

PREDIÇÃO DE TOXICIDADE DOS ESTABILIZANTES USUAIS EM PROPELENTES À BASE DE NITROCELULOSE E DE SEUS PRINCIPAIS PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO**Rodrigo L. B. Rodrigues^a, Jakler Nichele^a, Tanos C. C. França^{a,b,*} e Letivan G. Mendonça Filho^{a,#}**^aSeção de Engenharia Química, Instituto Militar de Engenharia, 22290-270 Rio de Janeiro – RJ, Brasil^bFaculty of Informatics and Management, Center for Basic and Applied Research, University of Hradec Králové, Rokitanskeho, 62, 50003 Hradec Kralove, Czech Republic

Recebido em 27/02/2018; aceito em 13/06/2018; publicado na web em 23/07/2018

PREDICTION OF TOXICITY OF THE USUAL STABILIZERS IN NITROCELLULOSE BASED PROPELLANTS AND THEIR MAIN DEGRADATION PRODUCTS. This work aims to establish a hierarchy of risks of the stabilizers used in nitrocellulose-based propellants concerning to toxicity, carcinogenicity and mutagenicity. Four stabilizers – diphenylamine, ethyl centralite, akardite-II and 2-nitrodiphenylamine – and their products of degradation were investigated. The prediction of the toxicity was based on the analysis of their structures with the software Lazar, using the OpenTox framework. Our results provide a quantitative reference of the risks involved in the manufacturing and disposal of propellants due to the use of such stabilizers.

Keywords: propellants; Lazar software; toxicity; carcinogenicity; mutagenicity.

INTRODUÇÃO

Propelentes são substâncias químicas puras ou misturas utilizadas com a finalidade de mover objetos. Podem ser gases, líquidos ou sólidos e sua ação pode ou não envolver uma reação química. Exemplos de propelentes são o hidrogênio, o hélio, a gasolina, combustíveis de foguetes e as pólvoras utilizadas em munições. Estas últimas geralmente contêm a nitrocelulose (NC) como principal componente de suas formulações, cuja instabilidade demanda a utilização de estabilizantes.¹

Os estabilizantes são substâncias utilizadas nas formulações de propelentes com a finalidade de retardar o processo de degradação natural da NC, prolongando o tempo de vida dos propelentes à base de NC, quando em condições adequadas de armazenamento.¹ No processo de interação química entre os estabilizantes e os vapores nitrosos oriundos da degradação da NC, é gerada uma grande variedade de compostos nitrosados, dentre os quais se destacam as N-nitroso-aminas e as N-nitroso-amidas. Tais substâncias tóxicas são as principais responsáveis pelos riscos à saúde dos profissionais que manipulam pólvoras e propelentes, assim como, pela contaminação do ambiente. Há relatos na literatura sobre o risco desses compostos serem carcinogênicos, mutagênicos e prejudiciais à reprodução (abreviados aqui como CMR).¹⁻⁵

Os estabilizantes utilizados comercialmente hoje em dia na composição de propelentes a base de NC são todos análogos da ureia e de aminas secundárias, sendo a difenilamina (DPA), a etil centralite (EC), a akardite II (AK-II) e a 2-nitrodifenilamina (2-NDPA) os mais comuns. Alternativas menos tóxicas a esses compostos, já foram apontadas na literatura, como os ésteres e éteres aromáticos propostos por Krumlinde⁶ ou os estabilizantes à base de óleo epoxidado, conhecidos como Lankroflex E2307 (óleo de soja epoxidado), Lankroflex L (óleo de linhaça epoxidado), e Lankroflex ED6 (uma mistura epoxidada de ácidos graxos C₁₄-C₂₂ e 2-etil-hexil ésteres).^{1,7} Recentemente, surgiram também possibilidades de substituição dos estabilizantes por compostos naturais, chamados de “*green stabilizers*”, sendo a α -ionona apontada como o “*green stabilizer*” mais promissor

dentre outros compostos de origem natural como a Vitamina E e a Curcumina.⁸ Embora algumas das alternativas acima tenham se mostrado promissoras, ainda não há registros de um estabilizante comercial que não seja um análogo da ureia e de aminas secundárias.

