

# Revista Brasileira de Engenharias

Data de aceite: 23/06/2025

## ESTUDO TOXICOLÓGICO *IN SILICO* AMBIENTAL E HUMANO PARA O ANTIBIÓTICO VETERINÁRIO CEFOVECINA

---

***Brenda Martins de Freitas Reis***

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

***Diego Ribeiro de Almeida***

Graduando em Engenharia Química  
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais -  
IFNMG  
Montes Claros- Minas Gerais – Brasil  
Grupo de Química Medicinal e Tecnologias  
Computacionais Avançadas

***Ísis Vitória Azevedo Ramos Carvalho***

Bacharel em Engenharia Química  
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais -  
IFNMG  
Montes Claros- Minas Gerais – Brasil  
Grupo de Química Medicinal e Tecnologias  
Computacionais Avançadas

***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.

Todo o conteúdo desta revista está  
licenciado sob a Licença Creative  
Commons Atribuição 4.0 Interna-  
cional (CC BY 4.0).



**Resumo:** Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de bactérias, e representam avanço significativo no tratamento das infecções bacterianas, pois a sua utilização reduz consideravelmente a taxa de mortalidade humana e animal relacionada a patologias bacterianas. Com o aumento significativo da população e da criação de animais, elevou-se consideravelmente a produção de princípios ativos em medicamentos para a saúde e tratamento dos animais. Neste âmbito, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os potenciais impactos toxicológicos do antibiótico veterinário Cefovecina na saúde humana e ambiental. Para tal, foram realizadas predições de propriedades moleculares para o antibiótico com auxílio de metodologias *in silico*. Nas análises de toxicidade ambiental, a Cefovecina mostrou-se não tóxica para abelhas, porém, apresentou uma toxicidade positiva para peixes e protozoários ciliados de água doce da espécie *Tetrahymena pyriformis*, com elevadas probabilidades de 95,8% e 96,5%, respectivamente. Além disso, o antibiótico apresentou dados promissores no que tange ao teste de Ames mostrando-se não tóxico (não mutagênico), não possui carcinogenicidade e apresenta toxicidade oral aguda classificada como categoria III (baixa toxicidade). Portanto, vale ressaltar que a Cefovecina promove contaminação ambiental e consequentemente humana pela presença de resíduos de antibióticos nos alimentos.

**Palavras-chave:** Antibiótico, Cefovecina, Contaminação Ambiental, Quimioinformática, Toxicologia Humana e Ambiental *in silico*.

## INTRODUÇÃO

O avanço significativo no tratamento das infecções bacterianas aconteceu com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928. Desde então, teve início uma nova frente de pesquisa na busca por antibióticos. Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de bactérias, e sua utilização reduziu consideravelmente a taxa de mortalidade humana e animal relacionada a patologias bacterianas (Guimarães et al, 2010). Entretanto, devido ao aumento populacional, os agentes antibióticos têm sido uma ameaça para a saúde humana e para o meio ambiente, pelo uso inadequado.

Atualmente, estima-se que mais da metade dos antimicrobianos produzidos são para o tratamento de animais. Nesse contexto, a utilização mais comum de antibióticos veterinários envolve a produção animal para consumo, pois favorece a produtividade e competitividade do setor (Regitano; Leal, 2010). Contudo, o aumento na criação de animais de estimação e a crescente preocupação com o bem-estar dos mesmos merecem destaque, tendo em vista que as empresas farmacêuticas que antes apenas transcreviam a posologia das drogas usadas em humanos para animais de companhia, passaram a desenvolver fármacos específicos para o tratamento desses animais (Macedo; Gherardi; Almeida, 2023).

A principal preocupação em relação aos antibióticos é a contaminação ambiental, uma vez que o elevado consumo desses fármacos gera maior descarte no meio ambiente, contribuindo de forma considerável para bioacumulação e biomagnificação, pois muitos dos antibióticos não são totalmente metabolizados no organismo animal, sendo excretados na urina e nas fezes, tanto na forma do composto original ou já parcialmente metabolizados. Assim, os resíduos de antibióticos podem acumular-se no solo, podendo sofrer lixiviação

ou, ainda, ser transportados, via escoamento superficial, para os corpos hídricos, contaminando cadeias alimentares (Díaz-Cruz et al., 2003). Além disso, certos resíduos presentes no solo podem ser absorvidos e acumulados nos tecidos das plantas, representando um risco à saúde humana quando esses alimentos de origem vegetal são colhidos e consumidos. Nessa perspectiva, o assunto merece destaque no presente estudo, pois avaliará os impactos farmacocinéticos e toxicológicos do antibiótico Cefovecina nos seres humanos e no meio ambiente.

A Cefovecina é um antibiótico semi-sintético  $\beta$ -lactâmico, indicado para o tratamento de infecções de pele (piodermite superficial secundária, abscessos e feridas infectadas) em cães causadas por cepas susceptíveis de *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus canis* e *Escherichia coli* e; e em gatos pelas cepas susceptíveis de *Pasteurella multocida*. Sendo utilizado também no combate a infecções do trato urinário de cães e gatos, provocadas pelas cepas *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, e para o tratamento auxiliar a terapia periodontal cirúrgica ou mecânica, no tratamento de infecções graves da gengiva e tecidos periodontais associadas a *Porphyromonas spp.* e *Prevotella spp.* em cães. Esse antibiótico pertence à classe das cefalosporinas de terceira geração e apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas, o que lhe confere longo período de ação e, consequentemente, reduzido número de aplicações (Laposy; Silva; Pessoto, 2014).

