



ESTUDO FARMACOCINÉTICO *IN SILICO* E DA TOXICIDADE *IN SILICO* AMBIENTAL E HUMANA DO ANTIBIÓTICO VETERINÁRIO CEFQUINOMA

Débora Marco de Castro¹, Luiz Frederico Motta²

Resumo: A cefquinoma é um antibiótico de amplo espectro classificado como cefalosporina de quarta geração. Atualmente, a sua utilização é destinada ao tratamento de mastites clínicas bovinas em lactação. Tal patologia infecciosa ocasiona enormes impactos na saúde pública, pois representa a principal causa de resistência bacteriana, bem como patologias no ser humano em decorrência dos resíduos de antibióticos no meio ambiente e nos alimentos. Por intermédio das metodologias *in silico*, avaliou-se a toxicidade ambiental, a biodisponibilidade oral humana, predições farmacocinéticas e toxicológicas humana para o antibiótico. O estudo toxicológico *in silico* ambiental indicou que a cefquinoma apresenta elevada toxicidade para peixes e não sofre biodegradação ambiental. O toxicológico *in silico* humano, revelou que o mesmo não é mutagênico quanto ao teste de AMES, não apresenta carcinogenicidade e quanto à toxicidade oral aguda foi classificado na categoria III (toxicidade baixa). A análise farmacocinética *in silico*, revelou que a cefquinoma não apresenta biodisponibilidade oral, pois viola três descritores moleculares da Regra de Lipinski. Além de contaminar o ambiente aquático e os peixes, a estrutura química do antibiótico permanece intacta no meio ambiente por não sofrer biodegradação ambiental, contaminando a cadeia alimentar e o ser humano através da alimentação.

Palavras-chave: Antibiótico. Cefquinoma. Toxicologia *in silico* Ambiental. Toxicologia *in silico* Humana. Farmacocinética *in silico* Humana.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem passado por uma grande transformação, o que levou o setor a expandir de forma considerável sua produção. Foram diversos fatores que ocasionaram esse cenário positivo, tais como inovações e tendências tecnológicas, juntamente com uma maior demanda por fármacos, principalmente no âmbito dos antimicrobianos.

¹ Estudante do Curso Engenharia Química – IFNMG (Montes Claros): Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas.

² Doutor em Ciências com ênfase em Química Medicinal. Docente/Pesquisador – IFNMG (Montes Claros): Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas, E-mail: luiz.motta@ifnmg.edu.br

Nesse sentido, a classe das cefalosporinas possuem posição de destaque. As cefalosporinas constituem uma classe de antibióticos pertencentes ao grupo dos beta-lactâmicos e se destacam por suas características de amplo espectro de ação, baixa toxicidade, perfil farmacocinético favorável e facilidade na utilização (SOUZA, 2008).

2. METODOLOGIA

No presente trabalho utilizou-se programas computacionais e bancos de dados de plataformas internacionais on-line, com objetivo de predizer descritores moleculares para o antibiótico Cefquinoma, quanto à biodisponibilidade oral humana, farmacocinética e toxicologia humana e toxicologia ambiental.

Primeiramente, a estrutura química do antibiótico Cefquinoma foi desenhada bidimensionalmente (2D) e visualizada tridimensionalmente (3D) por meio do programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021). Em seguida, o estudo farmacocinético *in silico* humano, foi realizado com auxílio da plataforma on-line Molinspiration Cheminformatics® (<https://www.molinspiration.com>) (GROB, 1986) e da plataforma internacional on-line chinesa admetSAR® (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/>) (YANG, *et al.*, 2018). Posteriormente, a predição toxicológico *in silico* humana e ambiental da Cefquinoma, 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

Por intermédio da plataforma internacional de bancos de dados on-line Molinspiration Cheminformatics® (<https://www.molinspiration.com>) (GROB, 1986), foi possível determinar os descritores moleculares com intuito de analisar a biodisponibilidade oral do antibiótico em estudo (Cefquinoma). Os dados estão representados na Tabela 1.