Revisão bibliográfica e estado da arte

As N-nitroso-aminas e as N-nitroso-amidas oriundas da interação entre os estabilizantes comerciais e os vapores nitrosos gerados na degradação da NC, estão associadas ao aparecimento de carcinomas em diversos órgãos, variando o órgão afetado com o composto administrado. Identificou-se, por exemplo, a ocorrência de tumores de fígado em ratos pela ação da N-nitroso-dimetilamina (DMN). Já a N-nitroso-metil-ureia, foi capaz de provocar lesões hemorrágicas seguidas de carcinomas no estômago, intestino e pâncreas de cobaias.^{9,10}

A Figura 1 ilustra o processo de decomposição de N-nitroso-aminas primárias formadas na degradação da NC. Iniciando por mecanismos do tipo S_N1 ou S_N2, as espécies resultantes sofrem rearranjo para diazo-hidróxidos. Em seguida, sofrem eliminação de água, gerando cátions diazônio R-N₂⁺, que após perderem o N₂, geram carbocátions (R⁺). Estes últimos, por serem eletrófilos, são capazes de alquilar nucleófilos do DNA (nas posições N⁷ e O⁶ da guanina e N¹ da adenina) ou formar diazoalcanos, catalisando alterações de sítios específicos da dupla hélice do DNA, que podem provocar mutações.^{11,12}

As alquil-aminas secundárias ou as aminas aromáticas secundárias, como a difenilamina (DPA), geram N-nitroso-aminas com potencial de serem CMR¹⁴ (vide Figuras 1S e 2S do material suplementar). Todavia estas não se decompõem espontaneamente como as N-nitroso-aminas derivadas de aminas primárias. A reação cessa com a formação de N-nitroso-amina (Figura 2), porque estas substâncias são bases muito fracas e insolúveis em ácidos diluídos.

As alquil-aminas terciárias não apresentam hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Possivelmente, o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de carbono adjacente ao nitrogênio é eliminado para formação de produtos complexos.¹³ Já as aril-aminas terciárias sofrem a nitroação do anel aromático via uma reação de substituição eletrofílica, conforme ilustrado na Figura 3.

As N-alquil-nitrosaminas possuem um mecanismo mutagênico comum, iniciado por uma ativação metabólica pelas enzimas do

*e-mail: tanosfranca@gmail.com

#e-mail alternativo: letivan.br@gmail.com

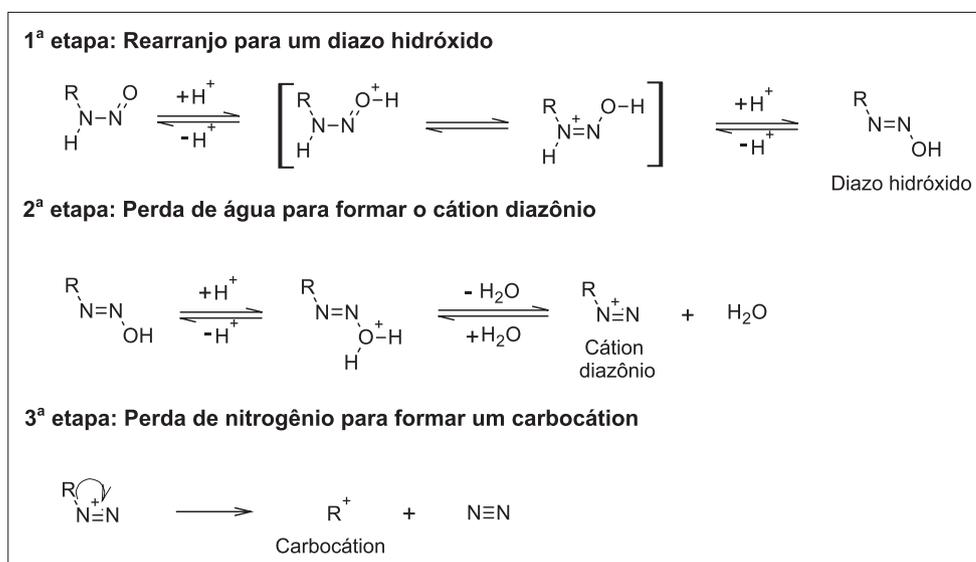


Figura 1. Mecanismo de decomposição das N-nitroso-aminas¹³ (R=radical alquil ou aril)

