



ESTUDO *IN SILICO* SOBRE A TOXICIDADE PARA HUMANOS DE POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES COM IMPORTÂNCIA AMBIENTAL

Andressa L. Soares¹; Josivan S. Costa¹

¹ Universidade do Estado do Amapá (UEAP), Macapá, AP, Brasil.

soaresandressalopes647@gmail.com

Palavras-Chave: POPs, análises farmacocinéticas, Biocumulação.

Introdução

A poluição ambiental representa um dos principais desafios globais, uma vez que atividades humanas associadas ao crescimento urbano e industrial contribuem para a liberação de grandes quantidades de resíduos em diferentes compartimentos ambientais, como solo, água e atmosfera. Muitos países ainda apresentam dificuldades relacionadas ao gerenciamento adequado dos resíduos sólidos, sendo observados problemas como a contaminação das águas subterrâneas pela lixiviação de substâncias orgânicas e inorgânicas presentes nos resíduos, poluição atmosférica decorrente da emissão de partículas e gases, geração de odores provenientes da deposição inadequada de resíduos sólidos urbanos (RSU) e impactos nos ambientes marinhos por meio de possíveis processos de escoamento (SIDDIQUA; HAHLADAKIS; AL-ATTIYA, 2022).

Em relação aos recursos hídricos, aproximadamente 80% do esgoto gerado pelas atividades humanas é lançado em rios e oceanos sem tratamento adequado, contribuindo para o aumento da degradação ambiental, disseminação de doenças e impactos sobre organismos aquáticos (LIN; YANG; XU, 2022). Além disso, a poluição atmosférica está associada a diversos efeitos adversos à saúde humana, incluindo doenças cardiovasculares, alterações psicológicas, problemas dermatológicos e doenças oculares (DOMINSKI et al., 2021).

Entre os contaminantes ambientais de maior preocupação encontram-se os Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), uma classe de compostos caracterizados pela elevada estabilidade química, persistência no ambiente, capacidade de transporte a longas distâncias,



bioacumulação e potencial toxicidade para diferentes organismos, incluindo seres humanos (KRITHIGA et al., 2022). Esses contaminantes incluem principalmente compostos organoclorados, organobromados e organofluorados, os quais podem provocar efeitos tóxicos agudos e crônicos em diferentes níveis da cadeia alimentar. A bioacumulação ocorre devido ao aumento da concentração desses compostos nos organismos ao longo dos níveis tróficos, fazendo com que predadores localizados no topo da cadeia apresentem maiores concentrações e maior risco de efeitos adversos (YOGUE; LEONEL; COMBI, 2020).

Diante desse cenário, este trabalho propõe a aplicação de abordagens **in silico** associadas à físico-química e à biotecnologia para investigar o perfil de toxicidade dos POPs em humanos. Para isso, serão realizadas as seguintes etapas: (1) seleção dos principais POPs descritos na literatura; (2) avaliação dos critérios de Lipinski; (3) análise das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas preditas por ferramentas computacionais, visando compreender o comportamento desses compostos no organismo humano; e (4) interpretação dos parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADME/T).

A utilização dessas abordagens permite uma melhor compreensão das características químicas e toxicológicas dos POPs, contribuindo para a identificação de compostos com maior potencial de risco à saúde humana e ao ambiente. Dessa forma, este estudo apresenta relevância ambiental e biológica ao fornecer informações sobre o comportamento desses contaminantes, auxiliando em estratégias de monitoramento, avaliação de risco e medidas de prevenção relacionadas à exposição humana e à proteção dos ecossistemas.

Além disso, a pesquisa apresenta relação com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), especialmente aqueles voltados à promoção da saúde e bem-estar, garantia da qualidade da água e saneamento, incentivo ao consumo e produção responsáveis e conservação da vida aquática.

Material e Métodos

Esta pesquisa foi desenvolvida por meio de estudos *in silico* envolvendo 33 Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), oficialmente listados pela Convenção de Estocolmo. Inicialmente, foi realizada uma revisão da literatura científica, documentos técnicos e relatórios oficiais para a identificação e seleção dos compostos de interesse. Os POPs



selecionados foram organizados em diferentes categorias, incluindo pesticidas organoclorados, compostos industriais organoclorados, subprodutos organoclorados não intencionais, compostos organofluorados, compostos bromados, parafinas cloradas e outros POPs industriais.

