

Data de aceite: 12/06/2025

AVALIAÇÃO *in silico* TOXICOLÓGICA AM- BIENTAL E HUMANA E ESTUDO *in silico* DA BIODISPONIBILIDADE ORAL PARA O ANTIBIÓ- TICO VETERINÁRIO DO- XICICLINA

Diego Ribeiro de Almeida

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

Brenda Martins de Freitas Reis

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

Ísis Vitória Azevedo Ramos Carvalho

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

Luiz Frederico Motta

Doutor em Química Medicinal pela
Universidade Estadual de Campinas -
UNICAMP - São Paulo - SP. Instituto Federal
do Norte de Minas Gerais - IFNMG. Líder do
Grupo de Química Medicinal e Tecnologias
Computacionais Avançadas, Campus:
Montes Claros- Minas Gerais – Brasil

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



Resumo: Os antibióticos veterinários são amplamente utilizados na criação de animais, mas muitos não são metabolizados, resultando em resíduos detectados no solo, água superficial e subterrânea. Este estudo foca na doxiciclina, um antibiótico comum na pecuária, e utiliza metodologias *in silico* para entender seus impactos em seres humanos e no meio ambiente. A pesquisa é justificada pela necessidade de avaliar a toxicidade ambiental e humana e, a biodisponibilidade oral do fármaco, dado que seu uso indiscriminado pode representar riscos à saúde humana e ao meio ambiente, incluindo o desenvolvimento de bactérias resistentes. As metodologias *in silico* permitiu identificar a toxicidade do antibiótico em organismos aquáticos e humanos, além de prever a sua biodisponibilidade oral. Constatou-se que a doxiciclina não é tóxica para abelhas, mas é altamente tóxica para peixes e para o protozoário de água doce *Tetrahymena pyriformis*, além de não ser biodegradável. Com relação à toxicidade humana, o fármaco não possui toxicidade quanto ao teste de AMES, não é carcinogênico e apresenta baixa toxicidade oral aguda. O estudo revelou resultados não promissores para o antibiótico doxiciclina, visto que viola dois parâmetros da Regra de Lipinski (área topológica polar e sítios doadores de ligação de hidrogênio), portanto não apresenta boa predição quanto ao perfil de biodisponibilidade oral. A toxicidade identificada pode ter implicações significativas para a fauna aquática e a saúde humana, destacando a importância de estudos adicionais.

Palavras-chave: Antibióticos, Doxiciclina, Contaminação Ambiental, Toxicologia *in silico* Humana e Ambiental, Farmacocinética *in silico* Humana.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos, desde sua descoberta, transformaram o tratamento de doenças infecciosas bacterianas, reduzindo significativamente as taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Entretanto, o uso indiscriminado e excessivo desses medicamentos gera uma grave ameaça à saúde global, tanto humana quanto ambiental.

A resistência antimicrobiana (RAM) é um dos principais problemas decorrentes do uso inadequado de antibióticos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a RAM como uma das dez maiores ameaças à saúde pública global (Fiocruz, 2019). Estima-se que, até 2050, a resistência antimicrobiana possa causar a morte de 10 milhões de pessoas anualmente e gerar um prejuízo econômico de 100 trilhões de dólares (ANVISA, 2023).

O uso excessivo de antibióticos na medicina veterinária é um fator significativo para o aumento da resistência. Mais da metade da produção mundial de antimicrobianos é destinada ao tratamento de animais, muitas vezes para promover o crescimento e prevenir doenças em criações intensivas (ONU, 2024). Esse uso indiscriminado contribui para a disseminação de bactérias resistentes, que podem ser transferidas para humanos através do consumo de produtos de origem animal.

Além disso, a contaminação ambiental causada pelo descarte inadequado de resíduos farmacêuticos também impulsiona a resistência antimicrobiana. A presença de antibióticos no meio ambiente pode selecionar bactérias resistentes, que se proliferam e espalham a resistência para outros microrganismos (OPAS, 2020).

A Vibramicina é um medicamento na forma de comprimido solúvel que tem como princípio ativo a doxiciclina, uma derivação sintética pertencente à família das tetraciclinas. Apresenta elevada eficiência no combate às bactérias do tipo Gram positivas e Gram

negativas, relacionadas com as diversas patologias e também no combate a outros micro-organismos aeróbicos e anaeróbicos (Ourofino, 2024).

A bula das indústrias farmacêuticas que produzem atualmente a forma farmacotécnica da doxiciclina revela que o antibiótico possui amplo espectro de ação contra diversas espécies de bactérias e o espectro de atividade biológica principal está relacionado com a inibição da síntese da parede celular bacteriana. Este composto se liga aos ribossomos a nível da unidade 30S, impedindo a associação do complexo ao mRNA. Isso interfere na síntese de polipeptídios e, especificamente, na síntese de proteínas da bactéria, afetando suas funções na produção de componentes essenciais para sua subsistência (DRUGS.COM, 2024).

Um dos paradigmas está relacionado ao fato de que todos os antibióticos produzidos pelas indústrias farmacêuticas geram resíduos no meio ambiente (aquático e solo). Uma vez que o resíduo do antibiótico contamina o meio ambiente, a cadeia alimentar também estará comprometida, visto que tais resíduos serão encontrados em peixes e no *Tetrahymena pyriformis* que é uma espécie de protozoário ciliado amplamente distribuída que vive em água doce como nascentes, valas, riachos e lagoas, bioensaio de primeira linha para o screening inicial de toxicidade, monitoramento ambiental e pesquisa fundamental em toxicologia celular (ONU, 2024).

É evidenciado que ano a ano toneladas de medicamentos são produzidos e permanecem no meio ambiente (DESCARTUFF, 2020). A contaminação ambiental aquática pode ser advinda de várias formas, dentre as quais destaca-se: por meio dos cursos hídricos tratados, descarte incorreto de medicamentos, pela pulverização nas plantações e pela excreção dos animais. Além disso, uma outra via de contaminação observada é a produção e descarte de indústrias farmacêuticas que, mesmo

realizando tratamento dos efluentes, podem resultar em resíduos de antibióticos nas águas subterrâneas (Regitano e Leal, 2010).

Outro fator relevante reside na circunstância no qual as estações de tratamento de esgoto no Brasil não são capazes de eliminar totalmente os resíduos desses medicamentos, o que resulta na contaminação dos recursos hídricos. Além disso, o uso de antibióticos na criação de animais de produção também contribui para a contaminação do solo e da água, uma vez que muitos desses medicamentos não são totalmente metabolizados pelos organismos animais e humanos, sendo eliminados pela urina e fezes (DESCARTUFF, 2020).

