo; P: Probabilidade; C: Categoria

Para complementar o estudo do perfil toxicológico *in silico* humano, além dos três descritores moleculares obtidos na plataforma on-line chinesa admetSAR® versão 2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/), determinou-se também outros parâmetros moleculares avançados utilizando a mesma plataforma internacional de banco de dados on-line. Os parâmetros determinados para uma avaliação mais robusta do perfil de toxicidade humana foram: corrosão ocular, irritabilidade nos olhos, hepatotoxicidade (toxicidade no fígado), sensibilidade dermal (toxicidade para a pele), toxicidade respiratória (toxicidade para vias aéreas e pulmonar), toxicidade reprodutiva (toxicidade em gônadas), nefrotoxicidade (toxicidade renal) e toxicidade mitocondrial (toxicidade para a mitocôndria: organela funcional da respiração celular).

Os parâmetros moleculares utilizados para avaliar o perfil de toxicidade humana avançada estão apresentados na Tabela 8. A análise da Tabela 8 mostra que o antibiótico Cefquinoma possui perfil positivo para quatro parâmetros toxicológicos: Toxicidade Respiratória, Toxidade Reprodutiva, Toxicidade Mitocondrial e Nefrotoxicidade. Os parâmetros avaliados são de extrema relevância em termos fisiopatológicos para o funcionamento adequado do organismo humano.

Tabela 8: Avaliação do Perfil Toxicológico *in silico* Humano Avançada

Parâmetros Toxicológicos	Q	Probabilidade (%)
Corrosão Ocular	N	0,9847
Irritabilidade Ocular	N	0,9599
Hepatotoxicidade	N	0,6066
Sensibilidade para pele	N	0,8345
Toxicidade Respiratória	P	0,9778
Toxicidade Reprodutiva	P	0,8667
Toxicidade Mitocondrial	P	0,9750
Nefrotoxicidade	P	0,5491

Fonte Próprio autor, (2024) – Plataforma admetSAR® Versão. 2.0.
Q: Qualitativo; P: Positivo; N: Negativo

A toxicidade de uma substância química refere-se à sua capacidade de causar algum dano negativo a um determinado órgão, bem como alterar processos bioquímicos e sistemas enzimáticos. Dessa forma, a toxicidade respiratória, diz respeito a presença de substâncias que afetem o trato respiratório. Enquanto a toxicologia reprodutiva, avalia os danos causados sobre o desempenho sexual e fertilidade em consequência da exposição a determinadas substâncias (FRIEDRICH et al., 2015).

Outro importante parâmetro refere-se à toxicidade mitocondrial. A mitocôndria corresponde a uma estrutura intracelular (organela) responsável pela conversão da energia proveniente dos alimentos em uma outra energia com valor agregado e transportável às células e tecidos, por intermédio da molécula adenosina-trifosfato (ATP). Em função disso, as mitocôndrias, que são consideradas como fonte primária de ATP, são essenciais para a manutenção e vida das células eucarióticas. Por apresentar tais funcionalidades, a toxicidade mitocondrial induzida por xenobiótico, está sendo abordada/pesquisada na indústria farmacêutica (PEREIRA et al., 2012).

Finalmente, no que diz respeito à nefrotoxicidade, a incidência desta, varia de acordo com as funcionalidades empregadas e características cinéticas dos medicamentos. Nesse sentido, medicamentos mais comumente relacionados à nefrotoxicidade são antibióticos, imunossupressores, agentes antivirais, anti-inflamatórios, entre outros. O tecido renal é vulnerável devido a alguns fatores, visto ser responsável em receber 25% do débito cardíaco, expondo as diferentes células renais ao fluxo plasmático. Além disso, a taxa de circulação dos medicamentos no rim é muito maior do que nos demais tecidos e os fármacos ligados às proteínas também são liberados nos rins (MARTINS; IBRAHIM, 2022).

6.6 AVALIAÇÃO DO PERFIL AMBIENTAL *IN SILICO* AVANÇADA

A avaliação toxicológica *in silico* ambiental mais robusta foi realizada com auxílio do programa computacional EPI Suite™ versão 4.1. O EPI (*Estimation Programs Interface*) Suite™ é um programa em Windows® que prediz propriedades físico-químicas e ambientais desenvolvido pela Agência de Proteção Ambiental (EPA) e pela Syracuse Research Corp (SRC) (EPI Suite™, 2023). Baseado nos dados determinados no programa, foi possível realizar a predição da toxicológica ambiental mais avançada do antibiótico Cefquinoma, conforme apresentado na Tabela 9.