As estruturas moleculares dos compostos foram submetidas à plataforma pkCSM para avaliação de propriedades moleculares, farmacocinéticas e toxicológicas. Inicialmente, aplicaram-se os critérios de Lipinski (Rule of Five RO5), considerando parâmetros como peso molecular, coeficiente de partição octanol/água (Log P), número de doadores e aceptadores de ligações de hidrogênio, com o objetivo de avaliar o comportamento metabólico potencial dos compostos.

Posteriormente, foram realizadas análises farmacocinéticas e toxicológicas para estimar parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade dos POPs em organismos humanos. Os resultados obtidos permitiram avaliar o potencial de interação biológica e os possíveis riscos associados à exposição a esses contaminantes.

Tabela 1: Classes e quantidades de pops encontrados na literatura.

CLASSES DE COMPOSTOS	Nº DE MOLÉCULAS
PESTICIDAS ORGANOCLORADOS	11
COMPOSTOS INDUSTRIAIS ORGANOCLORADOS	6
SUBPRODUTOS ORGANOCLORADOS NÃO INTENCIONAIS	2
ORGANOFLUORADOS	2
BROMADOS	8
PARAFINAS CLORADAS	2
OUTROS POPS INDUSTRIAIS (NÃO BROMADOS NEM CLORADOS, MAS PERSISTENTES)	2

Foi possível identificar 7 (sete) classes de POPs distintas, no total 33 poluentes identificados o que permite inferir que diferentes efeitos (graves) podem ocorrer na natureza. A mesma inferência pode ser feita para os efeitos em seres humanos.



Resultados e Discussão

As moléculas de Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) selecionadas foram submetidas à análise das propriedades físico-químicas por meio do webservidor pkCSM, considerando os parâmetros estabelecidos pela Regra dos Cinco de Lipinski (Rule of Five – RO5). Foram avaliados massa molecular (MW), coeficiente de partição octanol/água (LogP), número de ligações rotacionáveis (RotB), aceptores de ligação de hidrogênio (HBA), doadores de ligação de hidrogênio (HBD) e área de superfície polar (SA), parâmetros utilizados para caracterização estrutural de moléculas bioativas (LIPINSKI et al., 2001).

Foram analisados 33 POPs distribuídos em sete classes químicas: pesticidas organoclorados, compostos industriais organoclorados, subprodutos organoclorados não intencionais, compostos organofluorados, compostos bromados, parafinas cloradas e outros compostos industriais persistentes. Os limites considerados foram: $MW \leq 500$ g/mol, $\text{LogP} \leq 5$, $\text{RotB} \leq 10$, $\text{HBA} \leq 10$, $\text{HBD} \leq 5$ e $\text{SA} \leq 140$ Å². Quando uma molécula ultrapassa o limite estabelecido para determinado parâmetro, ocorre uma violação, indicando que aquela característica estrutural está fora da faixa definida pelo modelo. Dessa forma, quanto maior o número de violações, maior a diferença entre as propriedades físico-químicas da molécula e os critérios estabelecidos pela RO5 (LIPINSKI et al., 2001).

Dos 33 compostos avaliados, dez não apresentaram violações: Aldrin, Lindano, Hexaclorobutadieno, Pentaclorobenzeno, Pentaclorofenol, Naftalenos policlorados, PCDD, PCDF, PFHxS e Clorpirifós. Esses compostos apresentaram valores de massa molecular, lipofilicidade, flexibilidade molecular, capacidade de formação de ligações de hidrogênio e área superficial polar dentro dos limites estabelecidos.

Em contrapartida, algumas moléculas apresentaram múltiplas violações. O Mirex apresentou três violações devido à elevada massa molecular (545,55 g/mol), LogP de 6,223 e área de superfície polar de 184,634 Å². Entre os compostos bromados, DecaBDE, Pentabromodifenil éter, Hexabromodifenil éter, Heptabromodifenil éter, Hexabromobifenil, HBCDD e Dechlorane Plus também apresentaram três violações, principalmente associadas ao aumento



da massa molecular, LogP e área de superfície polar. As principais alterações observadas estiveram relacionadas ao aumento da lipofilicidade (LogP), tamanho molecular e superfície polar, características que influenciam as propriedades físico-químicas das moléculas (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015; MOTTA et al., 2023).