REVISÃO DE LITERATURA

O capítulo atual apresenta as definições teóricas relevantes para a compreensão do trabalho em questão. Além disso, serão discutidos os fatores que motivaram essa proposta em termos de inovação tecnológica. A revisão da literatura foi concluída com base em dados estatísticos fornecidos por órgãos reguladores, como o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN), enfatizando a importância desses setores no Brasil e o uso racional do antibiótico Doxiciclina.

VISÃO GERAL SOBRE REGULAMENTAÇÃO E CONTROLE DO USO DE FÁRMACOS

No Brasil, os principais órgãos responsáveis pelo controle e regulamentação de fármacos são a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e o MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento). Sendo a Anvisa responsável pela saúde humana e o MAPA regulamentando em relação à saúde animal.

A Anvisa monitora a segurança de medicamentos por meio de programas nacionais de farmacovigilância, promovendo a troca de informações entre centros nacionais e a conexão de experiências clínicas sobre segurança de medicamentos. Além disso, a agência emite diretrizes para o gerenciamento de riscos da qualidade em produtos farmacêuticos, abordando melhores práticas, procedimentos e métodos relacionados à qualidade, incluindo avaliação de risco, controle e comunicação de riscos (ANVISA, 2023).

O MAPA atua no controle e regulamentação de produtos de uso veterinário no Brasil. Suas atribuições incluem a aprovação do Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário, bem como a regulamentação de normas complementares relacionadas à fabricação, controle de qualidade, comercialização e emprego desses produtos. Além disso, o MAPA é responsável pela inspeção e fiscalização de estabelecimentos envolvidos na produção, manipulação e comercialização desses produtos, visando garantir sua qualidade, segurança e eficácia (MAPA, 2024).

No atual contexto, a Anvisa e o MAPA atuam em atividades complementares. No entanto, em relação aos medicamentos, estes desempenham atividades distintas. É importante uma análise do uso dos fármacos utilizados em saúde animal e seu impacto na cadeia biológica.

ESTATÍSTICAS E TENDÊNCIAS: DADOS ECONÔMICOS E SOCIOAMBIENTAIS DA PECUÁRIA BRASILEIRA

A agropecuária desempenha um papel crucial na economia brasileira, contribuindo para diversos aspectos sociais e econômicos. Além de ser uma fonte essencial de proteína animal para a população, a pecuária gera empregos e renda em todo o país. Milhões de pessoas estão envolvidas na produção, desde peque-

nos produtores rurais até trabalhadores nas indústrias de processamento de carne. Essa atividade também fortalece a balança comercial brasileira, uma vez que o Brasil é um dos maiores exportadores de carne bovina, suína e de frango do mundo (Malafaia et al., 2020).

Segundo dados do MAPA (2024), a agropecuária brasileira registrou um crescimento de 15,1% em 2023, totalizando R\$ 677,6 bilhões. Esse setor apresentou a maior alta entre as atividades econômicas e impactou diretamente o Produto Interno Bruto (PIB) do Brasil, que aumentou 2,9% em relação ao ano anterior, atingindo R\$ 10,9 trilhões.

Em 2023, o plantel de bovinos no Brasil registrou um aumento de 7,7% em relação ao ano anterior, com 7,07 milhões de cabeças abatidas. Além disso, o país possui um rebanho bovino recorde de 234,4 milhões de animais. Esses números refletem a importância da produção de carne bovina no Brasil, tanto para o mercado interno quanto para as exportações (MAPA, 2024).

O setor de suínos também apresentou crescimento significativo. O abate de suínos somou 13,03 milhões de cabeças, representando um aumento de 7,1% em relação ao mesmo trimestre do ano anterior e de 3,2% em comparação ao 1º trimestre de 2021. O Brasil é líder mundial em exportação de carne suína, com um volume total de 5,139 milhões de toneladas exportadas em 2023 (Embrapa, 2024).

No segmento de aves, o abate de frangos atingiu a marca de 1,52 bilhão de cabeças. O Brasil também se destaca como o 3º lugar mundial em exportação de carne de frango, com 70 mil toneladas exportadas. O consumo per capita de carne de frango no país é de 45,1 kg (Embrapa, 2024).

ASPECTOS DA CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL POR FÁRMACOS

O descarte ou utilização inadequada de antibióticos veterinários é uma questão relevante para a saúde ambiental. Quando esses medicamentos são utilizados em animais destinados à produção de alimentos, como carne, leite e ovos, podem resultar em resíduos nos produtos consumidos pela população. Esse cenário aumenta o risco de alterações ecológicas irreversíveis e favorece o desenvolvimento de resistência bacteriana.

O estudo realizado por Vale (2021) investigou o tema e revelou que tanto profissionais quanto consumidores frequentemente descartam medicamentos de forma incorreta, muitas vezes devido à falta de conhecimento sobre os impactos ambientais. Essa prática resulta na contaminação de água, esgoto e sedimentos por fármacos descartados inadequadamente. Além disso, a presença desses medicamentos em matrizes ambientais pode afetar seres vivos aquáticos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO) (2023) a resistência a antibióticos é um problema global que afeta tanto seres humanos quanto animais. O uso excessivo e incorreto desses medicamentos contribui para o surgimento de superbactérias, que representam uma ameaça à saúde pública. Portanto, a disseminação de bactérias resistentes pode ocorrer por meio do contato direto com animais tratados com antibióticos ou por meio da contaminação ambiental.

Os antibióticos têm impactos variados no meio ambiente, e um deles está relacionado ao desenvolvimento de bactérias resistentes. De acordo com Jorgensen et al. (2001), há evidências de que a resistência antibiótica é favorecida mesmo em concentrações baixas desses medicamentos.

A presença de resíduos de fármacos no meio ambiente pode ter consequências adversas para organismos aquáticos e terrestres. Es-

ses efeitos podem ocorrer em diferentes níveis da hierarquia biológica, desde a célula até o ecossistema. Estudos, como o de Jorgensen et al. (2001), indicam que alguns desses efeitos podem ser observados em concentrações tão baixas equivalente a ng/L. No entanto, ainda há lacunas no conhecimento sobre o destino e o comportamento dessas substâncias no ambiente aquático, bem como sobre quais organismos são afetados e em que medida.

No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 328/2019 estabelece limites máximos de resíduos e métodos de avaliação do risco à saúde humana relacionados aos medicamentos veterinários. Essa regulamentação visa mitigar os impactos negativos do uso dessas substâncias na produção animal.

