



ESTUDO FARMACOCINÉTICO *IN SILICO* HUMANO E AMBIENTAL PARA O ANTIBIÓTICO OXITETRACICLINA

Resumo: A oxitetraciclina é um dos antibióticos amplamente utilizados na pecuária, com ação antimicrobiana e anti-inflamatória. Antibióticos veterinários não são metabolizados pelo organismo animal por completo e parte dos resíduos é excretada pelas fezes e na urina dos animais, podendo ser encontrado também nos derivados alimentícios. Esses resíduos causam contaminação ambiental, quando utilizados como adubo, infiltram-se no solo e acumulam-se nos tecidos das plantas levando à contaminação dos alimentos durante a colheita e pode ser transportado para os corpos hídricos, representando riscos tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente. A partir dos resultados parciais obtidos, pode-se afirmar que o antibiótico não apresenta boa biodisponibilidade oral humana e os descritores ambientais determinados revelam que a oxitetraciclina possui elevada toxicidade em peixes e não sofre biodegradação ambiental, ou seja, a sua estrutura química permanece inalterada no meio ambiente.

Palavras-chave: Antibiótico. Oxitetraciclina. Contaminação ambiental. Farmacocinética *in silico* Humana. Toxicologia *in silico* Ambiental.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos foram encontrados compostos de origem antrópica que podem ameaçar o ecossistema. Estes compostos, são resíduos da atividade agropecuária, industriais, hospitalares, entre outros, e não estão incluídos em programas de monitoramento ambiental, tornando-se indispensáveis para estudos de toxicidade e efeitos à saúde humana (MONTAGNER, 2017). A grande utilização de antibióticos na pecuária de forma inadequada causa uma desenfreada taxa de resíduos nos produtos de origem animal (BRITT, 1999).

Esses resíduos resultam em contaminação ambiental, quando utilizados como adubo, infiltram-se no solo e acumulam-se nos tecidos das plantas levando à contaminação dos alimentos durante a colheita e pode ser transportado para corpos hídricos, representando riscos tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente. (BARRIOS, 2020). A oxitetraciclina é um dos antibióticos mais utilizados no controle de bactérias gram-positivas e gram-negativas, dentre as quais destaca-se a *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella pestis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (infecções respiratórias) e *Diplococcus pneumoniae*. Este fármaco antibacteriano inibe a síntese de proteínas, atuando como um agente antimicrobiano e também como fármaco anti-inflamatório (TORTORA, 2000).

2. METODOLOGIA

Neste estudo utilizou-se programas computacionais e bancos de dados de plataformas internacionais on-line, com objetivo de predizer descritores moleculares para o antibiótico oxitetraciclina, quanto à biodisponibilidade oral humana (farmacocinética *in silico*) e toxicologia *in silico* ambiental.

Inicialmente, a estrutura química do antibiótico oxitetraciclina foi desenhada bidimensionalmente (2D) e tridimensionalmente (3D), utilizando o programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021). Posteriormente, a sua estrutura química foi salva em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol). Finalmente, obteve-se o código SMILES do antibiótico e exportou-se para as plataformas internacionais de bancos de dados.

Por intermédio da Quimioinformática, inicialmente realizou-se o estudo farmacocinético *in silico* humano que consistiu na determinação dos descritores moleculares para o antibiótico oxitetraciclina com auxílio do banco de dados da Molinspiration Cheminformatics® (<https://www.molinspiration.com>) (GROB, 1986). Este banco de dados prediz descritores moleculares com intuito de avaliar a sua biodisponibilidade oral humana levando em consideração a Regra de Lipinski, também conhecida como Regra-dos-Cinco (Rule of Five).

Posteriormente, a predição toxicológica *in silico* ambiental da oxitetraciclina, foi também realizada com auxílio da plataforma internacional on-line chinesa admetSAR® (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>) (YANG, *et al.*, 2018).

3. ANÁLISE DOS DADOS

Levando em consideração a Regra de Lipinski, os parâmetros analisados foram: Peso Molecular (PM), o Log P = miLogP, Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio (SDLH), Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio (SALH) e Área Topológica Superficial Polar (TPSA). Tais parâmetros estão associados a 90% dos fármacos administrados por via oral que se encontram em nível de desenvolvimento clínico de fase II (LIPINSKI *et al.*, 2004).

