ISSN: 2594-6153

Priorização de Nove Compostos Antimicrobianos com Base em Critérios de Persistência-Mobilidade-Toxicidade (PMT): Uma Aplicação à Cidade de Santos

Airton Zogaib Rodrigues, Vinicius Roveri

Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Santos-SP, Brasil

E-mail: arzogaib@gmail.com

Resumo: Este estudo visou priorizar nove antimicrobianos com base em persistência, mobilidade e toxicidade, utilizando modelos *in sílico* e no consumo no município de Santos em 2021, para prever seu comportamento ambiental e eficácia de remoção em estações de tratamento de efluentes. O Sulfametoxazol se destacou pela alta persistência e toxicidade, a azitromicina, embora menos persistente, apresentou alta mobilidade. Seguiram-se a Amoxicilina e Cefalexina, pois também demandam atenção pela sua priorização e alto consumo. A pesquisa restringiu-se aos dados de uma localidade e às estimativas geradas por modelos *in sílico*. O consumo elevado desses fármacos está diretamente ligado à sua presença ambiental, sugerindo a necessidade de melhorar a gestão de resíduos e tratamento do solo e da água.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Persistência; Mobilidade; Toxicidade; Priorização.

Prioritization of Nine Antimicrobial Compounds Based on Persistence-Mobility-Toxicity (PMT) Criteria: An Application to the City of Santos

Abstract: This study aimed to prioritize nine antimicrobials based on persistence, mobility, and toxicity, using in silico models and consumption data from the city of Santos in 2021, to predict their environmental behavior and removal efficiency in wastewater treatment plants. Sulfamethoxazole stood out for its high persistence and toxicity, while Azithromycin, though less persistent, exhibited high mobility. Amoxicillin and Cephalexin followed, requiring attention due to their prioritization and high consumption. The research was limited to data from a specific location and estimates generated by in silico models. The high consumption of these drugs is directly linked to their environmental presence, highlighting the need for improved waste management and soil and water treatment.

Keywords: Antimicrobials; Persistence; Mobility; Toxicity; Prioritization.

Introdução

Na atualidade, os antimicrobianos têm sido reconhecidos como uma classe emergente de poluentes ambientais, devido ao seu uso massivo em humanos e animais, aliado à sua persistência no meio ambiente, onde passam por ciclos complexos de

ISSN: 2594-6153

transformação e bioacumulação [1-3]. Neste contexto, uma análise conduzida por Santos et al. [1] em 134 artigos publicados entre 1997 e 2009 revelou que 15% dos medicamentos detectados no meio ambiente eram antimicrobianos. Além disso, o estudo de Kovalakova et. al. [4] analisou as concentrações de antibióticos em águas superficiais, subterrâneas e efluentes, constando uma significativa ameaça para os ecossistemas aquáticos.

Objetivos

Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi criar uma priorização dos antimicrobianos com base em critérios de persistência, mobilidade e toxicidade (abordagem PMT), utilizando modelos de predição *in sílico*.

Material e Métodos

Nove antimicrobianos foram selecionados considerando o consumo no ano de 2021, no município de Santos [5-7;8]. Com base no estudo anterior de Roveri e Guimarães [5], todos os compostos foram submetidos a previsões *in silico* por meio da ferramenta computacional de código aberto EPI suíte [9]. Para verificar os critérios de persistência, os valores da eficiência de remoção dos antimicrobianos em Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) foram estimados por meio do modelo "Remoção Total em STP (*Sewage Treatment Plant*)" [9]. Para verificar o potencial de mobilidade, o coeficiente de adsorção orgânica do solo (Log KOC) foi estimado pelo modelo KOCWIN [5]. Os dados de toxicidade crônica (Chv) foram obtidos a partir de parâmetros toxicológicos de longo prazo [9]. O modelo ECOSAR foi usado para determinar os valores de Chv dos compostos antimicrobianos [9]. A classificação final para PMT foi subsequentemente determinada pela adição das classificações atribuídas aos três critérios e em caso de mesma classificação, a priorização foi estabelecida pelo critério de maior mobilidade do antimicrobiano elencado. Para mais detalhes, consulte a Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de Persistência (P), Mobilidade (M) e Toxicidade (T).