O estudo de Monteiro (2018) aborda questões relacionadas ao meio ambiente e à classificação dos corpos de água, bem como os limites de concentrações para o descarte seguro de efluentes tratados em corpos hídricos. Essas regulamentações são regidas pela Resolução Conama nº 357/2005, que estabelece diretrizes para o lançamento de efluentes em corpos receptores. Além disso, a Resolução Conama nº 430/2011 define padrões específicos para esses lançamentos, visando a proteção ambiental.

No entanto, é importante destacar que essas leis não contemplam limites específicos para a presença de antibióticos nas águas de abastecimento. Ainda assim, estudos têm demonstrado que a contaminação por antibióticos é uma realidade preocupante (Regitano e Leal, 2010).

O estudo conduzido por Gomes-Freitas et al. (2017) investigou a qualidade bacteriológica da água em bebedouros escolares e a detecção de plasmídeos crípticos que abrigam genes de resistência a antibióticos. As bactérias isoladas apresentaram resistência a diferentes classes de antibióticos. Algumas das principais bactérias resistentes e os antibióticos aos

quais elas eram resistentes incluem Cefoxitina, Cefalotina, Cefotaxima, entre outros. Além disso, outro estudo realizado por Monteiro (2018) na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil, revelou que as águas destinadas ao consumo humano podem ser fonte de disseminação de bactérias Gram-negativas resistentes e multirresistentes.

Os processos convencionais de tratamento de esgoto, como os sistemas de lodos ativados, frequentemente não são eficientes na degradação de microcontaminantes, incluindo antibióticos. A presença desses medicamentos nos afluentes pode prejudicar os microrganismos envolvidos no tratamento, reduzindo a eficiência do sistema e aumentando a toxicidade do efluente. Para reduzir significativamente a concentração das bactérias resistentes no efluente tratado, é necessário considerar tratamentos adicionais e desinfecção.

A presença de fármacos residuais no ambiente aquático pode ocorrer por diferentes vias. Uma delas está relacionada ao uso de esterco como fertilizante, o que pode levar à contaminação das águas subterrâneas. Além disso, o lodo digestivo proveniente das Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) também pode contribuir para a contaminação. Na Figura 1 está representada a possível rota de contaminação de águas a partir de fármacos, sejam domésticos, veterinários ou industriais:

No contexto da produção animal, os antibióticos são frequentemente utilizados como promotores de crescimento em gado e aves, além de serem intensivamente adicionados aos alimentos de peixes na aquicultura e na criação de suínos. Essa prática pode resultar na contaminação do solo, das águas subterrâneas e superficiais. Vale ressaltar que, devido ao uso em culturas de peixes, alguns antibióticos, como o cloranfenicol e a oxitetraciclina, são detectados em sedimentos marinhos (Gomes-Freitas, 2017).

ASPECTOS DOS ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS TETRACICLINAS

As tetraciclina possuem um núcleo tetracíclico, composto por quatro anéis aromáticos, essenciais para sua ação farmacológica. São conhecidas por seu amplo espectro de atuação, abrangendo tanto bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas, além de alguns protozoários e fungos. Sua baixa toxicidade e custo acessível tornam-nas opções valiosas para o tratamento de infecções (Ramachandran e Schaefer, 2021).

A bioacessibilidade e a farmacologia das tetraciclina dependem fortemente da presença de algumas características estruturais indispensáveis, como o ácido vinílico e um sistema ceto-enol nos anéis, respectivamente. Essas características permitem a formação de espécies iônicas e zwitteriônicas, que afetam substancialmente a conformação e, assim, contribuem para a atividade biológica das tetraciclina (Ramachandran e Schaefer, 2021).

Por outro lado, condições ácidas ou básicas são prejudiciais às tetraciclina, levando não apenas à protonação/desprotonação dos grupos amino e hidroxila, mas também a reações de degradação irreversíveis. Uma vez que a tetraciclina tenha entrado na célula-alvo, a formação de um complexo metálico é um pré-requisito crucial para a ligação eficiente nos vários sítios de ligação ribossômica (Jenner, 2013).

Segundo Jenner (2023), a ação bacteriostática das tetraciclina baseia-se na inibição da biossíntese de proteínas nos patógenos-alvo. Várias análises de estrutura cristalográfica por raios X mostraram que elas se ligam reversivelmente a sítios específicos no sítio A da subunidade 30S do ribossomo, impedindo o carregamento de tRNAs conjugados com aminoácidos durante a tradução de RNAs mensageiros. Esse processo inibe a elongação da cadeia polipeptídica nativa, um processo essencial para o crescimento bacteriano. A Figura 2 ilustra a tradução do RNA mensageiro (mRNA) e a síntese de proteínas pelo ribossomo.

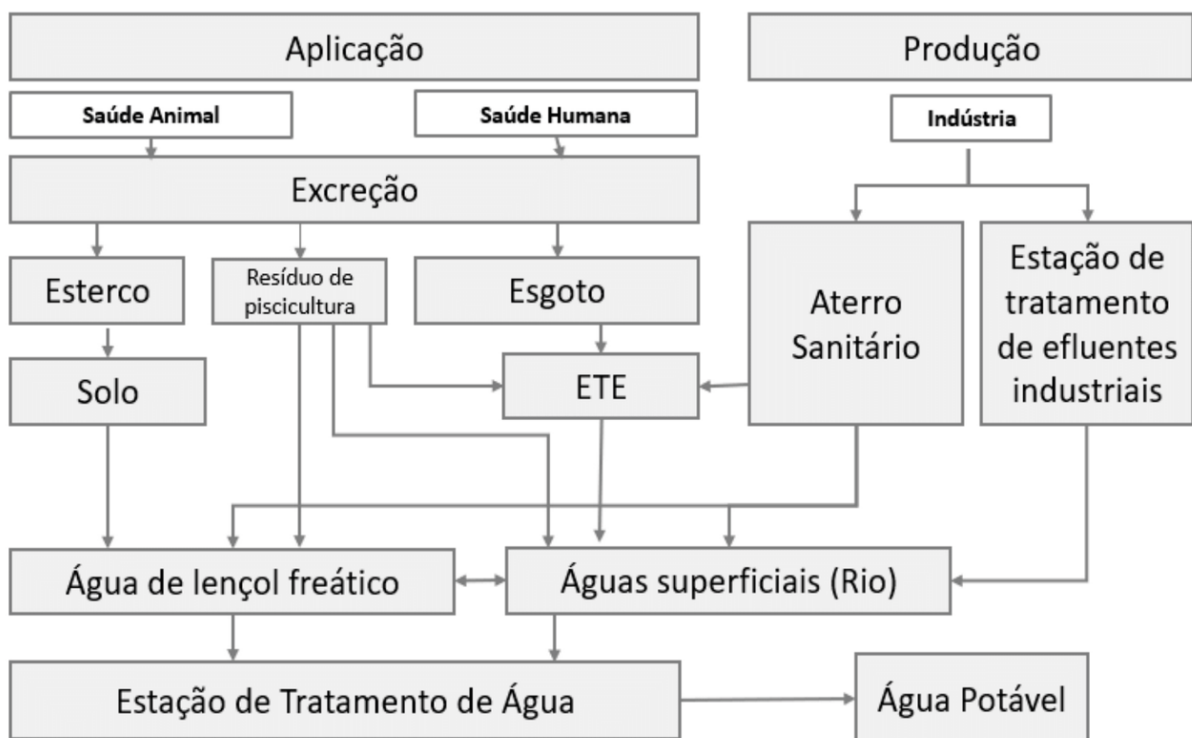


Figura 1: Rota de contaminação da água por micropoluentes antibióticos.