Como mencionado anteriormente, estudos revelam que os antibióticos veterinários podem contaminar os recursos hídricos, causando desequilíbrio ambiental. Geralmente a contaminação ambiental aquática pode acontecer de várias maneiras, tais como: o tratamento inadequado dos cursos d'água, o descarte incorreto de medicamentos, a pulverização em plantações e a excreção de animais. Além disso, outra forma de contaminação é a prove-

niente da produção e descarte pelas indústrias farmacêuticas, que, mesmo com o tratamento dos efluentes, podem deixar resíduos de antibióticos nas águas subterrâneas (Bila et al., 2003).

Dessa maneira, outro aspecto preocupante está no fato de que a presença de resíduos de antibióticos no ambiente por longo período de tempo, contribui para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana (RAM). Normalmente, esse processo decorre da presença de genes específicos em um determinado microrganismo e sua capacidade de codificar diferentes mecanismos que afetam a eficácia dos fármacos. Além disso, pode-se inferir que o processo de resistência antimicrobiana segue o princípio da seleção natural proposto por Charles Darwin. Portanto, quando expostos a um antibiótico novo, a vulnerabilidade e a taxa de mortalidade dos micróbios aumentam; entre uma população de milhões, aqueles que sobrevivem desenvolvem mutações genéticas que conferem resistência ao fármaco, e toda a sua descendência mantém essa resistência (Macedo; Gherardi; Almeida, 2023).

Cabe ainda mencionar que em virtude da contaminação do meio aquático, os resíduos de antibióticos podem contaminar os peixes e consequentemente impactar na saúde humana após o consumo. Entre os riscos à saúde de indivíduos que consomem alimentos contaminados com resíduos de antibióticos está a possibilidade de desenvolvimento de reações alérgicas ou tóxicas. As reações alérgicas que podem ocorrer incluem hipersensibilidade, dermatites, rinite e asma brônquica. Essas reações são frequentemente associadas ao uso de antibióticos beta-lactâmicos, como as penicilinas, mas a tetraciclina, a estreptomicina e as sulfonamidas também podem causar efeitos semelhantes. Outro risco associado aos resíduos de antibióticos é o desequilíbrio da microbiota humana, tornando o organismo mais vulnerável a infecções. Esse desequilíbrio

ocorre porque os antibióticos afetam as bactérias benéficas, eliminando-as e criando um ambiente favorável à proliferação de bactérias patogênicas (Korb et al., 2011).

## REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo aborda as definições teóricas essenciais para o entendimento do presente estudo. Além disso, serão destacados os fatores que impulsionaram essa proposta no contexto da inovação tecnológica. Nesta revisão de literatura foram incluídos dados estatísticos fornecidos por órgãos reguladores, como o Ministério da Agricultura e Pecuária - MAPA Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal - SINDAN, enfatizando a importância desses setores no Brasil e o uso racional do antibiótico Cefovecina.

### A IMPORTÂNCIA DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS PARA O SER HUMANO

A relação entre os animais e os seres humanos remonta aos primórdios da humanidade, quando os animais eram utilizados para proteger o território habitado pelos humanos, auxiliando na caça, no transporte de cargas e no deslocamento de pessoas. Nessa perspectiva, o ser humano sempre contou com interações com outras espécies para sua sobrevivência, inicialmente em uma relação de predação, que evoluiu posteriormente para a domesticação (Giumelli, Santos; 2016). À medida que essa interação se desenvolveu, surgiram conceitos sobre o uso de animais como recurso terapêutico, como a Terapia Assistida por Animais (TAA).

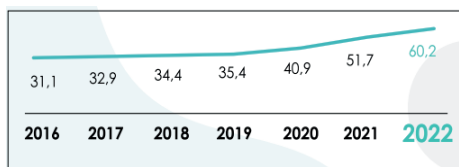
A TAA é conduzida por profissionais qualificados da área da saúde, e tem a finalidade de promover o desenvolvimento e a melhoria das condições físicas, sociais, emocionais e cognitivas dos indivíduos. Segundo Silva et al, 2021, essa terapia é utilizada como um tratamento auxiliar de algumas doenças, mos-

trando uma série de efeitos e benefícios em pacientes hospitalizados, em reabilitação e no tratamento de alguns transtornos. Além disso, há também a Atividade Assistida por Animais (AAA), que envolve visitas do animal esporadicamente, como forma de entretenimento e recreação.

Normalmente, a Terapia Assistida por Animais é aplicada para todas as idades, principalmente com auxílio de cães, a chamada cinoterapia, que apresenta resultados promissores. Essa prática pode ser desenvolvida e utilizada como uma ferramenta de apoio na saúde pública, contribuindo para o processo de reabilitação de crianças e de idosos institucionalizados, com o potencial de melhorar a qualidade de vida e ajudar a superar o estado geral de inatividade. Em pacientes idosos com Alzheimer, por exemplo, as intervenções com cães mostraram-se viáveis e eficazes para estimular a cognição e melhorar o humor. Também beneficiaram uma paciente que sofreu um acidente vascular cerebral, que em comparação com as modalidades tradicionais de terapia, proporcionaram uma relevante redução no estresse e uma distração de sua afasia (Mandrá et al., 2019).

Assim, de maneira geral, conforme Costa (2006 apud Giumelli, Santos; 2016, p. 49), os animais de estimação contribuem para a melhoria da qualidade de vida das pessoas, pois promovem sentimentos de felicidade, reduzindo a sensação de solidão e ajudando na melhora das condições físicas e psicológicas. Logo, em virtude destes benefícios, é possível observar um considerável aumento de criação de animais de estimação. Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação - ABINPET, por exemplo, estima-se que em 2022, existiam cerca de 167,6 milhões de animais de estimação no Brasil, sendo 67,8 milhões de cães e 33,6 milhões de gatos, apresentando um crescimento de 3,5% e 6% em relação aos dados de 2021, para essas espécies, respectivamente.