Critério	Persistência (P)	Mobilidade (M)	Toxicidade (T)
	STP	Log Koc	ChV
1	≥80	<1 (muito móvel ++)	>100
2	≥60	≥1 ((muito móvel +)	≤100
3	≥40	≥2 (muito móvel)	≤10

ISSN: 2594-6153

4	≥20	≥3 (móvel)	≤1
5	<20	≥4.0 (imóvel)	≤0.1

Resultados

A Tabela 2 apresenta o consumo total de 225.806 caixas/frascos de antimicrobianos na cidade de Santos (2021). O consumo de antimicrobianos foi liderado pela Azitromicina, que representou 27,4% do total de unidades vendidas, seguida pela Amoxicilina com/sem Clavulanato (23,8%) e da Cefalexina (22%). O Ciprofloxacino e Levofloxacino, embora menos prescritos, ainda constituem uma parte significativa do mercado com 10,6% e 5,9% do total, respectivamente. Os demais compostos, como Sulfametoxazol, Metronidazol, Doxiciclina e Tetraciclina, tiveram consumos menores, refletindo uma demanda reduzida em comparação aos líderes de mercado. O Sulfametoxazol, com alta persistência e toxicidade e moderada mobilidade, é o composto mais prioritário e o que merece maior atenção. A Azitromicina, apesar de ter maior remoção nas ETEs, tem alta mobilidade e toxicidade, ocupando a 2° posição na priorização. A Amoxicilina e Cefalexina, apesar de terem alta persistência e moderada mobilidade e toxicidade, ainda demandam atenção devido à sua priorização e alto consumo. O Metronidazol, Doxiciclina e Tetraciclina requerem vigilância moderada, enquanto Levofloxacino e Ciprofloxacino, embora menos prioritários, ainda precisam de atenção, especialmente em áreas onde sua utilização é mais frequente.

Tabela 2. Priorização dos Antimicrobianos pelos Critérios de Persistência (P), Mobilidade (M) e Toxicidade (T).

Antimicrobiano	Consumo total (2021)	P		M		T				Classificação final	
						ChV					
		STP	Nível 1	Log Koc	Nível 2	Alga	Dafinia	Peixe	Nível 3	Soma dos 3 níveis	Ranking Final
Azitromicina	61.838	30,99	4	3,496	4	0,690	0,286	0,822	4	12	2°
Amoxicilina sem e com Clavulanato	53.794	1,88	5	2,035	3	24,702	13,678	5,510	3	11	3°
Cefalexina	49.623	1,86	5	2,018	3	153,329	50,640	9,531	3	11	3°
Ciprofloxacino	24.046	1,85	5	1,000	2	455,221	81,270	1.340,500	2	9	6°
Levofloxacino	13.442	1,85	5	1,086	2	674,878	114,427	1,338	3	10	5°
Sulfametoxazol	9.787	1,88	5	2,412	3	10,318	0,086	0.,39	5	13	1°
Metronidazol	9.061	1,85	5	1,149	2	0.869,	0,380	0,507	4	11	4°
Doxiciclina	3.300	1,85	5	1,693	2	0,814	0,614	2,280	4	11	4°
Tetraciclina	915	1.85	5	1,644	2	0,801	0,598	2,110	4	11	4°