Fonte: Próprio autor, (2024) - Adaptado de Bila, Dezotti; 2003.

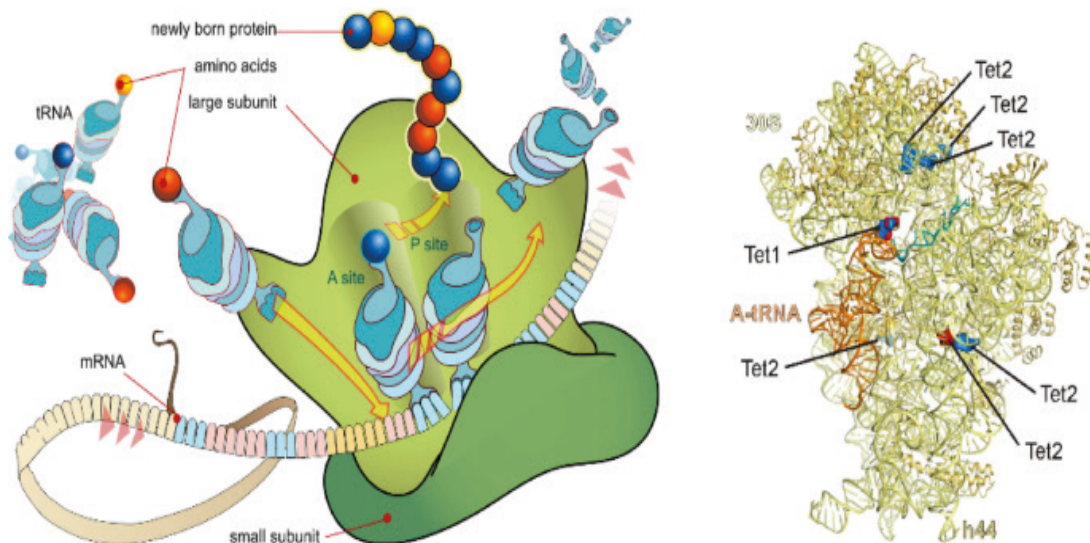


Figura 2: Mecanismo de ação das tetraciclina.

Fonte: Domínio público, via *Wikimedia Commons*; Jenner, 2013.

As tetraciclina inibem o alojamento do aminoacil-tRNA no sítio de ligação ribossômico, impedindo assim a adição de novos aminoácidos ao peptídeo em crescimento (à esquerda). A tetraciclina se liga ao sítio de ligação primário (Tet1) e a múltiplos sítios secundários de menor ocupação (Tet2) da subunidade 30S (à direita) (Jenner, 2013).

DOXICICLINA (VIBRAMICINA®)

A doxiciclina, assim como outras tetraciclina, é predominantemente bacteriostática, ou seja, inibe o crescimento bacteriano sem causar a morte direta das bactérias. Seu principal mecanismo de ação envolve a inibição da síntese proteica, afetando a maquinaria ribossômica das células bacterianas.

A doxiciclina é altamente lipofílica, o que permite sua penetração intracelular. Além de sua atividade antimicrobiana, a doxiciclina também possui propriedades antiparasitárias e ação anti-inflamatória. A estrutura química da molécula de doxiciclina está representada na Figura 3.

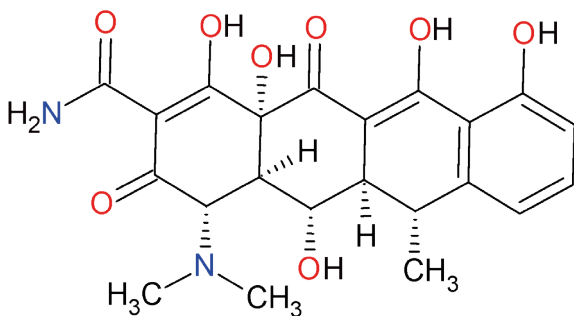


Figura 3: Desenho bidimensional (2D) da estrutura química da doxiciclina.

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

A doxiciclina é utilizada no tratamento de uma variedade de enfermidades. As doenças respiratórias incluem a rinite atrófica, provocada pela bactéria *Bordetella bronchiseptica*, que afeta o trato respiratório superior. Além disso, pneumonias e artrites são frequentemente associadas ao *Mycoplasma hyopneumoniae*, im-

pactando tanto os pulmões quanto as articulações. Em aves, a Doença Crônica Respiratória é um problema significativo, envolvendo vários patógenos como *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus spp.*, e *Mycoplasma gallisepticum*, que comprometem a saúde respiratória e geral das aves (Ourofino, 2024).

No que diz respeito às doenças entéricas, são causadas por uma variedade de bactérias, incluindo *E. coli*, *Salmonella spp.*, e *Pasteurella spp.* A colibacilose aviária, especificamente associada à *Escherichia coli*, também é uma preocupação significativa em aves. A leptospirose, por outro lado, é causada por *Leptospira spp.* e pode afetar vários órgãos, representando uma ameaça ampla para a saúde animal (Jenner, 2013).

Além dessas, outras doenças incluem feridas infectadas, geralmente associadas ao *Clostridium spp.*, e metrite, uma inflamação uterina em bovinos causada por *Corynebacterium spp.* A septicemia hemorrágica está associada à *Pasteurella multocida*, enquanto abscessos e artrites podem ser causados por *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, e *Mycoplasma spp.* Outras condições notáveis são a meningite, causada por *Streptococcus spp.*, a erisipela, relacionada ao *Erysipelothrix rhusiopathiae*, e a hepatite infecciosa associada ao *Clostridium perfringens*. A coriza infecciosa, provocada pelo *Haemophilus gallinarum*, e a listeriose, devida à *Listeria monocytogenes*, também são preocupações importantes. Além disso, o aviário tifo, causado pela *Salmonella gallinarum*, e a pulrose, associada à *Salmonella Pullorum*, destacam-se entre as enfermidades tratadas pela doxiciclina (Ourofino, 2024).