A análise da tabela 1 revela que o antibiótico Cefquinoma viola a Regra de Lipinski, portanto não possui boa biodisponibilidade oral. De forma análoga, foi possível analisar os parâmetros farmacocinéticos *in silico* humano, para as variáveis Absorção Intestinal Humana (HIA), Permeabilidade pela Barreira Hematoencefálica

(BBB), Permeabilidade pelas células epiteliais Caco-2, Inibição da glicoproteína P e Distribuição celular do antibiótico no organismo humano, conforme resultados apresentados na tabela 2.

Tabela 1: Avaliação do perfil de Biodisponibilidade Oral.

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

Fonte: Molinspiration Cheminformatics®

A tabela 2 indica que o antibiótico apresenta baixa taxa de absorção intestinal (15%). Revelou também que a Cefquinoma não é permeável pela barreira hematoencefálica (95%). Avaliou-se também a propriedade molecular glicoproteína P por ser um descritor seletivo quanto a entrada de xenobióticos nos tecidos. A glicoproteína P (presente nas células epiteliais) possui função primordial na excreção e conseqüentemente reduz a biodisponibilidade absoluta do antibiótico. No que diz respeito à distribuição da Cefquinoma, a sua distribuição ocorre na mitocôndria, organela responsável pela respiração celular.

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

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

Fonte: admetSAR® versão2.0.

Q: Qualitativo; P: Probabilidade

O estudo toxicológico *in silico* humano foi realizado com objetivo de prever a toxicidade do antibiótico levando em consideração três testes primordiais: teste de mutagenicidade (teste de Ames - T: tóxico; NT: não tóxico), teste de carcinogenicidade (C: em carcinogênico; NC: não carcinogênico) e teste da toxicidade oral aguda em categorias (I, II, III e IV).

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

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

Fonte: admetSAR® versão 2.0

I: Qualitativo; P: Probabilidade; C: Categoria

A análise da tabela 3 revela que a Cefquinoma não apresenta toxicidade no que se refere ao teste de AMES. Além disso, também foi possível identificar que o composto não é carcinogênico e quanto à toxicidade oral aguda enquadra-se na categoria III (baixa toxicidade). Por fim, por meio da plataforma internacional chinesa admetSAR® (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>) (YANG, et al., 2018), foi possível analisar a toxicidade ambiental do antibiótico Cefquinoma, conforme apresentado na tabela 4. O estudo da toxicidade *in silico* ambiental é responsável por avaliar os efeitos tóxicos causados por poluentes no ecossistema. Além disso, no que tange ao desenvolvimento de novos fármacos, o mesmo é de suma importância, uma vez que é responsável pelo prognóstico do impacto no meio ambiente.

A análise da tabela 4 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, permanece com a sua estrutura química intacta no meio ambiente. Isso implica que o mesmo é fonte de contaminação na cadeia alimentar e conseqüentemente afeta o ser humano.

Tabela 4: 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	80,9%	N	54%	S	99,0%

Fonte: admetSAR® versão 2.0.

Q: Qualitativo; P: Probabilidade

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O antibiótico Cefquinoma foi escolhido como objeto de pesquisa por ser um antibiótico veterinário no qual pouco se sabe a respeito de sua farmacocinética e toxicidade em humanos. Além disso, o mesmo é amplamente utilizado para tratamento de mastite, o que é de extrema importância econômica. Neste estudo, utilizou-se metodologias *in silico* com intuito de prever descritores moleculares para o antibiótico Cefquinoma. A partir dos resultados parciais obtidos, foi possível analisar a biodisponibilidade oral humana, os parâmetros farmacocinéticos humanos e os descritores toxicológicos humanos e ambientais do antibiótico Cefquinoma.

5. REFERÊNCIAS

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

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

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

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.