ISSN: 2594-6153

Discussão

A análise apresentada revela importantes correlações com o que se encontra em Roveri e Guimarães [5] e Roveri et. al. [6]. O Sulfametoxazol, devido à sua alta persistência e toxicidade, é o composto de maior prioridade seguido da Azitromicina. A Amoxicilina, Cefalexina e Ciprofloxacino, também foram identificados como contaminantes predominantes em amostras de água da Região Metropolitana de São Paulo e as respectivas concentrações detectadas refletem a persistência ambiental desses compostos e o risco associado à resistência bacteriana, uma questão crítica de saúde pública enfatizada nestes estudos. Esses achados reforçam a ideia de que o alto consumo desses antimicrobianos está diretamente ligado à sua presença contínua no ecossistema aquático, sugerindo uma ineficiência nos sistemas de tratamento de água e esgotos [5,11,12]. A presença de Norfloxacino e Trimetoprim complementa essa análise, indicando que a contaminação ambiental não se limita aos compostos mais consumidos, mas também abrange outros antimicrobianos de alta mobilidade e persistência. A utilização de ferramentas de modelagem preditiva, como EP Suite, surge como um complemento valioso à priorização baseada em persistência, mobilidade e toxicidade adotada neste estudo, oferecendo uma abordagem robusta para prever o comportamento ambiental desses compostos e orientar a formulação de estratégias de mitigação. Essas conclusões, embasadas nas referências de Roveri et al. [5], e Reis et al. [12], ressaltam a urgência de intervenções eficazes para prevenir a disseminação de genes de resistência e proteger os recursos hídricos e a saúde pública.

Conclusões

O estudo de priorização de nove antimicrobianos com base em critérios PMT, utilizando modelos in *sílico*, revelou que o Sulfametoxazol é o composto mais prevalente, seguido pela Azitromicina, Amoxicilina e Cefalexina. Além disso, o alto consumo desses fármacos está diretamente vinculado à contaminação ambiental indicando a necessidade de aprimoramentos na gestão de resíduos e nos sistemas de tratamento do solo e da água.

Referências

1. Carvalho IT, Santos L. Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. Environ Int. 2016; 94:736-57.

ISSN: 2594-6153

2. World Health Organization (WHO). Report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/ . Acesso em 04/07/2024
3. Agência Nacional de Águas (ANA). Atlas esgotos: despoluição e bacias hidrográficas. Brasília: ANA; 2017.
4. Kovalakova P, Cizmas L, McDonald TJ, Marsalek B, Feng M, Sharma VK. Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. Chemosphere. 2020 Jul; 251:126351.
5. Roveri V, Guimarães LL. In silico prediction of persistent, mobile, and toxic pharmaceuticals (PMT): A case study in São Paulo Metropolitan Region, Brazil. Comput Toxicol. 2023; 25:100254.
6. Roveri V, Lopes Guimarães L, Correia AT. Prioritizing pharmaceutically active compounds (PhACs) based on occurrence-persistency-mobility-toxicity (OPMT) criteria: an application to the Brazilian scenario. SAR QSAR Environ Res. 2023;34(12):1023-39.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados [Internet]. Disponível em: https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZDkxZTFhN2ItODE4MC00ZGQxLThhYTktNDkwZmI4NTZjYjgzIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9&pageName=ReportSection4727081e4b30dc30a1b6 . Acesso em 04/07/2024
8. National Institutes of Health (NIH). PubChem database [Internet]. 2023. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/_.Acesso em 04/07/2024
9. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Ecological Structure-Activity Relationship Model (ECOSAR) Class Program [Internet]. MS-Windows Version 2.0. 2017. Disponível em: https://www.epa.gov/tsca732screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosarcpredictive-model. Acesso em 04/07/2024
10. Ebele AJ, Abou-Elwafa Abdallah M, Harrad S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. Emerg Contam. 2017;3(1):1-16.

ISSN: 2594-6153

11. Roveri V, Guimarães LL, Toma W, Correia AT. Occurrence and ecological risk assessment of pharmaceuticals and cocaine in a beach area of Guarujá, São Paulo State, Brazil, under the influence of urban surface runoff. Environ Sci Pollut Res Int. 2020.
12. Reis EO, Foureaux AFS, Rodrigues JS, Moreira VR, Lebron YAR, Santos LVS, Lange LC. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. Environ Pollut. 2019.