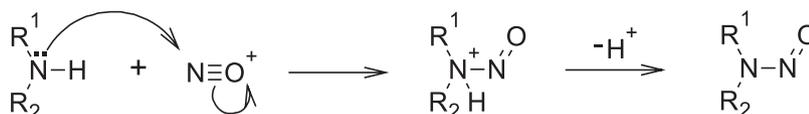


Figura 2. Mecanismo da nitrosação de aminas secundárias¹³ (R₁ e R₂ = radical alquil ou aril)

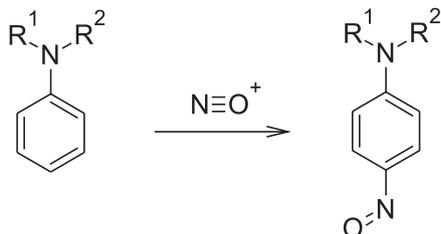


Figura 3. Nitrosação de amina terciária aromática¹³

citocromo P450, que tornam esses compostos mais polares e hidrossolúveis, através da hidroxilação do carbono adjacente ao grupo N-nitroso (Figura 4). As únicas N-nitroso aminas que não passam por essa rota metabólica são aquelas que não possuem hidrogênio em carbono α , tais como a N-nitroso-metil-tercetilamina, a N-nitroso-etil-tercetilamina e a N-nitroso-dibenzilamina. Possivelmente, por essa razão, elas não são carcinogênicas.¹¹

As N-nitroso-amidas, que são os produtos da degradação da EC e da AK-II (vide Figuras S3 e S4 do material suplementar), se

hidrolisam de maneira similar ao que ocorre na decomposição das N-nitroso-hidroxiaminas (Figura 4) e nessa decomposição também são formados diazo-alcanos capazes de interagir com o DNA (Figura 5).

Os danos provocados nas bases de DNA pelas N-nitroso-aminas e N-nitroso-amidas podem levar a lesões citotóxicas e mutagênicas.¹² As lesões citotóxicas bloqueiam a replicação levando à morte celular, enquanto as lesões mutagênicas provocam erros de codificação e causam mutações no DNA, que são consideradas como um mecanismo importante de carcinogênese.

Comparando as estruturas e atividades cancerígenas conhecidas de vários compostos N-nitrosados, pode-se afirmar que as N-nitroso dialquil aminas produzem tumores em órgãos distantes de sua introdução, onde provavelmente existe a capacidade de hidroxilar o carbono do composto nitrosado. Já as N-nitroso amidas apenas induzem a formação de tumores no local do seu contato, provavelmente, devido à menor solubilidade em meio aquoso, o que faz com que estes compostos não sejam transportados para longe do local de sua aplicação. Consequentemente, os diazoalcanos responsáveis pelo câncer serão