Cabe ainda ressaltar que advindo desse crescimento de animais de estimação, o mercado pet foi impulsionado, apresentando um aumento significativo do faturamento no Brasil, entre os anos de 2016 a 2022, de acordo com a Comissão Animais de Companhia - COMAC do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN), conforme disposto na figura 1. Vale destacar o mercado de produtos para a saúde animal que manteve, mesmo no período de pandemia, uma expansão contínua, registrando um crescimento de mais de 12% entre 2020 e 2021 no faturamento líquido. Exemplos desses produtos incluem vermífugos, antipulgas, vacinas, polivitamínicos, suplementos nutracêuticos, fitoterápicos e de homeopatia, além do desenvolvimento de antibióticos e anti-inflamatórios por grandes laboratórios.



**Figura 1:** Evolução do faturamento do mercado pet no Brasil - em bilhões de reais.

**Fonte:** COMAC, 2022

## ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS EM CÃES E GATOS

Os animais de estimação, como cães e gatos, frequentemente enfrentam infecções bacterianas, dentre as quais, as infecções urinárias, dermatológicas e respiratórias são particularmente comuns. O acometimento do sistema urinário pode ser causado por uma diversidade de bactérias, incluindo *E. coli*, *Proteus spp.*, e *Staphylococcus spp.* Além disso, em cães, as infecções urinárias tendem a apresentar maior problemática em virtude de sua anatomia, pois como a uretra é mais curta fica próxima do ânus, facilita a colonização bacteriana (Lambert et al., 2020).

Outra causa comum de doenças bacterianas em animais de estimação são as infecções de lesões de pele, que se tornam mais complexas com a existência de doenças de pele concomitantes, como a dermatite atópica e a seborreia. Dentre as infecções de pele mais comuns, destaca-se a piodermite, que é provocada por diversas espécies de bactérias, sendo o gênero *Staphylococcus spp.*, o mais frequentemente relacionado à sua causa (Lambert et al., 2020).

Dependendo da profundidade das lesões, essa doença pode ser classificada em: piodermite de superfície, superficial ou profunda. Geralmente, essas infecções são secundárias a doenças preexistentes, como alergias, distúrbios endócrinos, infestações por ectoparasitas, ou alterações na queratinização, entre outras. Ademais, as manifestações clínicas e dermatológicas incluem pápulas, pústulas, crostas e colarinhos epidérmicos em casos de piodermite superficial e de superfície. Já a piodermite profunda é caracterizada por fístulas, nódulos, formações vesico-bolhosas ou císticas, exsudatos, edema e até sinais sistêmicos (Figueiredo, 2020).

Para tratamento dessas infecções, os princípios ativos usados são a amoxicilina potencializada com clavulanato de potássio, a cefalexina, a cefovecina e as quinolonas, ambas pertencentes ao grupo dos antibióticos. Nesse aspecto, define-se os antibióticos como compostos, naturais ou sintéticos, capazes de impedir o crescimento de bactérias ou eliminá-las. Quando provocam a morte das bactérias são chamados de bactericidas, enquanto que os bacteriostáticos, quando inibem o crescimento. Os antibióticos de origem natural e seus compostos semi-sintéticos podem ser classificados em  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactams), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos, estreptograminas, entre outros. Já os antibióticos de origem sintética são classificados em sul-



fonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinona (Guimarães et al., 2010). Na medicina veterinária, por sua vez, as classes mais utilizadas são as sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglicosídeos e quinolonas (Barros; Stasi, 2012).

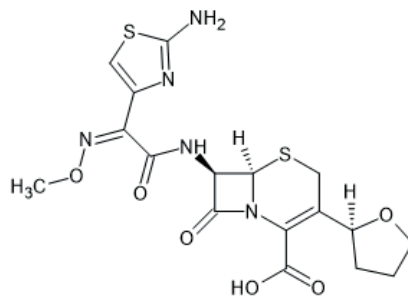
## CEFOVECINA

Conforme mencionado anteriormente, entre os principais tipos de antibióticos, os  $\beta$ -lactâmicos se destacam por sua relevância no tratamento de várias doenças. Esse grupo engloba as cefalosporinas, cefamicinas e penicilinas, que, juntas, representam mais da metade dos antibióticos fabricados e usados globalmente (Lima et al., 2020).

É importante destacar que os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são agentes antibacterianos que inibem de forma irreversível a enzima transpeptidase, responsável pela reação de transpeptidação entre as cadeias de peptidoglicano na parede celular bacteriana. A atividade dessa enzima resulta na formação de ligações cruzadas entre as cadeias peptídicas do peptidoglicano, conferindo à parede celular uma estrutura rígida essencial para proteger a célula bacteriana contra variações osmóticas no ambiente. Todos esses antibióticos têm um elemento estrutural farmacofórico em comum, o anel azetidínico de quatro membros, ou anel  $\beta$ -lactâmico. Na maioria dos antibióticos, o anel central  $\beta$ -lactâmico é fundido a outro anel de cinco (tiazolidínico) ou seis (dihidrotiazínico) membros, formando penicilinas ou cefalosporinas, respectivamente (Guimarães et al., 2010).

Um exemplo desse tipo de antibiótico é a cefovecina, uma cefalosporina semi sintética de terceira geração, com amplo espectro de atividade antibacteriana, sendo eficaz contra várias espécies de bactérias, como *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* Cabe destacar que a cefovecina é usada primordialmente para

o tratamento de infecções cutâneas em cães e gatos, incluindo piodermite, abscessos, feridas infectadas e infecções pós-operatórias; podendo também ser utilizada para combater infecções do trato urinário (Lopes et al., 2016). Na sua estrutura química observa-se diferentes grupos ativos, principalmente um éter cíclico na posição C-3 do núcleo do ácido aminocefalosporânico, conforme a estrutura bidimensional (2D) da molécula representada na Figura 2.