Tabela 9: Avaliação do Perfil Toxicológico *in silico* Ambiental Avançado

Descritores Moleculares	Porcentagem (%)
Biodegradação Aquática	Não
Remoção Total	1.89 %
Biodegradação Total	0.09 %
Adsorção Total do Lodo	1.80 %
Remoção Total do Ar	0.00 %

Fonte: Próprio autor, (2023) – Programa EPI Suite™ versão 4.1.

Os descritores moleculares apresentados na tabela 9, previsão da biodegradabilidade aquática, remoção total, biodegradação total, adsorção total de lodo e remoção total do ar são parâmetros essenciais na avaliação do comportamento ambiental de substâncias químicas. De acordo, com os dados obtidos computacionalmente, é possível avaliar que o antibiótico Cefquinoma não sofre biodegradação ambiental, uma vez que a sua remoção total é de apenas 1,89%, corroborando com a avaliação toxicológica *in silico* ambiental realizada com auxílio da plataforma on-line chinesa admetSAR® versão 2.0.

A previsão de biodegradabilidade caracteriza se o antibiótico sofrerá decomposição natural e a sua remoção total ambiental, que reflete na eficiência dos processos de tratamento com intuito de eliminar os resíduos do antibiótico do meio ambiente e a biodegradação total indica a completa transformação do antibiótico através de processos biológicos em outros produtos inofensivos.

O programa computacional EPI Suite™, prevê a remoção de um determinado produto químico numa típica estação de tratamento de esgoto à base de lodo ativado. Para tal, são fornecidos os valores de remoção total e três processos que podem contribuir para a remoção: biodegradação total, adsorção do lodo e remoção do ar.

Nota-se que no tratamento, o antibiótico Cefquinoma é removido do lodo numa taxa de apenas 1,80%. A adsorção total do lodo destaca a afinidade de um composto com as partículas do lodo, influenciando na sua mobilidade e potencial impacto nos ecossistemas aquáticos. Por fim, a avaliação da remoção total do ar é nula (0%), aborda a dispersão e o destino de substâncias químicas no ar, sendo crucial na compreensão dos potenciais efeitos atmosféricos. Por meio dos resultados apresentados, infere-se que o mesmo é bastante inerte e acumulativo e a consideração conjunta dessas propriedades, fornece uma visão abrangente da interação do antibiótico em estudo com o meio ambiente, auxiliando no processo de gestão sustentável.

7 CONCLUSÃO

O antibiótico Cefquinoma foi escolhido como objeto de pesquisa por ser um antimicrobiano veterinário no qual pouco se sabe a respeito da sua toxicidade ambiental, humana e farmacocinética humana. Nesta pesquisa utilizou-se metodologias *in silico* com intuito de predizer descritores moleculares para o antibiótico Cefquinoma.

O estudo toxicológico *in silico* ambiental revelou que o antibiótico veterinário não possui toxicidade para abelhas e crustáceos, porém apresenta toxicidade para peixes e a sua estrutura química não sofre biodegradação ambiental. Portanto, além de contaminar o meio aquático e os peixes, a estrutura química do antibiótico permanece inalterada no meio ambiente por não sofrer biodegradação ambiental apresentando uma taxa de remoção total de apenas 1,89%, resultando em contaminação da cadeia alimentar e do ser humano por intermédio da alimentação.

O estudo ADME *in silico* indicou que o antibiótico não possui boa predição quanto à biodisponibilidade via oral humana, possui baixa taxa de absorção intestinal, não apresenta permeabilidade pela barreira hematoencefálica e não inibe a glicoproteína P. O estudo farmacocinético *in silico* ainda revelou que o antibiótico não inibe as isoenzimas hepáticas do complexo citocromo P450, ou seja, não haverá alteração bioquímica no processo de metabolização no fígado, o que facilita a excreção de compostos xenobióticos e/ou lipofílicos do organismo humano.

Inicialmente, o estudo toxicológico *in silico* humano indicou dados promissores, visto que, o antibiótico não possui toxicidade mutagênica 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. Porém, um estudo toxicológico *in silico* humano mais robusto revelou que o antibiótico veterinário apresenta toxicidade respiratória, toxidade reprodutiva, toxicidade mitocondrial e nefrotoxicidade. Em função da presente pesquisa, foi possível avaliar a toxicidade ambiental e humana, a biodisponibilidade oral humana e avaliar descritores farmacocinéticos em humanos do antibiótico Cefquinoma.