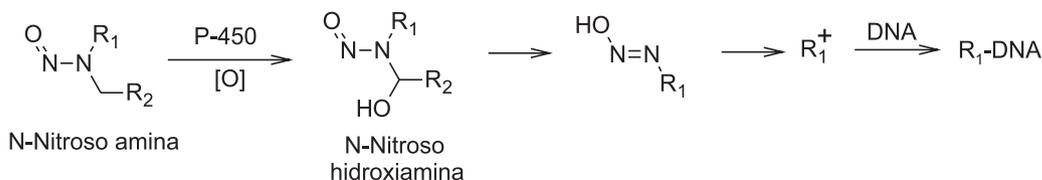


Figura 4. Metabolização de N-nitroso-aminas¹⁵

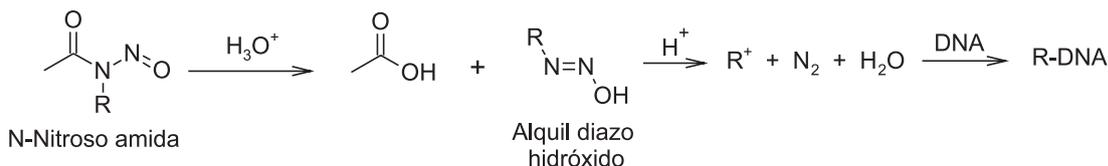


Figura 5. Hidrólise das N-nitroso-amidas¹¹

produzidos no local do contato com a pele. Isso acontece também no caso de estabilizantes da família da ureia, como a AK-II e a EC.¹¹

O desenvolvimento da mutagenicidade em bactérias foi investigado a partir de cinco N-nitrosaminas¹⁵ – N-nitroso-dimetilamina (NDMA), N-nitroso-dietilamina (NDEA), N-nitroso-di-n-propilamina (NDPrA), N-nitrosopirrolidina (NPYR) e N-nitroso-difenilamina (NNDPA) – durante processos oxidativos envolvendo fotólise UV, ozônio e radicais OH. Durante a fotólise UV, a mutagenicidade foi detectada apenas no caso da NNDPA. Os produtos de oxidação de NDMA, NDEA e NDPrA não apresentaram mutagenicidade significativa nas cepas utilizadas. Em contrapartida, as oxidações de NNDPA e NPYR por radicais hidroxílicos indicaram a formação de espécies mutagênicas. Dessa maneira, a associação entre a contaminação causada pela manipulação direta da DPA e a exposição ao sol aumenta os riscos de ocorrência de cânceres de pele.¹²

A literatura registra também que o potencial cancerígeno depende das cadeias laterais e aumenta da seguinte forma para as N-nitrosoaminas: N, N-diaril-N-NO < N-aril-N-NO < N,N-dialquil-N-NO.¹⁶ Portanto, as N-nitroso-alkil-anilinas, produzidas a partir da EC, seriam mais tóxicas que as N-nitroso-DPAs, derivadas da DPA ou da 2-NDPA.

De forma geral, o uso dos estabilizantes EC, AK-II, DPA e 2-NDPA em quase todas as composições de propelentes em todo o mundo faz com que esses materiais sejam considerados tóxicos, muito tóxicos, cancerígenos ou mutagênicos. No entanto, para uma informação mais precisa e quantitativa a respeito dos riscos associados a cada um deles, é necessário avaliar seus potenciais CMR, bem como os de seus produtos de degradação. A investigação conduzida no presente trabalho é inédita na literatura e permite estabelecer uma hierarquia de riscos desses estabilizantes. Com essa informação, equipes de segurança do trabalho e de avaliação de risco ambiental podem ter dados mais confiáveis referentes à fabricação, à manipulação e às operações de descarte de propelentes.

PARTE EXPERIMENTAL

Os principais produtos de degradação dos quatro estabilizantes investigados no presente trabalho – DPA, EC, AK-II, 2-NDPA – e que são os mais utilizados em propelentes à base de NC, estão listados na Tabela 1. A partir das estruturas destes compostos é possível prever seus riscos toxicológicos utilizando o *software* Lazar (*Lazy Structure–activity Relationships*) disponível em <https://lazar.in-silico.de/predict>.^{17,18} Este *software* gera previsões para uma variedade de propriedades tóxicas com base em compostos reportados com estruturas semelhantes, sendo estruturado na *OpenTox*,¹⁹ a principal

Tabela 1. Principais produtos de degradação dos estabilizantes de propelentes

Estabilizante	Principais produtos de degradação*	Referências
DPA	N-nitroso-difenilamina (NNDPA) 2-NDPA 2-nitro-difenilamina (4-NDPA)	16,20
2-NDPA	2-N-nitroso-difenilamina (2-NNDPA) 2,4-dinitro-difenilamina (2,4'-DNDPA)	21,22
EC	N-nitroso-etilnilina (NNEA) 4-nitro-N-nitroso-etilnilina (4-NNNEA) 4-nitro-etil-centralite (4-NEC) 4,4'-dinitro-etil-centralite (4,4'-DNEC)	23
AK-II	N-nitroso-akardite-II (NNAK-II) 2-nitro-akardite-II (2-NAK-II) 4-nitro-akardite-II (4-NAK-II) N-nitroso-2-nitro-akardite-II (2-NNNAK-II)	24