**Figura 2:** Estrutura bidimensional (2D) do antibiótico Cefovecina

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

O mecanismo de ação ocorre quando a cefovecina se liga a proteínas de ligação à penicilina (PBPs) na membrana interna da parede celular das bactérias, inativando-as. As PBPs são enzimas essenciais nos estágios finais da construção e remodelação da parede celular bacteriana durante o crescimento e divisão. A inativação dessas proteínas interfere na ligação cruzada das cadeias de peptidoglicanos, que são fundamentais para a resistência e rigidez da parede celular bacteriana, resultando no seu enfraquecimento e causando a ruptura da parede celular bacteriana (Salas, 2021).

Com relação às propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, tem-se que a cefovecina é administrada por via subcutânea, sendo absorvida imediatamente pela corrente sanguínea. Dentro de 1 hora, é alcançada a con-

centração máxima no sangue em cães e dentro de 2 horas isso ocorre em gatos. Além disso, cabe salientar que a cefovecina é amplamente distribuída pelos tecidos do corpo, incluindo a pele, pulmões, trato urinário e tecidos moles, apresentando certa facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica em baixas concentrações durante processos inflamatórios e excreção predominantemente renal. Sendo uma pequena porção eliminada nas fezes.

Entretanto, deve-se atentar ao fato de que o uso indiscriminado de antibióticos pode favorecer a resistência antimicrobiana. Além disso, um dos fatores de risco que levam ao surgimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos é a exposição prévia à terapia antimicrobiana. Portanto, quaisquer medidas que reduzam o uso geral de medicamentos antimicrobianos em cães e gatos podem ajudar a reduzir a resistência antimicrobiana (Rached, Grotto; 2023).

## **CONTAMINAÇÃO DO MEIO AMBIENTE POR ANTIBIÓTICOS**

Os fármacos são projetados para serem duradouros, mantendo suas propriedades químicas suficientes para cumprir uma função terapêutica. No entanto, cerca de 50% a 90% de uma dose do medicamento é excretada sem alteração e permanece no meio ambiente.

Os antibióticos, por exemplo, são compostos pouco biodegradáveis e apresentam elevada persistência., após seu uso, uma parte considerável do medicamento original e seus produtos de metabolismo é excretada pelo organismo, tanto em urina quanto em fezes de humanos e animais, chegando às estações de tratamento de esgotos (ETEs) e seus efluentes, por meio do esgoto doméstico, não sendo removidos no processo de tratamento (Zapparioli; Camara; Beck, 2011).

Dessa maneira, o uso excessivo de antibióticos causa dois problemas ambientais principais: a contaminação dos recursos hídricos e o

desenvolvimento de resistência das bactérias a esses medicamentos, pois as bactérias podem, e frequentemente fazem, alterações em seu material genético para se tornarem resistentes aos fármacos.

Cabe mencionar que os resíduos de medicamentos que não são eliminados pelos sistemas de tratamento de esgoto convencionais têm alto potencial de bioacumulação e baixa biodegradabilidade. A bioacumulação pode ocorrer de duas maneiras: diretamente, por contato com o ambiente contaminado através da ingestão, absorção pela pele ou respiração; e indiretamente, quando os medicamentos se acumulam nos seres vivos por meio da cadeia alimentar, resultando em biomagnificação (Pinto et al., 2014).

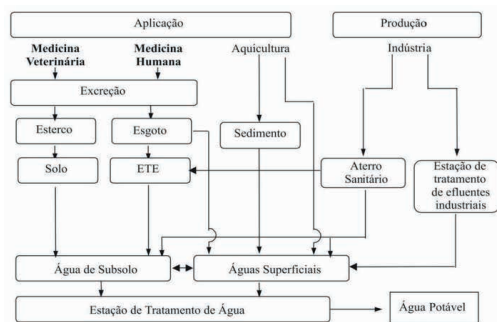
Monteiro (2018) menciona em seu estudo sobre o meio ambiente e a classificação dos corpos d'água, bem como os limites de concentração para o descarte seguro de efluentes tratados em corpos hídricos. As regulamentações vigentes que regem tais limites estão descritas na Resolução Conama nº 357 de 2005. Ademais, a Resolução Conama nº 430 de 2011 estabelece os padrões de referência para o lançamento de efluentes em corpos d'água receptores. No entanto, essas normas não estipulam limites específicos para a presença de antibióticos nas águas de abastecimento.

Outro problema, no que diz respeito aos antibióticos veterinários, é a falta de fiscalização e controle no consumo. Os medicamentos veterinários são regulamentados pelo MAPA em todo o Brasil. A Instrução Normativa nº 35, de 11 de setembro de 2017, define os procedimentos para a comercialização de substâncias sujeitas a controle especial destinadas ao uso veterinário, assim como dos produtos veterinários que as contêm (Rached, Grotto; 2023). Contudo, entre os fármacos listados nesta IN, não há nenhuma classe de antibióticos, o que facilita sua comercialização e uso, sem exigir controle rigoroso. As farmácias veterinárias,

que vendem medicamentos, geralmente estão situadas dentro de grandes lojas de produtos para pets, clínicas ou hospitais veterinários. Não existem lojas dedicadas exclusivamente à venda de medicamentos veterinários, exceto farmácias de manipulação, como ocorre com medicamentos humanos.

Cabe ainda mencionar que a regulamentação do registro, fabricação, controle, comercialização e uso de antimicrobianos veterinários no Brasil é regida pela Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009. Essa norma abrange estudos de eficácia e segurança, determinação de períodos de carência em alimentos de origem animal, registro e outros aspectos, mas não regula a comercialização ou seu controle (Rached, Grotto; 2023). Dessa maneira, a falta de controle na comercialização alinhada ao descarte inadequado de antibióticos veterinários pela população, contribui significativamente para contaminação do solo e das águas, gerando riscos à saúde humana, aos animais e aos organismos aquáticos.