Levando em consideração os levantamentos bibliográficos, reafirma-se a importância da realização da presente pesquisa, no que tange a toxicidade ambiental e humana, bem como a biodisponibilidade oral do antibiótico Cefovecina por intermédio da quimioinformática pelos métodos *in silico*.

QUIMIOINFORMÁTICA: METODOLOGIAS *IN SILICO*

A quimioinformática é uma área interdisciplinar que combina conhecimentos da química, ciência da computação e informação. Ela visa resolver problemas relacionados à química por meio de recursos computacionais. O termo foi introduzido por Frank Brown em 1998, descrevendo-o como a aplicação de informações para transformar dados em conhecimento, especialmente na identificação e otimização de compostos líderes. De forma mais ampla, a quimioinformática abrange a concepção, organização, análise e disseminação de informações químicas, contribuindo para a tomada de decisões mais eficientes na área (Alves, 2018).

A indústria farmacêutica enfrenta desafios enormes em todas as etapas do processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos. A descoberta baseada em tecnologia é, sem dúvida, um elemento importante para aumentar a produtividade em pesquisa e desenvolvimento (P & D).

Um medicamento destinado ao uso humano deve ter um equilíbrio ideal entre eficácia e segurança, além de boas propriedades farmacocinéticas (Moda et al., 2007). No entanto, problemas relacionados à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de candidatos a medicamentos têm sido identificados como uma das principais causas de falha em estágios mais avançados (clínicos) do processo de desenvolvimento. Portanto, é crucial prever com elevada precisão descritores moleculares na investigação de candidatos promissores (Moda et al., 2007; Norinder e Bergström, 2006).

Nas indústrias farmacêuticas internacionais, os métodos *in silico* são amplamente utilizados para prever propriedades moleculares e farmacocinéticas de compostos. Esses métodos incluem a estimativa de características como massa molar, hidrofobicidade/hidrofil-

cidade (expressa pelo coeficiente de partição: P), sítios doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio, área topológica polar e número de ligações rotacionáveis na molécula. Além disso, eles permitem avaliar a taxa de absorção intestinal, a distribuição do fármaco no organismo, a metabolização hepática, a excreção dos metabólitos e a toxicidade (ADMETox) do fármaco (Moda, 2008).

A Regra dos Cinco de Lipinski, também conhecida como “Rule of Five” (RO5), é um princípio essencial na área da descoberta de fármacos, introduzido por Christopher Lipinski em 1997. O objetivo principal dessa regra é determinar diretrizes para os químicos medicinais, ajudando-os a tomar decisões mais informadas sobre as modificações químicas necessárias durante o desenvolvimento de novos compostos farmacêuticos (Vieira e Ohayon, 2017).

Os critérios estabelecidos pela RO5 são fundamentais para a avaliação da viabilidade de um composto como candidato a fármaco. De acordo com a regra, um composto não deve ter mais do que cinco grupos doadores de ligações de hidrogênio, uma característica importante para garantir a biodisponibilidade oral e para a interação adequada com receptores no organismo (Santos et al., 2018).

Outro critério crucial é o número de aceptores de ligações de hidrogênio, que não deve ultrapassar dez. Esses aceptores, tipicamente átomos de oxigênio ou nitrogênio, desempenham um papel significativo na interação do composto com receptores e na eficácia do fármaco. Além disso, a RO5 estabelece que a massa molecular do composto deve ser inferior a 500 daltons. Esse parâmetro é vital para assegurar que o composto possa ser absorvido e distribuído de forma eficiente pelo organismo (Lipinski, 2000).

Por fim, o logaritmo do coeficiente de partição octanol-água (logP) do composto deve ser maior que 5. Este coeficiente é um indi-

cativo da solubilidade e permeabilidade da molécula, características que influenciam diretamente na sua eficácia como fármaco. A aplicação da RO5 na Química Medicinal permite filtrar e selecionar compostos com maior potencial para pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, tornando-se uma ferramenta valiosa no processo de análise de fármacos (Lipinski, 2000).

OBJETIVO GERAL

O objetivo da presente pesquisa é avaliar por intermédio das metodologias *in silico* os impactos toxicológicos ambientais, em humanos e a biodisponibilidade oral e do antibiótico Doxíciclina.

METODOLOGIA

Neste trabalho, com intuito de determinar descritores moleculares da estrutura química do antibiótico doxíciclina, foram utilizados programas computacionais e bancos de dados de plataformas internacionais on-line de Químioinformática. 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

Esta etapa será realizada com intuito de obter o desenho bidimensional (2D) e visualização tridimensional (3D) das estruturas químicas do antibiótico doxíciclina, com intuito de identificar forma significativa nas etapas posteriores as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas do princípio ativo. Esta etapa foi executada com auxílio do programa computacional ChemSketch Freeware® versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021). As estruturas químicas deverão ser salvas em arquivos do tipo MDL molfiles (.mol). Em seguida, será gerado o código SMILES,

algoritmo utilizado para conduzir os estudos toxicológicos e farmacocinéticos *in silico* do fármaco.

PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* AMBIENTAL PARA A DOXICICLINA

Inicialmente, por intermédio da Químioinformática será utilizada a plataforma de banco de dados internacional on-line chinesa para a obtenção de descritores moleculares toxicológicos *in silico* Ambiental: biodegradação ambiental, a toxicidade em peixes, a toxicidade em protozoários ciliados da espécie *Tetrahymena pyriformis* e em abelhas. A plataforma utilizada será admetsAR®, versão 2.0 (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>) (Yang, et al., 2018).

PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* HUMANA PARA A DOXICICLINA

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/admetSar2/>) (Yang, et al., 2018).

PREDIÇÃO FARMACOCINÉTICA *IN SILICO* HUMANA PARA A BIODISPONIBILIDADE ORAL DA DOXICICLINA

A predição *in silico* farmacocinética será realizada com auxílio da plataforma internacional de banco de dados on-line Molinspiration Cheminformatics® (<https://www.molinspiration.com>) com intuito de determinar descritores moleculares para avaliar a biodisponibilidade oral humana.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

MODELAGEM COMPUTACIONAL

A compreensão detalhada da estrutura molecular é de suma importância na Química Medicinal. Esta área das Ciências Farmacêuticas investiga as bases moleculares da atividade biológica dos medicamentos, identificando os parâmetros que correlacionam a estrutura química com a atividade biológica, utilizando esses princípios no planejamento racional de fármacos (Cohen et al., 1990).