REFERÊNCIAS

ABREU, R. M. V. et al. Aplicação de ferramentas de quimioinformática no desenvolvimento de novos fármacos: tienopiridinas como inibidores de VEGFR-2. Disponível em: <https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/8750>. Acessado em: 20 nov.2022.

ACD/Advanced Chemistry Development, Inc. ChemSketch® Freeware, versão 2021.

ACOSTA, A. C. et al. Mastites em ruminantes no Brasil. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 36, n. 7, p. 565–573, jul. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/sTnKKCCMgPWxTmFM3NzDfdq/#>. Acessado em: 20 nov.2022.

AFONSO, I. F. Modelagem molecular e avaliação da relação estrutura-atividade acoplados a estudos farmacocinéticos e toxicológicos *in silico* de derivados heterocíclicos com atividade antimicrobiana. Rio de Janeiro, RJ, Tese de Doutorado. 2008.

ALVES, M. S.; STREIT, L.; PIZZOLATO, T. M. Utilização de Modelos *in silico* para avaliação da toxicidade de resíduos de agrotóxicos, fármacos e metabólitos em águas naturais. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/97k5GMpKzFmqwWfYJv7hTXk/#>. Acessado em: 04 nov.2023.

ALVES, V. M. et al. Quimioinformática: uma introdução. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/K6fzXSJWRGLmqzkbfbBsqrj/?format=pdf&lang=pt>. Acessado em: 04 nov.2023.

ARAÚJO, A. P. L. M. G. D. O papel da glicoproteína-P nas interações fármaco-fármaco. Fernando Pessoa, Paraíba, Dissertação de Mestrado. 2015. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5156/1/PPG_15797.pdf>. Acessado em: 24 nov.2023.

ARAUJO, L. F.; SOUZA PINTO, C. H. MOTTA, L. F. In silico pharmacokinetic and toxicological study of Cinnamic Acid analogues. Brazilian Journal of Development. v. 8, n .12, p. 80800-80817

AZEVEDO, L. B. D. Novos fármacos antibacterianos: uma abordagem química, biológica e perfis de resistência. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202128/tccvers%C3%A3ofinal5.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em: 26 nov.2022.

BILA, D. M; DEZOTTI, M. (2003). Fármacos no meio ambiente. Química Nova, 26(4), 523–530. https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000400015. Disponível em:< https://www.scielo.br/j/qn/a/CL8FpLGxfhZqM66TMgPp9Xw/?lang=pt#>. Acessado em: 12 nov.2023.

BARBOSA, I. A. P. Estudo dos Descritores moleculares dos fármacos usados como modelo de substratos e inibidores de CYP3A4. Disponível em: < https://pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/20007/1/IAPBARBOSA.pdf >. Acessado em: 14 nov.2023.

BRAZ, C.D.L. et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2353>. Acessado em: 14 nov.2023.

BRITO, M. A. Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos *in sílico* no curso experimental de química medicinal. Revisa Eletrônica de Farmácia, RJ, vol.7, n. 4, p. 22-29, 2010.

CAIANA, R. R. A. et al. Síntese e avaliação do perfil toxicológico, farmacodinâmico e farmacocinético do Benzil 4,6-di-oacetil-2,3-didesoxi-a-d-eritro-hex-2-enopiranosídeo empregando métodos *in Silico*.

Disponível em: <http://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_SA3_ID942_20052018195849.pdf>. Acessado em: 20 nov.2022.

CARVALHO, A. C. C. D. A presença de fármacos e cafeína em água superficial e destinada ao consumo humano. São Paulo, SP, Tese de Doutorado. 2020.

CEZÁRIO, S. P. S.; CORREA, G. V.; MOTTA, L. F. *In silico* pharmacokinetic and toxicological study of Flavone analogues. Brazilian Journal of Development, Vol.8, n.12, p. 80782-80799, dec., 2022.

COSTA, M.F. Análise dos métodos *in sílico* frente à estudos in vivo: uma revisão integrativa. 2022. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Multidisciplinar, URFJ, Macaé. Disponível em: <https://pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/20649/1/MFCosta.pdf>. Acessado em: 04 nov.2023.

DELUCIA, R. et al. Farmacologia integrada: uso racional de medicamentos. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5202299/mod_resource/content/1/30%20anos%20edicao%20especial%20R.DeLucia%20PDF%20II.pdf>. Acessado em: 04 nov.2023.

DIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports, v. 7, p. 42717, 2017.