No geral, os fármacos, incluindo os antibióticos, podem chegar ao ambiente aquático por diversos meios. Eles podem ser lançados através dos efluentes tratados, do lodo residual das estações de tratamento de esgoto (ETEs) usados como fertilizantes por agricultores, do despejo direto de esgoto nos rios e mares, do descarte inadequado de medicamentos, da pulverização em plantações ou da excreção de animais, cujos resíduos também são frequentemente empregados como fertilizantes naturais. Além disso, uma via comum é através das estações de tratamento de esgoto da indústria farmacêutica, que, apesar de tratar seus efluentes, não consegue eliminar completamente os fármacos da água (Bila, Dezotti; 2003). A Figura 3 ilustra as possíveis rotas de contaminação por fármacos no meio ambiente.



**Figura 3:** Rotas de contaminação por fármacos no meio ambiente.

**Fonte:** Próprio autor, (2024) - BILA, DEZOTTI; 2003

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 Cefovecina por intermédio da quimioinformática com utilização dos métodos *in silico*.

## APLICAÇÃO DA QUIMIOINFORMÁTICA: USO DE MÉTODOS *IN SILICO*

Define-se a quimioinformática como uma ciência interdisciplinar que aplica conceitos das ciências da computação e da informação para resolver problemas químicos. O termo foi criado por Frank Brown em 1998, que a descreveu como a combinação de recursos informacionais para converter dados em informações e essas informações em conhecimento, com o objetivo de tomar decisões mais rápidas e eficazes na identificação e otimização de compostos líderes. Em uma definição mais ampla, Greg Paris, pesquisador da Novartis em 1999, descreveu a quimioinformática como um termo genérico que cobre a concepção, criação, organização, gestão, recuperação, análise, disseminação, visualização e utilização de informações químicas (Alves et al., 2017).



Desde a antiguidade, há registros de investigações científicas que utilizam animais ou plantas como modelos para estudos de toxicidade, com o objetivo de avaliar como um agente químico afeta um sistema biológico vivo (Mendes; Souza, 2017). No entanto, o uso de experimentação animal tem gerado diversas controvérsias éticas, o que tem levado os pesquisadores a buscar e desenvolver metodologias alternativas que reduzam ou evitem essa prática. Diante deste contexto, buscando compreender os mecanismos relacionados à interação entre constituintes bioquímicos e possíveis contaminantes ambientais, a toxicologia vem desenvolvendo técnicas cada vez mais precisas e avançadas, utilizando testes e simulações em ambiente computacional, sem o uso de experimentação direta em células ou em organismos vivos.

Da Cruz Moschem e Gonçalves (2022) afirmaram que essa evolução científica introduz metodologias em softwares específicos que integram diversas áreas do conhecimento, como química e física. Utilizando algoritmos e propriedades físico-químicas, esses softwares simulam as interações de um composto químico com biomoléculas de interesse, como se o composto estivesse inserido em um ambiente biológico. Esses métodos, conhecidos como *in silico*, são amplamente utilizados em análises dentro do estudo de fármacos, em testes de novos medicamentos em que são avaliadas a sua eficácia e, também, o seu potencial toxicológico.

A indústria farmacêutica demonstra um grande interesse em desenvolver modelos de avaliação *in silico* para características ADME-Tox. Uma das principais abordagens desses modelos é comparar as propriedades físico-químicas de substâncias em teste com as propriedades de fármacos conhecidos, o que leva à aplicação de filtros de druglikeness (Montanari, Bolzani; 2001). Em 1997, Christopher A. Lipinski e sua equipe da Pfizer investigaram

mais de dois mil fármacos para traçar um padrão físico-químico de substâncias com características essenciais para a disponibilidade oral. Esse estudo resultou na criação da regra dos cinco (RO5), que se tornou um desses importantes filtros para predições farmacocinéticas (Lipinski, 2004).

A regra RO5 pode ajudar químicos na tomada de decisões sobre modificações químicas, evitando compostos com características indesejadas. Ela considera cinco propriedades: número de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, LogP (associado ao coeficiente de partição e hidrofobicidade), massa molecular e área topológica polar. De acordo com a regra, uma substância que tenha menos de cinco doadores de hidrogênio, menos de 10 aceptores de hidrogênio, LogP inferior a cinco, massa molecular até 500 Da e área topológica polar menor que 140 Å<sup>2</sup> tem maior probabilidade de ter uma boa absorção (Rosa et al., 2022).

## OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo é avaliar por intermédio de metodologias *in silico* com utilização de plataformas internacionais de banco de dados on-line os impactos toxicológicos humanos e ambientais do antibiótico Cefovecina na saúde humana e ambiental.

## METODOLOGIA

Neste trabalho, com intuito de determinar propriedades moleculares (descritores moleculares) da estrutura química do antibiótico Cefovecina, foram utilizados programas computacionais e bancos de dados de plataformas internacionais on-line de Quimioinformática. O trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Química Medicinal do Instituto Federal do Norte de Minas Gerais – *Campus* Montes Claros (Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas).

## MODELAGEM MOLECULAR COMPUTACIONAL

Inicialmente, desenhou-se bidimensionalmente (2D) a estrutura química da molécula do antibiótico Cefovecina e posteriormente visualizou-se tridimensionalmente (3D) a estrutura, com auxílio do programa computacional ACD/ChemSketch Freeware® versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021). As estruturas químicas (2D e 3D) do antibiótico foram salvas em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol).

## ESTUDO TOXICOLÓGICO *IN SILICO* AMBIENTAL

O estudo toxicológico *in silico* ambiental do antibiótico foi realizado com a finalidade de prever a biodegradação ambiental, a toxicidade em peixes, a toxicidade em protozoários ciliados da espécie *Tetrahymena pyriformis* e em abelhas. O presente estudo foi realizado com auxílio da plataforma internacional de banco de dados on-line chinesa admetSAR®, versão 2.0 (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admet-sar2/>) (Yang, et al., 2018).