A notação mais amplamente utilizada para representar fielmente uma estrutura química é conhecida como SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*), que se traduz para Sistema de Entrada de Linha de Dados Moleculares Simplificado em português. O SMILES (algoritmo molecular) é uma notação em cadeia que descreve a natureza e a topologia das estruturas químicas. Essa notação é amplamente empregada em sistemas de processamento de informações na química moderna devido à sua facilidade de uso e elevada velocidade de processamento (Sant'Anna, 2002).

Após concluir a etapa de modelagem molecular, que inclui o desenho 2D, desenho 3D da estrutura química da doxiciclina, a estrutura foi salva em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol) para realização de estudos posteriores. As figuras 4 e 5, respectivamente, a estrutura química do antibiótico doxiciclina no formato bidimensional (2D), tridimensional (3D).

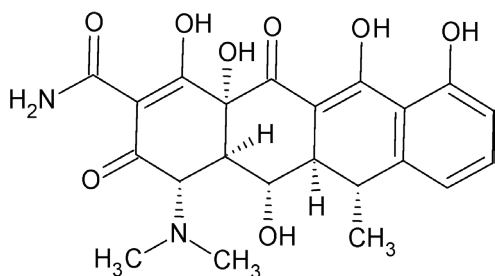


Figura 4: Desenho bidimensional (2D) da molécula do antibiótico doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$).

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

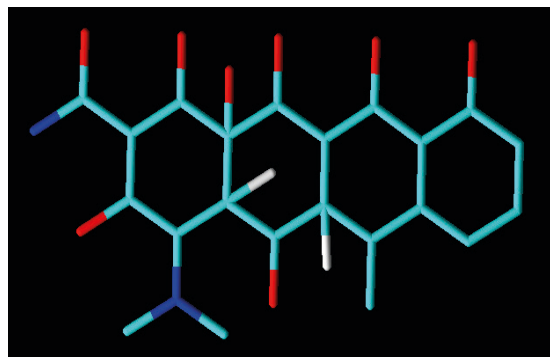


Figura 5: Desenho tridimensional (3D) da molécula do antibiótico doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$).

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

Para que as interações intermoleculares ou reações bioquímicas aconteçam durante a ação dos bioligantes, é essencial que ocorra uma complementaridade estrutural entre a molécula do bioligante e a biomacromolécula (receptor biológico). Essa complementaridade possibilita o estabelecimento de interações específicas, como interações dipolo-dipolo, íon-íon, ligações de hidrogênio e forças de dispersão de London, que contribuem para a energia de interação entre o bioligante e a biomacromolécula. É nesse contexto que a modelagem molecular pode ser extremamente útil, pois ela proporciona uma descrição detalhada da estrutura química, das interações intermoleculares e, se aplicável, das reações químicas entre o bioligante e a biomacromolécula (Sant'Anna, 2009).

PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA IN SILICO AMBIENTAL DA DOXICICLINA

Neste trabalho foram avaliados parâmetros como a capacidade de biodegradação ambiental, a toxicidade para abelhas, para o protozoário *Tetrahymena pyriformis* e peixes. Os resultados preliminares, sendo **Q** os resultados qualitativos e **P** os resultados quantitativos, em probabilidade percentual, estão apresentados na Tabela 1:

Biodegradação		Toxicidade de peixes		Toxicidade de <i>Tetrahymena pyriformis</i>		Toxicidade das abelhas	
Q	P	Q	P	Q	P	Q	P
NÃO	99,41%	ALTA	96,08	ALTA	96,08	BAIXA	61,49

Tabela 1: Predição toxicológica *in silico* ambiental para a doxiciclina.

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

De acordo com a ferramenta admetSAR[®] (2025), um composto é categorizado como “prontamente biodegradável” ou “não prontamente biodegradável” de acordo com o estudo de biodegradabilidade de Cheng et al. (2012). A molécula da doxiciclina foi classificada como “não prontamente biodegradável”, com um valor de probabilidade de 99,41%. Isso sugere que as moléculas do antibiótico não são decompostas em condições ambientais normais. Essa classificação tem implicações significativas para a avaliação do impacto ambiental, indicando que esse composto não é eficientemente degradado no ambiente, aumentando potenciais efeitos prejudiciais.

O parâmetro toxicidade para peixes prevê a toxicidade de um composto de teste em *Pimephales promelas*. Ele se baseia no banco de dados de toxicidade aguda da USEPA (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos), que inclui resultados de pLC₅₀ (logaritmo decimal negativo da concentração letal mediana). Os valores de LC₅₀ representam a concentração necessária para causar a morte de 50% dos peixes *Fathead Minnows*. A estrutura química da doxiciclina apresenta elevada toxicidade para peixes, com uma probabilidade de 96,08%.

A ferramenta admetSAR[®] versão 2.0, utiliza dados coletados por Cheng e colaboradores (2012) para prever o parâmetro de toxicidade para *Tetrahymena pyriformis*. Esse parâmetro é chamado de pIGC₅₀, que representa o logaritmo negativo da concentração necessária para inibir 50% do crescimento do protozoário em microgramas por litro. Se um composto apresentar um valor de pIGC₅₀ maior que -0,5, será categorizado com toxicidade potencial aguda para *Tetrahymena pyriformis*. Caso

contrário, é classificado como não tóxico para esse protozoário ciliado de água doce. Para a molécula de doxiciclina, o resultado apresentado indica elevada toxicidade para o protozoário, com uma probabilidade de letalidade de 96,08% indicando impacto significativo para a fauna aquática.

O parâmetro toxicidade em abelhas é obtido de acordo com o banco de dados de toxicidade aguda da USEPA. Esse parâmetro se baseia no valor de DL₅₀ (dose letal para 50% das abelhas). Se um composto apresentar um valor de DL₅₀ inferior a 100 µg por abelha, ele é classificado como um composto que possui elevada toxicidade aguda para abelhas (*High HBT*). Caso contrário, se o valor de DL₅₀ for maior, o composto é classificado como de baixa toxicidade aguda para abelhas (*Low HBT*). No caso específico da doxiciclina, de acordo com a plataforma, foi classificada como baixa toxicidade para abelhas do gênero *Apis mellifera*. Este parâmetro implica na saúde das abelhas e, conseqüentemente, na polinização e o bem-estar do ecossistema.

PREDIÇÃO TOXICOLÓGICA IN SILICO HUMANA DA DOXICICLINA

Modelos de toxicidade *in silico* permitem a predição dos efeitos de medicamentos (propriedades físico-químicas, atividade toxicológica, distribuição, destino, etc.). Essas predições podem ser obtidas a partir do conhecimento da estrutura química descrita em duas ou três dimensões (Roy e Kar, 2016). O uso de métodos *in silico* é significativo para minimizar o tempo e facilitar o estudo dos bioensaios em animais na investigação de toxicidade de fármacos.