DIAS, G. T. Avaliação da toxicidade *in sílico* e das atividades hemolítica, antioxidante e antibacteriana *in vitro* das formas óleo essencial e óleo essencial microencapsulado de *lippia pedunculosa.* Disponível em: < https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/17643/1/GTD11092018.pdf >. Acessado em: 20 out.2023.

DICK, V. G. et al. Análise dos efeitos tóxicos relacionados aos resíduos farmacológicos na água tratada. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/1313>. Acessado em: 20 out.2022.

EMBRAPA. Agronegócio do leite - Mastite. Disponível em: <https://www.embrapa.br/agencia-de-informacao-tecnologica/criacoes/gado_de_leite/pre-producao/qualidade-e-seguranca/qualidade/mastite>. Acessado em: 24 nov.2022.

EMBRAPA. Pecuária. Disponível em: <https://www.embrapa.br/grandes-contribuicoes-para-a-agricultura-brasileira/pecuaria>. Acessado em: 22 nov.2022.

EPA (United States Environmental Protection Agency – EPI Suite™. Disponível em: <https://19january2017snapshot.epa.gov/>. Acessado em: 22 nov.2023.

FRIEDRICH, K. et al. Avaliação dos efeitos tóxicos sobre o sistema reprodutivo e hormonal, teratogênese e câncer para seres humanos após o uso do herbicida 2,4-D. Disponível em: < https://www.mprj.mp.br/documents/20184/48860/2.4_d_compressed.pdf>. Acessado em: 22 nov.2023.

FELICIANO, C.S. Cefalosporinas. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/mod/folder/view.php?id=1795885>. Acessado em: 26 nov.2022.

GOLAN, D.E. et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2014.

GONÇALVES, L.S.D.G. Teste de Ames: Contributo para o estudo da genotoxicidade das águas. Lisboa, PO, Dissertação de Mestrado. 2016. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26282/1/ulfc120761_tm_Liliana_Gon%C3%A7alves.pdf>. Acessado em: 16 nov.2023.

GROB, S. Molinspiration Cheminformatics: cheminformatics on the web, NOVARTIS: Bratislava University, Slovak Republic, 1986. Disponível em: <http://www.molinspiration.com>. Acessado em: 27 out.2022.

HARTWIG, C. D. A. et al. Determinação da concentração mínima inibitória de sulfato de cefquinoma frente a agentes bacterianos associados a casos de mastite bovina. Science and Animal Health. Pelotas, v. 2, n. 2, p. 115-125, jul./dez.2014.

HAYASHI, M. C. P. I. Epígrafes no sistema de recompensas da ciência: notas teóricas e modelo de análise. RDBCI: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação, Campinas, SP, v. 20, n. 00, p. e022004e-pt,2022. DOI: 10.20396/rdbci.v20i0.8667926/ept. Disponível em:<https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/rdbci/article/view/8667926/30935>. Acessado em: 13 nov.2022.

HOMEM, V. M. F. D. C. Tecnologias alternativas de remoção de antibióticos de águas contaminadas. Porto, Portugal, Dissertação de Mestrado. 2011.

IRIA, A. R. B. Efeitos da presença de antibióticos nas origens de água: contribuição para o estudo da sua remoção através de sistemas de tratamento de águas. Lisboa, Portugal, Dissertação de Mestrado. 2018.

KITAMURA, R. S. A. Antibióticos nos ambientes aquáticos e seus efeitos para a biodiversidade. Disponível em: <https://biologiadaconservacao.com.br/cienciaemacao-antibioticos-nos-ambientes-aquaticos>. Acessado em: 10 nov.2023.

LIMA, D. R. S. et al. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/esa/a/d3VdtTVcSScq8SLm93tPYqR/abstract/?lang=pt>. Acessado em: 24 set.2022.

LIPINSKI, C. A. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. Drug Discovery Today: Technologies, Vol. 1, No. 4, 337-341, 2004.

LITTERIO, N. J. Estudio farmacocinético-farmacodinámico de la cefquinoma en cabras en función de la edad, la gestación y la lactancia. Madrid, Espanha, Tese de Doutorado. 2013.

LOBATO, C. L. D. S; DE LOS SANTOS, J.R.G. Resíduos de antibióticos no leite: causas e impactos para a indústria e saúde pública. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/veterinaria/article/view/17501>. Acessado em: 14 set.2022.

MACHADO, O.V.O. et al. Antimicrobianos - revisão geral para graduandos e generalistas. Disponível em: <https://unichristus.edu.br/wp-content/uploads/2020/10/Antimicrobianos-Revis%C3%A3o-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf>. Acessado em: 24 nov.2022.