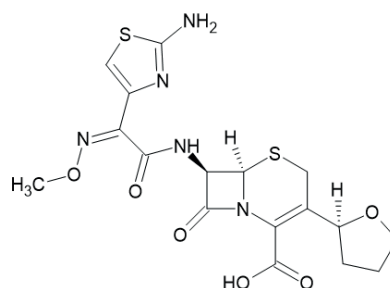
## ESTUDO TOXICOLÓGICO *IN SILICO* HUMANO

O estudo toxicológico *in silico* humano do antibiótico foi realizado com intuito de prever a toxicidade pelo teste de AMES (T: tóxico; NT: não tóxico), a carcinogenicidade (C: carcinogênico; NC: não carcinogênico) e a toxicidade oral aguda em quatro categorias. Para tal, realizou-se o presente estudo também com auxílio da plataforma internacional de banco de dados on-line chinesa admetSAR®, versão 2.0 (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admet-sar2/>) (Yang, et al., 2018).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

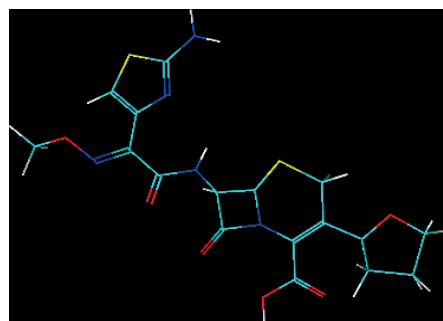
### MODELAGEM MOLECULAR DO ANTIBIÓTICO CEFOVECINA

De acordo com Carvalho et al (2003), a modelagem molecular consiste em uma investigação sobre as estruturas e propriedades moleculares por meio da química computacional e a aplicação de técnicas de visualização gráfica, objetivando obter uma representação bidimensional e tridimensional de uma estrutura química, sob determinadas circunstâncias. Assim, inicialmente, realizou-se a etapa de modelagem molecular (Desenho 2D e Desenho 3D) da estrutura química da Cefovecina. As figuras 4 e 5, representam, respectivamente, o desenho bidimensional (2D) e o desenho tridimensional (3D) da molécula do antibiótico Cefovecina.



**Figura 4:** Desenho bidimensional (2D) do antibiótico Cefovecina ( $C_{17}H_{19}N_5O_6S_2$ ).

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



**Figura 5:** Desenho tridimensional (3D) do antibiótico Cefovecina ( $C_{17}H_{19}N_5O_6S_2$ ).

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

## ESTUDO TOXICOLÓGICO *IN SILICO* AMBIENTAL

O estudo da toxicidade *in silico* ambiental é necessário para avaliar os efeitos tóxicos dos contaminantes no ecossistema. Além disso, no contexto do desenvolvimento de novos fármacos, esse estudo é de suma importância, pois prevê o impacto ambiental que tais compostos podem causar. Nessa perspectiva, com o auxílio do programa ACD/ChemSketch Freeware® versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021), foi possível determinar o algoritmo SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), referente à estrutura química do antibiótico Cefovecina. Assim, por meio da utilização do algoritmo na plataforma de banco de dados internacional online chinesa admetSAR® versão 2.0, foram obtidos os descritores moleculares para a predição da toxicidade da Cefovecina.

A tabela 1, a seguir, apresenta os resultados preliminares dos parâmetros avaliados no presente trabalho, sendo eles: a capacidade de biodegradação ambiental, toxicidade aquática em peixes, toxicidade em *Tetrahymena pyriformis* e toxicidade em abelhas. Os dados estão apresentados qualitativamente [(Q – P: positivo ou N: negativo)] e quantitativamente (P = probabilidade).

Conforme a tabela disposta acima, a avaliação da toxicidade ambiental mostrou que o antibiótico Cefovecina não é tóxico para as abelhas, mas apresenta toxicidade em peixes e protozoários ciliados da espécie *Tetrahymena pyriformis*. Essa espécie de protozoário é comumente utilizada em estudos toxicológicos e ecotoxicológicos, devido à sua ampla distribuição, facilidade de manuseio, maior sensibilidade e capacidade para o estudo dos efeitos diretos e indiretos de xenobióticos químicos nos biomarcadores bioquímicos em níveis individual, populacional e comunitário (Martín-Leal et al., 2022). Logo, a Cefovecina possui uma toxicidade de 96,5% em relação

a esse protozoário, sendo um indicador importante da contaminação ambiental em ambiente aquático de água doce. Ademais, a estrutura química do antibiótico estudado não sofre biodegradação ambiental, o que significa que, além de contaminar o meio aquático e os peixes, o antibiótico permanece com a estrutura química inalterada no meio ambiente, contribuindo para a contaminação da cadeia alimentar e, eventualmente, afetando os seres humanos através de alimentos contaminados.

## ESTUDO TOXICOLÓGICO *IN SILICO* HUMANO

Com base na avaliação toxicológica do antibiótico no meio ambiente, observou-se que o antibiótico apresenta toxicidade em peixes. Dessa maneira, pensando na bioacumulação e no consumo humano, cabe a realização do estudo toxicológico *in silico* humano a fim de prever a toxicidade considerando três bioensaios essenciais: o teste de AMES (T: tóxico; NT: não tóxico), o teste de carcinogenicidade (C: carcinogênico; NC: não carcinogênico) e o teste de toxicidade oral aguda do antibiótico segundo as categorias (I, II, III e IV).