O estudo *in silico* de toxicologia humana foi conduzido com o objetivo de prever a toxicidade do antibiótico, considerando três testes: mutagenicidade (Teste de Ames, com categorias T para tóxico e NT para não tóxico), carcinogenicidade (C para carcinogênico e NC para não carcinogênico) e toxicidade oral aguda (classificada em categorias I, II, III e IV). Os resultados preliminares, sendo **Q** os resultados qualitativos e **P** os resultados quantitativos, em probabilidade percentual, estão apresentados na Tabela 2:

Teste de AMES		Carcinogenicidade		Toxicidade oral aguda	
Q	P	Q	P	Q	P
NT	91,32%	NC	86,32%	III	79,81%

Tabela 2: Predição toxicológica *in silico* humana da doxiciclina.

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

No teste de AMES linhagens de *Salmonella typhimurium* sensíveis a substâncias que podem induzir diferentes tipos de mutação são utilizadas. Quando expostas a agentes mutagênicos, essas linhagens revertem o caráter de auxotrofia para a síntese de histidina e passam a formar colônias em meio sem esse aminoácido. O aumento no número de colônias está diretamente relacionado à atividade mutagênica do composto. O teste de AMES também é conduzido na presença e na ausência de ativação metabólica. Para a ativação metabólica, utiliza-se uma fração microssômica chamada S9 (S9 mix), preparada a partir do homogeneizado de fígado de ratos *Sprague-Dawley* previamente tratados com Aroclor 1254. Essa abordagem visa mimetizar parcialmente as condições de metabolização em mamíferos (Maron e Ames, 1983).

A avaliação da toxicidade revelou dados favoráveis para o antibiótico doxiciclina, que se mostrou não tóxico (não mutagênico) no que tange ao teste de AMES, no qual a plataforma admetSAR[®] versão 2.0 compara parâmetros da molécula com um banco de dados de artigos.

Em relação ao potencial carcinogênico, a plataforma admetSAR[®] compara a estrutura química do fármaco com produtos químicos estruturalmente diversos para carcinogenicidade de ratos extraídos do banco de dados com potência carcinogênica (CPDB). Com relação a sua toxicidade oral aguda, o fármaco pertence à categoria III, ou seja, representa baixa toxicidade.

PREDIÇÃO FARMACOCINÉTICA IN SILICO PARA A BIODISPONIBILIDADE ORAL HUMANA DA DOXICICLINA

A Regra dos Cinco, também conhecida como Regra de Lipinski, é uma ferramenta prática usada para avaliar se um composto químico com atividade farmacológica apresenta características que o tornariam viável como medicamento administrado por via oral em seres humanos. Essa regra foi proposta pelo pesquisador Christopher Lipinski em colaboração com seus colegas pesquisadores da Pfizer e baseia-se em critérios específicos, como o número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, massa molecular e coeficiente de partição octanol-água (Lipinski et al., 2004).

A partir do código SMILES, obteve-se uma análise da biodisponibilidade na plataforma do banco de dados online da Molinspiration Cheminformatics[®] (GROB, 1986), descrita na tabela 3:

A regra de Lipinski considera critérios como o miLogP (logaritmo do coeficiente de partição octanol-água) não deverá exceder 5; a Área Topológica Superficial Polar (TPSA), deverá ser menor que 140 Å², o Peso Molecular (PM), deverá ser inferior a 500 Da (Daltons); os Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio (SDLH), não poderão ultrapassar 5; os Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio (SALH), que não devem ultrapassar 10 (Lipinski et al., 2004).

miLogP	TPSA	PM	SALH	SDLH	Violações	NLR	VM
-0,43	181,61	444,44	10	7	2	2	377,79

Tabela 3: Predição farmacocinética *in silico* da biodisponibilidade oral da doxiciclina.

Fonte: Próprio autor, (2025) - Molinspiration Cheminformatics⁷.

Outros descritores como o Número de Ligações Rotacionáveis (NLR) e o Volume Molecular (VM), foram avaliados levando em consideração a Regra de Veber. Esses parâmetros adicionais também são relevantes para avaliar a viabilidade de compostos como medicamentos orais.

Em sua pesquisa, Veber analisou a biodisponibilidade oral de um composto e comparou a sua permeabilidade com a flexibilidade molecular, que pode ser descrita em termos do número de ligações rotacionáveis. A estimativa do número de ligações rotacionáveis permite correlacionar as propriedades de permeabilidade sem considerar o peso molecular. Concluiu-se que compostos com mais de dez ligações rotacionáveis geralmente apresentam baixa permeabilidade. Além disso, Veber observou que grande área superficial polar afeta a redução da permeabilidade (Pollastri, 2010).

A análise da Tabela 3 revela resultados não promissores para o antibiótico doxiciclina, visto que viola dois parâmetros da Regra de Lipinski, portanto não apresenta boa predição quanto ao perfil de biodisponibilidade oral.

CONCLUSÃO

O estudo ambiental da toxicidade *in silico* mostrou que a doxiciclina não é prejudicial para as abelhas, mas é tóxica para peixes e *Tetrahymena pyriformis*. Além disso, a sua estrutura química não sofre degradação no meio ambiente. Isso implica que, além de contaminar os ecossistemas aquáticos e afetar os peixes, a estrutura química do antibiótico permanece intacta no ambiente, resultando contaminação da cadeia alimentar e, consequentemente, dos seres humanos por meio da alimentação.

A pesquisa toxicológica *in silico* em humanos do antibiótico mostrou resultados favoráveis, revelando que o antibiótico não é tóxico (não mutagênico) quanto ao teste de AMES, não apresenta potencial carcinogênico e, em relação à toxicidade oral aguda, foi classificado na categoria III, indicando baixa toxicidade.

A avaliação farmacocinética revelou resultados não promissores para o antibiótico doxiciclina, visto que viola dois parâmetros da Regra de Lipinski (área topológica polar e sítios doadores de ligação de hidrogênio), portanto não possui boa predição quanto ao perfil de biodisponibilidade oral.

Assim, este trabalho revela resultados indicando que a doxiciclina é um medicamento veterinário que contribui para a contaminação ambiental e humana. É crucial que mais pesquisas sejam conduzidas para avaliar os impactos adicionais deste fármaco nos seres humanos e nos ecossistemas.

REFERÊNCIAS

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

ALVES, V. M.; BRAGA, R. C.; MURATO, E. N.; ANDRADE, C. H. **Quimioinformática: Uma introdução**. Quim. Nova, Vol. 41, No. 2, 202-212, 2018.