A avaliação farmacocinética *in silico* humana com intuito de prever os descritores moleculares quanto ao perfil de biodisponibilidade oral humano do antibiótico oxitetraciclina. A tabela 1 indica os valores dos descritores moleculares obtidos com a utilização do banco de dados da Molinspiration Cheminformatics®.

Tabela 1: Avaliação do perfil de Biodisponibilidade Oral Humano.

milogP	TPSA	PM	SALH	SDLH	Violações	NLR	VM
-1,16	201,84	460,44	7	10	2	2	385,48

Fonte: Molinspiration Cheminformatics® versão 2021

A tabela 1 indica que o antibiótico oxitetraciclina viola dois descritores moleculares da Regra de Lipinski, visto que possui Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio (SDLH) superior a 5 e Área Superficial Topológica Polar superior a 140 Å². Portanto o antibiótico oxitetraciclina não apresenta perfil para boa biodisponibilidade oral humana.

No que se refere à regra de Lipinski, os descritores moleculares deve-se levar em consideração os seguintes critérios: Peso Molecular (PM), o qual não deverá exceder 500 Da (Dalton); o Log P = miLogP (logaritmo do coeficiente de partição), cujo valor limite é 5; Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio = SDLH e Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio = SALH, que não deverão ultrapassar respectivamente os valores 5 e 10 e a Área Topológica Superficial Polar (TPSA = Polar Surface Topological Area) que deverá ser menor do que 140 Å².

A tabela 2 revela que o antibiótico em estudo apresenta toxicidade em peixes e não sofre biodegradação ambiental, não apresenta toxicidade para abelhas e nem para crustáceos, ou seja, a sua estrutura química permanece intacta no meio ambiente. Isso implica que o antibiótico é fonte de contaminação da cadeia alimentar e conseqüentemente afeta o ser humano.

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

Biodegradação Ambiental		Teste em abelhas		Toxicidade em Crustáceos		Toxicidade em Peixes	
Q	P	Q	P	Q	P	Q	P
N	100,0%	N	88,96%	N	74%	S	93,80%

Fonte: admetSAR® versão 2.0.

Q: Qualitativo; P: Probabilidade

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O antibiótico oxitetraciclina foi escolhido como objeto desta pesquisa por ser um antibiótico veterinário no qual pouco se sabe a respeito de sua farmacocinética e toxicidade em humanos, sendo amplamente utilizado no tratamento de mastites, ou seja, é um antibiótico de extrema importância econômica. Neste estudo, utilizou-se metodologias *in silico* com intuito de predizer descritores moleculares para o antibiótico. A partir dos resultados parciais obtidos, é possível analisar que o antibiótico não apresenta boa biodisponibilidade oral humana e os descritores ambientais determinados revelam que a oxitetraciclina possui elevada toxicidade em peixes e não sofre biodegradação ambiental, ou seja, a sua estrutura química permanece inalterada no meio ambiente. Desta forma, o antibiótico é fonte de contaminação da cadeia alimentar e conseqüentemente afeta o ser humano.

5. REFERÊNCIAS

BARRIOS, R. E. et al. **Fate and transport of antibiotics and antibiotic resistance genes in runoff and soil as affected by the timing of swine manure slurry application.** Science of The Total Environment, v. 712, p. 136505, 10 Apr. 2020.

BRITT, J.S.; CARSON, M.C.; VON BREDOW, J.D.; CONDON, R.J. **Antibiotic residues in milk samples obtained from cows after treatment for papillomatous digital dermatitis.** J Am Vet Med Assoc. v.215, p.833- 836, 1999.

GROB, S. Molinspiration Cheminformatics: Cheminformatics on the Web, NOVARTIS: Bratislava University, Slovak Republic. disponível em: <<http://www.molinspiration.com/>>. 1986.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.** v. 46. Adv. Drug Del. Rew., 2004.

MONTAGNER, C. C., Vidal, C., & Acayaba, R. D. (2017). **Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios.** Revista Brasileira de Química, 40,1094-1110. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>. Consultado em: 21/05/2023.

TORTORA, G.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L.; CASALI, A.K. **Drogas antimicrobianas.** In: **Microbiologia.** 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000. p.531-552.

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