O teste de AMES, desenvolvido pelo Dr. Bruce Ames, consiste num ensaio bacteriano que utiliza cepas de *Salmonella typhimurium* (TA100 e TA1535) com a finalidade de analisar a mutagenicidade de algum composto (Miranda et al., 2021). Nos testes realizados pelo cientista, as cepas utilizadas apresentavam mutações em *loci* específico responsável pela biossíntese do aminoácido histidina, ou seja, essas bactérias não sintetizavam esse aminoácido e proliferavam somente em meio de cultura acrescido do mesmo. Assim, quando as bactérias mutantes eram submetidas à ação de um agente mutagênico, poderia acontecer a reversão do genótipo *his-* em *his+*, fazendo-as proliferar indicando que existiam alterações nos códons que favoreciam a síntese do aminoácido e a multiplicação da célula

Biodegradação Ambiental		Toxicidade em Peixes		Toxicidade em <i>Tetrahymena pyriformis</i>		Toxicidade em Abelhas	
Q	P	Q	P	Q	P	Q	P
N	97,6%	P	95,8%	P	96,5%	N	66,3%

Q: Qualitativo; P: Probabilidade

Tabela 1: Avaliação do perfil toxicológico *in silico* ambiental.

Fonte: Próprio autor, (2025) - admetSAR®, versão 2.0

Teste de AMES		Toxicidade Oral Aguda		Carcinogenicidade	
Q	P	C	P	Q	P
NT	71,6%	III	51,5%	NC	87,2%

Q: Qualitativo; P: Probabilidade; C: Categoria

Tabela 2: Avaliação do perfil toxicológico *in silico* humano.

Fonte: Próprio autor, (2025) - admetSAR®, versão 2.0

bacteriana (Aiub; Felzenszwalb, 2011). Sendo assim, esse teste averigua a possibilidade das moléculas causarem modificações e provocar o crescimento das bactérias mesmo com a ausência de histidina.

Outro parâmetro a ser avaliado é a toxicidade oral aguda, classificada de acordo com as categorias I, II, III e IV. A categoria I (elevada toxicidade) caracteriza compostos que apresentam valores de  $DL_{50}$  (Dose letal mediana em: mg do composto/ kg do camundongo) inferiores ou iguais a 50 mg/kg. A categoria II (toxicidade moderada) representa compostos que possuem valores de  $DL_{50}$  superiores a 50 mg/kg e inferiores a 500 mg/kg, enquanto a categoria III (baixa toxicidade) inclui compostos com valores de  $DL_{50}$  superiores a 500 mg/kg e inferiores a 5.000 mg/kg. Por fim, a categoria IV (não tóxico) abrange os compostos com valores de  $DL_{50}$  superiores a 5.000 mg/kg. Cabe ressaltar que o teste de toxicidade oral aguda categoriza o antibiótico conforme a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos – EPA: *Environmental Protection Agency* (<https://www.epa.gov>).

A tabela 2, abaixo, contém informações de forma qualitativa (Q = NT/NC e C) e quantitativa (P: probabilidade) no que tange à avaliação do perfil toxicológico *in silico* humano da Cefovecina. Ao analisá-la, é possível perceber dados promissores para o antibiótico em virtude de não apresentar toxicidade (não mutagênico) em relação ao teste de AMES e também por não ser carcinogênico, ou seja, não é capaz de causar câncer. Quanto a sua toxicidade oral aguda verifica-se que a Cefovecina pertence a categoria III, ou seja, apresenta baixa toxicidade.

## CONCLUSÃO

A Cefovecina foi escolhida neste trabalho por ser um antibiótico pouco conhecido com relação a sua toxicidade ambiental e humana, e biodisponibilidade oral. No presente estudo utilizou-se as metodologias *in silico* com intuito de predizer descritores moleculares para a molécula do antibiótico Cefovecina. O estudo toxicológico *in silico* ambiental indicou que a Cefovecina não possui toxicidade para abelhas, no entanto, apresenta toxicidade para peixes e protozoários ciliados de água doce da espécie *Tetrahymena pyriformis*, além de sua estrutura química não sofrer biodegradação ambiental. Logo, o antibiótico contamina o meio aquático e peixes, e a sua estrutura química permanece inalterada no meio ambiente por não sofrer biodegradação ambiental, contaminando a cadeia alimentar e o ser humano por intermédio da alimentação. O estudo toxicológico *in silico* humano mostrou dados promissores, 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.