MAGALHÃES, C.G.; PAIVA, C.R.; BOTELHO, B.G.; OLIVEIRA, A.M.G.; SOUZA, L.F.; NONAKA, C.V.; SANTOS, K.V.; FARIAS, L.M. CRAVALHO, M.A.R. In-house validation of PremiTest, a microbiological screening test with solvent extraction, for the detection of antimicrobial

residues in poultry muscles. Food Additivies and Contaminants. Londres, Vol. 29, No.4, p.535-540, abr. 2012.

MANTILLA, J. D. S. Trabajo de grado. Pasantía en Ganadería la Estancia S. A. S. Pamplona, Colômbia, Monografia. 2020.

MAPA. Agropecuária brasileira em números - setembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/politica-agricola/todas-publicacoes-de-politica-agricola/agropecuaria-brasileira-em-numeros/abn-09-2022.pdf/view>. Acessado em: 22 nov.2022.

MARTINS, C. A; IBRAHIM, M.Y. Nefrotoxicidade – Aspectos Básicos. Med. Ciên. e Arte, Rio de Janeiro, v.1, n.4, p.31-44, out-dez 2022. Disponível em: <file:///C:/Users/D%C3%A9bora%20Castro/Downloads/40-Texto%20do%20Artigo-41-41-10-20230402.pdf>. Acessado em: 22 nov.2022.

MODA, T. L. Desenvolvimento de modelos *In Silico* de propriedades de ADME para a triagem de novos candidatos a fármacos. 2007. 97 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Física, Usp, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

MONTEIRO, M. A. Resíduos de antimicrobianos em águas no estado do Rio de Janeiro: determinação e efeitos ecotoxicológicos. Rio de Janeiro, RJ, Tese de Doutorado. 2018.

MONTEIRO, A. A vigilância da qualidade da água e o papel da informação na garantia do acesso. Saúde em Debate, 43(spe3), 5, 2018.

MOTTA, L. F; PINTO, C. H. S; ARAUJO, L. F. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E TOXICOLÓGICA IN SILICO PARA DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO. In: MOTTA, Luiz Frederico; PINTO, Cacio Henrique de Souza; ARAUJO, Laura Faria. Open Science Research X. [S. l.]: Editora Científica Digital, p. 749-765. 2023.

MOTTA, L. F.; CORREA, G. V.; CEZÁRIO, S. P. S. Análise Farmacocinética e Toxicológica in silico para Derivados de Flavonas. Open Science Research X, Editora Científica Digital. Curitiba, Vol. 10, p. 177-191, 2023.

MORRIS, G. M.; LIM-WILBY, M. Molecular docking. in: molecular modeling of proteins. Humana Press, p. 365-382, 2008.

OLIVEIRA, R. C. Análise estrutural e espectroscópica, avaliação da atividade antibacteriana e de bomba de fluxo da mistura triterpênica α,β-amirina isolada da resina *Protium heptaphyllum (Aubl.)* Marchand. Cariri, Urca, Dissertação de Mestrado. 2021. Disponível em: <http://www.urca.br/ppqb/wp-content/uploads/sites/7/2023/01/2021-RC-Oliveira-ANALISE-ESTRUTURAL-E-ESPECTROSCOPICA-AVALIACAO-DA ATIVIDADE-ANTIBACTERIANA-E-DE-BOMBA-DE-EFLUXO-DA-MISTURA TRITERPENICA.pdf>. Acessado em: 21 out.2023.

PALMEIRAS, J.T et al. Análise Farmacológica e Toxicológica in sílico do ácido undecilênico aplicado a Odontologia. Faculdades Integradas de Patos, Curso de Medicina, v. 4, n. 3, jul/set 2019, p. 1219-1230.
ISSN: 2448-1394. Disponível em: < https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-15324078c966ee7ca9f11ffad14903a4.pdf>. Acessado em: 16 nov.2023.

PAULA, R. A. D. O. Resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal: análise crítica das bulas e avaliação histórica dos programas de monitoramento no Brasil. Belo Horizonte, Minas Gerais, Dissertação de Mestrado. 2017.

PEREIRA, A. L. D. C. Síntese, elucidação estrutural e estudos *in silico* de novos compostos2-amino-tiofênicos imídicos candidatos a fármacos antifúngicos, antileishmanicida e antitumorais. João Pessoa, PB, Dissertação de Mestrado. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/15841/1/Arquivototal.pdf>. Acessado em: 16 out.2023.