*As estruturas dos produtos de degradação são apresentadas nas Figuras 1S a 4S do material suplementar.

plataforma global aberta para toxicologia preditiva, disponível em <http://www.opentox.net>. O usuário tem a opção de desenhar ou inserir a representação química com os caracteres Smiles (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), que será a entrada de dados para a predição no Lazar.^{17,18}

O *software* Lazar^{17,18} fornece seus resultados com base nas opções de escolha do usuário, que seriam os valores preditivos da toxicidade aguda para o peixe *Fathead Minnow*²⁵ e para o crustáceo planctônico *Daphnia Magna*,²⁶ que são organismos bioindicadores, bem como a estimativa de permeabilidade à barreira hematoencefálica²⁷ (BHE) e os valores de toxicidade frente à bactéria *Salmonella Typhimurium*.²⁸ Além disso, o Lazar^{17,18} também apresenta nos resultados da predição, os compostos similares utilizados como referência de suas aproximações, sendo confiável se a estrutura investigada estiver dentro do domínio de aplicabilidade do *OpenTox*.^{17,18}

Os cálculos associados à toxicidade correspondem às probabilidades de ocorrência do risco toxicológico, sendo positivos para penetração na BHE, carcinogenicidade e mutagenicidade ou negativos para não penetração na BHE, não carcinogenicidade e não mutagenicidade. Ao invés de se trabalhar com nível de confiança, os resultados podem ser interpretados como probabilidades reais variando de 0 a 1. Uma previsão confiável tem uma alta probabilidade para a classe prevista e uma baixa probabilidade para a outra. As previsões não confiáveis, ou seja, não conclusivas possuem valores semelhantes para ambas às classes e são causadas por muitas atividades contraditórias de compostos similares. As similaridades são calculadas a partir do método de Tanimoto-Jaccard.^{29,30}

O Lazar^{17,18} faz previsões de toxicologia baseadas em algoritmos estatísticos através da análise de fragmentos estruturais em um conjunto de moléculas com estruturas similares, capturando apenas os fragmentos relevantes para o *end point* ou limite tóxico sob investigação.³¹ Um estudo comparativo com outros aplicativos computacionais revelou que o Lazar apresentou as piores estatísticas entre os modelos para carcinogenicidade em hamsters, entretanto, foi o mais preciso para a predição da mutagenicidade.³²

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Validação da metodologia

Para validar a metodologia utilizada foi feita uma pesquisa na literatura de alguns resultados já reportados e, no caso de valores numéricos, como a DL₅₀, os resultados pesquisados foram comparados com os fornecidos pelo Lazar^{17,18} (Tabela 2). Os resultados qualitativos, como a carcinogenicidade e a mutagenicidade, também foram comparados com os resultados pesquisados na literatura. Todos os compostos analisados nesta validação tem boa penetração na BHE porque são lipossolúveis.³³ A DL₅₀ não foi incluída na Tabela 2 porque os resultados na literatura também serão valores estimados com outros modelos preditivos. Pode-se afirmar que a Tabela 2 mostra uma congruência da maioria dos dados preditos com a literatura, especialmente, para a predição da mutagenicidade e carcinogenicidade.

Ainda sobre a validação de resultados foi reportada uma pesquisa envolvendo previsões de mutagenicidade com os dados de 3.895 estruturas e seus resultados foram confirmados com a utilização deste aplicativo computacional. Com base nesse trabalho a mutagenicidade com a *Salmonella* poderia ser prevista com precisão de 85% para compostos no domínio do banco de dados das substâncias com potencial carcinogênico. A precisão para outras carcinogenicidades variaram entre 78 e 95% para estruturas dentro do domínio de aplicabilidade.¹⁷ Em outro reporte similar foram utilizados 1.544 compostos químicos potencialmente carcinogênicos a ratos e o aplicativo computacional atingiu 78% de especificidade.³⁴