A presença de violações não indica menor importância química ou ambiental dos compostos, pois a RO5 foi desenvolvida inicialmente para avaliar características associadas a moléculas candidatas a fármacos. Assim, compostos que ultrapassam esses limites apresentam menor compatibilidade com esse perfil específico de propriedades, mas isso não significa ausência de relevância em estudos ambientais. Dessa forma, a exclusão das moléculas ocorreu exclusivamente pelo critério de seleção adotado nesta etapa da pesquisa, sendo escolhidos apenas os compostos que apresentaram conformidade com os parâmetros avaliados.

Portanto, os dez POPs selecionados para as análises posteriores foram: Aldrin, Lindano, Hexaclorobutadieno, Pentaclorobenzeno, Pentaclorofenol, Naftalenos policlorados, PCDD, PCDF, PFHxS e Clorpirifós.

ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E TOXICOLÓGICA

As propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos dez POPs selecionados foram avaliadas pelo webserver pkCSM, considerando parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. Os resultados demonstraram diferenças entre os compostos, indicando comportamentos distintos em relação às propriedades previstas.

Os valores de solubilidade em água variaram entre -5,280 e -2,808 log mol/L, indicando baixa solubilidade para os compostos avaliados. O Pentaclorobenzeno apresentou menor solubilidade, enquanto o PFHxS apresentou o maior valor. Esse comportamento está relacionado ao caráter hidrofóbico característico dos POPs, favorecendo sua interação com matrizes lipídicas (MACKAY; SHIU; MA, 2006).

Todos os compostos apresentaram elevada permeabilidade em células Caco-2, com valores entre 1,181 e 1,795 log Papp, além de absorção intestinal prevista superior a 80%. PCDD, PCDF, Clorpirifós e Lindano apresentaram os maiores valores de absorção intestinal. A



permeabilidade cutânea variou entre -1,097 e -2,735 log Kp, destacando o Pentaclorobenzeno com maior valor previsto.

A análise da glicoproteína P indicou que Aldrin, Hexaclorobutadieno, Naftaleno Policlorado e PCDF foram classificados como substratos desse transportador, enquanto nenhum composto apresentou inibição prevista da P-gp tipos I e II (BORST; SCHINKEL, 2013). Na distribuição, Aldrin, Naftaleno Policlorado e PCDF apresentaram maiores valores de VDss, indicando maior distribuição tecidual prevista, enquanto PFHxS e Clorpirifós apresentaram menor distribuição.

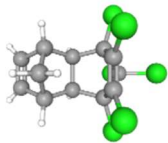
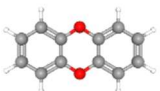
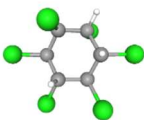
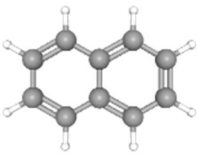
Em relação à permeabilidade cerebral, Aldrin, Lindano, Hexaclorobutadieno, Naftaleno Policlorado e PCDF apresentaram valores indicativos de maior capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. A análise metabólica demonstrou interação de alguns compostos com enzimas do citocromo P450, destacando PCDD e PCDF pela maior quantidade de interações previstas (ZANGER; SCHWAB, 2013). Quanto à excreção, PCDD apresentou menor depuração prevista, seguido por Aldrin e PCDF.

De maneira geral, os resultados indicaram que Aldrin, PCDD e PCDF apresentaram características farmacocinéticas de maior destaque entre os compostos avaliados, considerando a combinação entre distribuição, metabolismo e eliminação prevista. Esses resultados contribuem para a compreensão do comportamento desses contaminantes em sistemas biológicos e reforçam a importância de estudos computacionais na avaliação de POPs (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

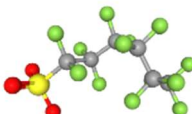
Tabela 2. Priorização dos Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) selecionados de acordo com os principais indicadores toxicológicos previstos pelas análises in silico.

Prioridade	Estrutura	Composto	Principal característica toxicológica
------------	-----------	----------	---------------------------------------



Prioridade	Estrutura	Composto	Principal característica toxicológica
1		Aldrin	Maior conjunto de indicadores de toxicidade, hepatotoxicidade e cardiotoxicidade
2		PCDD	Maior absorção, menor eliminação e alta persistência
3		PCDF	Forte interação metabólica e bioacumulação
4		Lindano	Potencial neurotoxicidade
5		Naftaleno policlorado	Distribuição tecidual e toxicidade aguda



Prioridade	Estrutura	Composto	Principal característica toxicológica
6		PFHxS	Persistência e hepatotoxicidade

Conclusões

Os resultados obtidos permitiram atingir o objetivo proposto de avaliar, por meio de ferramentas computacionais, as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas de diferentes Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs). A análise dos critérios de Lipinski demonstrou que parte dos compostos apresenta características físico-químicas associadas à elevada lipofilicidade, por estar dentro dos critérios metodológicos.