ANVISA. **Resistência antimicrobiana é ameaça global, diz OMS**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms>. Acesso em 28 agosto 2024.

BILA, D. M; DEZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente**. Química Nova, v. 26, n. 4, p. 523-530, ago. 2003.

CHENG, F.; et al. **Journal of Chemical Information and Modeling**, 52 (3), 655-669, 2012.

COHEN, N. C.; et al. Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry. **J. Med. Chem.** 1990.

DESCARTUFF. **Junho Ambiental: O impacto dos antibióticos na água**. 2020. Disponível em: <https://descartuff.uff.br/2020/06/09/junho-ambiental-o-impacto-dos-antibioticos-na-agua/>. Acesso em: 30 agosto 2024.

DRUGS.COM. **Vibramycin: Package Insert**. Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/vibramycin.html>. Acesso em 30 agosto de 2024.

EMBRAPA. **Central de Inteligência de Aves e Suínos (CIAS)**. Disponível em <https://www.embrapa.br/suinos-e-aves/cias/estatisticas>. Acesso em 17 de agosto de 2024.

FIOCRUZ. **Antibióticos: resistência de microrganismos é grave ameaça à saúde global**. 20 Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/antibioticos-resistencia-de-microrganismos-e-grave-ameaca-saude-global>. Acesso em 30 agosto de 2024.

GOMES-FREITAS D, S; et al. **Bacteriological water quality in school's drinking fountains and detection antibiotic resistance genes**. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017.

GROB, S. **Molinspiration Cheminformatics: Cheminformatics on the Web**, NOVARTIS: Bratislava University, Slovak Republic, 1986; Disponível em: <http://www.molinspiration.com/>. Acesso em: 20 de agosto de 2024.

JENNER, L. et al. **Structural basis for potent inhibitory activity of the antibiotic tigecycline during protein synthesis**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 110, n. 10, p. 3812-3816, 2013.

JORGENSEN, S. E.; HALLING-SØRENSEN, B.; & JENSEN, J. N. (2001). **Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review**. Chemosphere, 36(2), 357-393.

LIPINSKI, C. A. **Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability**. J. Pharmacol. Toxicol. Methods 2000, 44 (1), 235-249

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

MALAFAIA, G. C.; DIAS, F. R. T.; BISCOLA, P. H. N. **BRAZILIAN LIVESTOCK OVERVIEW AND ITS CONTRIBUTION TO THE SUSTAINABLE DEVELOPMENT**. Campo Grande, MS: Embrapa Gado de Corte, 2020. Disponível em: https://www.agroicone.com.br/wp-content/uploads/2019/11/GTPS_BRAZILIAN-LIVESTOCK-OVERVIEW_v3.pdf. Acesso em 17 de agosto de 2024.

MAPA. **Crescimento da economia brasileira é impulsionado pela alta de 15% da agropecuária em 2023**. Brasília: MAPA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/crescimento-da-economia-brasileira-e-impulsionado-pela-alta-de-15-da-agropecuaria-em-2023>. Acesso em: 17 agosto de 2024.

MARON, D. M.; AMES, B. N. **Revised methods for the Salmonella mutagenicity test**. Mutation Research. v. 113, p.173-215, 1983.

MODA, T. L. MONTANARI, C. A.; ANDRICOPULO, A. D. Hologram QSAR model for the prediction of human oral bioavailability. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 15, 7738-7745, 2007.

MONTEIRO, A. (2018). **A vigilância da qualidade da água e o papel da informação na garantia do acesso**. *Saúde em Debate*, 43(spe3), 5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/MScwKFMGMHc9j5yv49ZwhHM/>. Acesso em 17 de agosto de 2024.

NORINDER, U.; BERGSTRÖM, C. A. S. **Prediction of ADMET properties**. *ChemMedChem*, v. 1, n. 9, p. 920-937, 2006. Disponível em: DOI: 10.1002/cmdc.200600134. Acesso em 28 de agosto de 2024.

ONU. **Antimicrobial resistance from environmental pollution among biggest emerging health threats, says UN Environment**. Disponível em: <https://www.unep.org/news-and-stories/press-release/antimicrobial-resistance-environmental-pollution-among-biggest>. Acesso em 30 agosto de 2024.

OPAS. **Juntos combater resistência antimicrobianos**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/juntos-combater-resistencia-antimicrobianos>. Acesso em 28 agosto 2024.

OUROFINO Saúde Animal Ltda. **Bula do medicamento Doxifin Comprimidos 200 mg**. Disponível em: <https://www.ourofino.com/produtos/medicamentos/doxifin-tabs/16/>. Acesso em 17 de agosto de 2024.

POLLASTRI, M. **Overview on the Rule of Five**. Department of Chemical Biology, Northeastern University, Boston, Massachusetts, 49:9.12.1-9.12.8. 2010.

RAMACHANDERAN, R.; SCHAEFER, B. **Tetracycline antibiotics**. *ChemTexts*, v. 7, n. 3, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40828-021-00138-x>. Acesso em 17 de agosto de 2024.

REGITANO, J. B.; LEAL, Rafael, M. P. **Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira**. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcs/a/dDjDvwX4QkSpBJVdrv6WrkN/>. Acesso em 30 agosto 2024.

ROY, K.; KAR, S. **In silico models for ecotoxicity of pharmaceuticals**. *In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity*, p. 237-304, 2016.

SANT'ANNA, C. M. R. **Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997)**. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002.

SANT'ANNA, C. M. R. **Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução**. *Rev. Virtual Quim.*, Vol.1, No. 1, p. 49-57. 2009.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. **Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de Lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico**. *Quim. Nova* 2018, 41 (1), 110-115

SILVA, R. A., et al. (2019). **Resistência a antimicrobianos de enterobactérias isoladas de águas destinadas ao abastecimento público na região centro-oeste do estado de São Paulo**, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*, 10, Epub 08-Nov-2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-6223201900065>. Acesso em 17 de agosto de 2024.

VALE, V. R. **Resistência aos antimicrobianos na medicina veterinária**. 2021. Disponível em: <https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/>. Acesso em 17 de agosto de 2024.

VIEIRA, A. S.; OHAYON, S. A. **A regra dos cinco de Lipinski: uma abordagem didática para o desenvolvimento de novos fármacos**. *Rev. Virtual Quim*. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antimicrobial Resistance**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. 2023. Acesso em 17 de agosto de 2024.

YANG, H., et al. **admetSAR² 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties**. *Bioinformatics*, 2018. Disponível em: <http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar2/> > Acesso em 20 de agosto de 2024.