## REFERÊNCIAS

- ABINPET. **Mercado PET Brasil 2024**. Disponível em: [https://abinpet.org.br/wp-content/uploads/2024/03/abinpet\\_folder\\_dados\\_mercado\\_2024\\_draft2\\_web.pdf](https://abinpet.org.br/wp-content/uploads/2024/03/abinpet_folder_dados_mercado_2024_draft2_web.pdf). Acesso em 17 de agosto de 2024.
- ACD/Advanced Chemistry Development, Inc. **ChemSketch Freeware**®, versão 2021.
- AIUB, C. A. F; FELZENSZWALB, I. **Os princípios do teste de Ames (Salmonella/microsomo) e sua aplicabilidade**. Genética na Escola, v. 6, n. 2, p. 11-16, 25 ago. 2011.
- ALVES, Vinícius et al. **Quimioinformática: Uma Introdução**. Química Nova, 2017.
- BARROS, C. M.; STASI, L. C. D. **Farmacologia Veterinária**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2012.
- BILA, D. M; DEZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente**. Química Nova, v. 26, n. 4, p. 523-530, ago. 2003.
- CARVALHO, I; *et al.* **Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica**. Química Nova, v. 26, n. 3, p. 428-438, maio de 2003.
- COSTA, E. C. **Animais de estimação: uma abordagem psico-sociológica da concepção dos idosos** (Dissertação de Mestrado em Saúde Pública). Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza. 2006.
- DA CRUZ MOSCHEM, J; GONÇALVES, P. R. **Toxicologia in silico como possibilidade para análise de impacto toxicológico**. Health and Biosciences, v. 3, n. 2, p. 42-63, 30 ago. 2022.
- DÍAZ-CRUZ, M. S; DE ALDA, M. J. N. L; BARCELÓ, D. **Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge**. Trac-Trends Anal. Chem., 22:340-351, 2003.
- FIGUEIREDO, M. A. **Piodermite em cães: uma revisão**. Trabalho de Conclusão do Programa de Residência em Clínicas Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
- GIUMELLI, R. D; SANTOS, M. C. P. **Convivência com animais de estimação: um estudo fenomenológico**. Revista da Abordagem Gestáltica - Phenomenological Studies - XXII, vol.22, n.1, pp.49-58, jan-jun, 2016.
- GROB, S. **Molinspiration Cheminformatics: Cheminformatics on the Web**, NOVARTIS: Bratislava University, Slovak Republic, 1986; disponível em: <http://www.molinspiration.com/>.
- 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.
- KORB, A, et al. **Riscos para a saúde humana do uso de antibióticos na cadeia produtiva leiteira**. Rev. Saúde Públ. Santa Cat., v. 4, n. 1, p. 21-36. jul/dez. 2011.
- LAMBERT, C., SAUTER-LOUIS, C., GUARDABASSI, L. **Infecções bacterianas em animais de companhia: epidemiologia, diagnóstico e manejo**. Journal of Small Animal Practice, v. 61, n. 4, p. 213-221, 2020.
- LAPOSY, C. B; SILVA, D. K. M; PESSOTO, J. N. **Estudo laboratorial do uso de cefovecina em cães sadios**. Semina: Ciências Agrárias, v. 35, n. 1, p. 365, 27 fev. 2014.
- LIMA, A. V. A. et al. **Antibióticos betalactâmicos e atuação das beta - lactamases**. In: LIMA, Ana Vitória Araújo et al. Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes (Vol. 1). [S. l.]: Latin American Publicações, 2020. p. 84-94.
- LIPINSKI, C. A. **Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution**. Drug Discov. Today Technol., vol. 1, no. 4, pp. 337-341, 2004.

- LOPES, J. D.; PELEGRINI, C.; LUCAS, R.; BEVIANI, D.; ALBUQUERQUE, T. M. **Efetividade da cefovecina sódica no tratamento da foliculite bacteriana superficial em cães.** Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 13, n. 3, p. 58-58, 18 jan. 2016.
- MACEDO, M. A; GHERARD, S. R. M; DE ALMEIDA, J. C. **Aplicações dos antimicrobianos na medicina veterinária: histórico, evolução, uso indiscriminado e resistência.** Revista Biodiversidade, v. 22, n. 1, p. 131-144, 2023.
- MANDRÁ, P. P. et al. **Terapia assistida por animais: revisão sistemática da literatura.** CoDAS, v. 31, n. 3, 2019.
- MARÍN-LEAL, J. C; et al. **Acute toxicity of potentially toxic elements on ciliated protozoa from Lake Maracaibo (Venezuela).** Acta Limnologica Brasiliensia, vol. 34, e21. 2022.
- MIRANDA, C. C. da S.; SALAZAR, V. A. C.; BRITO, M. dos R. M. **Avaliação *in silico* da atividade antifúngica de compostos sulfurados presentes na *Petiveria alliacea* L.** Revista de Casos e Consultoria, [S. l.], v. 12, n. 1, p. e25546, 2021.
- MENDES, M. M. P. G; SOUZA, C. S. A. J. **Aplicação de modelos animais na pesquisa biomédica experimental.** Rev Saúde da Faciplac 4(2): 41-58, 2017.
- MONTANARI, C. A; BOLZANI, V. da S. **Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais.** Química Nova, v. 24, n. 1, fev. 2001.
- MONTEIRO, A. A **vigilância da qualidade da água e o papel da informação na garantia do acesso.** Saúde em Debate, 43, 5, 2018.
- PINTO, G. M. F.; SILVA, K. R.; PEREIRA, R. F. A. B.; SAMPAIO, S. I. **Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil.** Engenharia Sanitária e Ambiental, Paulínia, v.19 n.3 jul/set 2014.
- RACHED, R. Z; GROTTTO, D. **Uso de antibióticos na medicina veterinária brasileira: situação e regulamentação.** Contribuciones a Las Ciencias Sociales, São José dos Pinhais, v.16, n.9, p. 17090-17107, 2023.
- 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, n. 3, p. 601-616, jun. 2010.
- ROSA, R. S. de L. et al. **Preditores farmacocinéticos e toxicológicos in silico para via oral: conheça e análise ADMETox.** In: ROSA, Raíssa Santos de Lima et al. BIOINFO 02 - Revista Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional. 2. ed. [S. l.]: Alfabêlix, 2022. p. 83-97
- SALAS, C. S. S. **Caracterização da infecção do trato urinário em cães e gatos e utilização de “Formula for rational antimicrobial therapy” na avaliação da antibioterapia empírica em Portugal.** Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa Faculdade de Medicina Veterinária. 2021.
- SILVA, J., SIQUEIRA, L; GONÇALVES, W. **Benefícios da Terapia Assistida por Animais: Uma revisão Bibliográfica.** Repositório Universitário da Ânima, 1(1), 1-14, 2021.
- SINDAN. **Anuário COMAC 2022 Síntese de Indicadores.** São Paulo. 2023. Disponível em: <https://sindan.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Comac-Anuario-2022-vf.pdf>. Acesso em 17 de agosto de 2024.
- 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, 30, 2018.
- ZAPPAROLI, I. D.; CAMARA, M. R. G.; BECK, C. **Medidas Mitigadoras para a Indústria de Fármacos Comarca de Londrina – PR, Brasil: Impacto Ambiental do Despejo de Resíduos em Corpos Hídricos.** Londrina. UEL, 2011.