As predições farmacocinéticas indicaram que alguns POPs possuem elevada absorção intestinal, ampla distribuição tecidual e baixa taxa de eliminação, fatores que podem favorecer sua permanência prolongada nos organismos. Entre os compostos avaliados, o Aldrin destacou-se por apresentar parâmetros associados a maior potencial toxicológico, incluindo menor dose máxima tolerada em humanos, menor valor de LOAEL, potencial hepatotóxico e resultado positivo para inibição do canal hERG II. Por sua vez, as dioxinas (PCDD) e os dibenzofuranos policlorados (PCDF) apresentaram características relacionadas à elevada persistência biológica, potencial de bioacumulação e interação com sistemas metabólicos.

De modo geral, os resultados obtidos estão em concordância com informações descritas na literatura para os POPs, reforçando a importância desses contaminantes como alvo de monitoramento ambiental e de estudos toxicológicos. Além disso, o emprego de abordagens *in silico* mostrou-se uma estratégia eficiente para a triagem preliminar de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas, contribuindo para a compreensão dos possíveis riscos associados à exposição a essas substâncias. Dessa forma, o estudo fornece informações



relevantes para futuras pesquisas voltadas à avaliação dos impactos ambientais e à proteção da saúde humana.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade do Estado do Amapá (UEAP), pela concessão da bolsa PROBICT, e ao meu orientador, Dr. Josivan, pelo apoio, orientação e contribuição para a realização desta pesquisa.

Referências

SIDDIQUA, A.; HAHLADAKIS, J. N.; AL-ATTIYA, W. A. K. An overview of the environmental pollution and health effects associated with waste landfilling and open dumping. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, n. 39, p. 58514-58536, 2022.

LIN, L.; YANG, H.; XU, X. Effects of water pollution on human health and disease heterogeneity: a review. **Frontiers in environmental science**, v. 10, p. 880246, 2022.

DOMINSKI, *et al.* Effects of air pollution on health: A mapping review of systematic reviews and meta-analyses. **Environmental research**, v. 201, p. 111487, 2021.

KRITHIGA, T. *et al.* Persistent organic pollutants in water resources: Fate, occurrence, characterization and risk analysis. **Science of The Total Environment**, v. 831, p. 154808, 2022.

YOGUE, T. G.; LEONEL, J.; COMBI, T. Contaminantes orgânicos em ambientes aquáticos. **Poluentes orgânicos persistentes**. In: Cavalcante, R. M. (Org.). Contaminantes Orgânicos em Ambientes Aquáticos. Fortaleza: Imprensa Universitária UFC, pp. 87-138, 2020.



CONVENTION ON PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (Stockholm, 2001). All POPs listed in the Stockholm Convention. Disponível em: <https://www.pops.int/TheConvention/ThePOPs/AllPOPs/tabid/2509/Default.aspx>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Dioxins and their effects on human health*. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: [World Health Organization – Dioxins and their effects on human health](#). Acesso em: 17 jun. 2026.

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. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 1997.

PIRES, Douglas E. V.; BLUNDELL, Tom L.; ASCHER, David B. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015.

MOTTA, Luiz Frederico; CORREA, Gabriel Veloso; CEZÁRIO, Stephanie Priscila de Sousa. Análise farmacocinética e toxicológica in silico para derivados de flavonas. In: *Open Science*

R MACKAY, Donald; SHIU, Wan Ying; MA, Kuo-Ching. *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2006.

research X. [S.l.]: Editora Científica Digital, 2023. p. 175–191. DOI: 10.37885/230211898.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, Amsterdam, v. 138, n. 1, p. 103-141, 2013. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>. Acesso em: 26 fev. 2026



Borst, P.; Schinkel, A. H. P-glycoprotein ABCB1: a major player in drug handling by mammals. *Journal of Clinical Investigation*, v. 123, n. 10, p. 4131–4133, 2013. DOI: 10.1172/JCI70430