PEREIRA, L.C. et al. Mitocôndria como alvo para avaliação de toxicidade de xenobiótico. Revista Brasileira de Toxicologia, v. 25, n. 1-2, p. 1-14, 2012. Acesso em: 26 nov. 2023.

RODRIGUES, G. D. S. et al. O uso de software livres em aula prática sobre filtros moleculares de biodisponibilidade oral de fármacos. Rev. Quim. Nova, Vol. 44, No. 8, 1036-1044, 2021. Disponível em:<https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.sbq.org.br/quimicanova.sbq.org.br/pdf/ED2020-0444.pdf>. Acessado em: 14 nov.2023.

ROSSI, R. S. Novas estratégias para o aumento da eficácia em programas de erradicação de *Streptococcu agalactiae* em rebanhos bovinos leiteiros. Botucatu, SP. 2017. Trabalho de Pós-graduação Lato Sensu.

SANT´ANNA, Carlos M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: uma introdução. Rev. Virtual Quim., 1 (1), 49-57. 2009.

SILVA, F. R. D. O. Planejamento de inibidores da enzima tripanotiona redutase utilizando ferramentas *in silico*. 2022. 122 f. Dissertação (Mestrado) – Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/243737/PCCF0541-D.pdf?sequence=-1>. Acessado em: 05 nov.2023.

SILVA, G. R. D; SILVA, L. F. O; KITAMURA, R. S. A. K. Ecologia. In: _____. Toxicologia ambiental: abordagens sobre a qualidade do meio ambiente. 22. ed. Santo André, SP: UFABC, p. 67-73, 2022.

SILVA, R. S. As aplicações da Informática no Ensino de Química como alternativa para o ensino e aprendizagem. Disponível em: < https://journal.editorametrics.com.br/index.php/amormundi/article/view/31 >. Acessado em: 05 nov.2023.

SILVA, V. W. P. et al. Descarte de medicamentos e os impactos ambientais: uma revisão integrativa da literatura. Ciência & Saúde Coletiva, 28(4), 1113–1123. https://doi.org/10.1590/1413-81232023284.05752022. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/csc/a/6wySXdYtDxp3vjcnxM8sWyH/#>. Acessado em: 12 nov.2023.

SINDAN. Indústria Veterinária 2020 - Fechamento COINF. Disponível em: <https://www.sindan.org.br/wp-content/uploads/2021/06/Fechamento-Mercado-2020.pdf>. Acessado em: 22 nov.2022.

SOUZA, C. C; AQUINO, S.F; SILVA, S.D.Q. Ensaios toxicológicos aplicados à análise de águas contaminadas por fármacos. Ensaios toxicológicos aplicados à análise de águas contaminadas por fármacos. Engenharia Sanitaria E Ambiental, 25(2), 217–228. https://doi.org/10.1590/S1413-41522020183632. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/esa/a/DWRxrmmptBx37nLhKFpQvtP/#>. Acessado em: 12 nov.2023.

SOUZA, M. I. A. Resíduos de antibióticos em carne bovina. Disponível em: < https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/UNIVERSIDADE_FEDERAL_DE_GOI%C3%81S_SEM

IN%C3%81RIO_ANTIBI%C3%93TICOS.pdf?1354290698#:~:text=O%20uso%20inadequado%20de%20antibi%C3%B3ticos,tecnol%C3%B3gicos%20em%20ind%C3%BAstrias%20de%20latic%C3%ADnios.>. Acessado em: 14 set.2022.

SOUZA, M. J. Desenvolvimento de metodologia para análise de ceftiofur sódico e estudo da estabilidade. Porto Alegre, RS, Tese de Doutorado. 2008.

VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H-Y.; SMITH, B.R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. J. Med. Chem., v.45, p.2615-2623, 2002.

WERTH, B. J. Cefalosporinas: doenças infecciosas – manuais MSD edição para profissionais. Disponível em:< https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional>. Acessado em: 24 set.2022.

YAKAIAH, C.; SNEHA, T.; SHALINI, T.; SRINIVAS, C.; ANAND, K. D.; NIRANJANA, K. A.; SRINIVAS. K. V. N. S.; SARFARAZ. A.; KOTESH. K. J.; FEROZ. K.; ASHOK. T. P. G. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. European Journal of Medicinal Chemistry, 93, 564-573, 2015.

YANG, H.; SUN, L.; LI, W.; LIU, G.; TANG, Y. *In silico* prediction of chemical toxicity for drug design using machine learning methods and structural alerts; Front. Chem., 6, 3