Em outro exemplo, o uso deste aplicativo computacional foi bem sucedido em três casos ligados a produtos químicos relacionados à reciclagem em um aterro industrial da Itália. O primeiro caso é uma avaliação de ensaios *in vitro* para a investigação da toxicidade de um lixiviado. O segundo exemplo analisa qualitativamente o potencial carcinogênico de alguns compostos perfluorados, usando modelos *QSAR* e células *in vitro*. Finalmente, uma avaliação *QSAR* de diferentes produtos químicos foi demonstrada, a fim de se validar como modelos *in silico* seriam utilizados, como ferramenta, para preencher as lacunas existentes na literatura, sobre o perfil toxicológico dos compostos investigados.³⁵

Em síntese, a falta de dados de algumas substâncias deste trabalho evidencia a escassez de material publicado sobre o assunto e fortalece a necessidade de mais estudos sobre a toxicidade de materiais energéticos para se preencher esta lacuna na literatura científica, com também, o uso de aplicativos computacionais de predição toxicológica. Foram encontradas algumas referências que já utilizam dados de toxicologia preditiva.^{36,37}

Análise de toxicidade dos estabilizantes

Os resultados da análise de toxicidade dos estabilizantes DPA, EC, AK-II e 2-NDPA, através do Lazar,^{17,18} são apresentados na Tabela 3 expressos na forma de probabilidades de ocorrência do risco e de dados adicionais, como, por exemplo, a dose letal para ratos e camundongos. Os dados apresentados permitem inferir que todos os estabilizantes tendem a ter uma boa penetração na BHE, o que implica em uma boa difusão pelo corpo humano. A DPA é, provavelmente, o estabilizante mais tóxico seguido da 2-NDPA, que é um de seus

derivados. Ambos apresentaram potencial mutagênico. Entre a EC e a AK-II, pode-se inferir que, possivelmente, não são carcinogênicos nem mutagênicos.

A Tabela 4 apresenta as moléculas utilizadas pelo Lazar^{17,18} para determinar os valores de probabilidade propostos na Tabela 3, de acordo com as atividades tóxicas conhecidas, indicando a sua similaridade com a estrutura do estabilizante investigado. Adicionalmente, a Tabela 5 apresenta os resultados similares para os principais produtos de degradação de cada estabilizante investigado.

A análise da Tabela 5 mostra que os produtos derivados da degradação da DPA apresentaram potencial de serem tóxicos e mutagênicos, podendo ser hierarquizados quanto à mutagenicidade na seguinte ordem: 4-NDPA > 2-NDPA > NNDPA e quanto à toxicidade na seguinte ordem: NNDPA > 4-NDPA > 2-NDPA, todos com boa penetração na BHE. Já os produtos derivados da degradação da 2-NDPA apresentaram grande potencial mutagênico na seguinte ordem: 2,4'-DNDPA > 4-amino-bifenil > 2-NNDPA, e alta toxicidade na ordem inversa.

Os produtos derivados da degradação da EC apresentaram os melhores resultados para penetração na BHE em comparação com os demais estabilizantes. O potencial mutagênico desses produtos foi hierarquizado na seguinte ordem: 4-NNEA ~ 4-NEC > 4,4'-DNEC ~ 2,4'-DNEC ~ 2,4-DNEC > NEA. Foram também previstas as altíssimas toxicidades da 4-NNNEA e da 4-NEA respectivamente.

Os produtos derivados da degradação da AK-II e da NNAK-II apresentaram potencial carcinogênico e alta toxicidade quando comparados aos demais produtos desta família. O potencial mutagênico observado para esses compostos segue a seguinte ordem: 4-NAK-II > 2-NAK-II > 2-NNAK-II > NNAK-II.

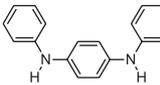
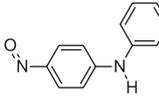
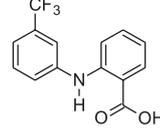
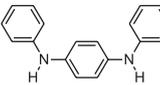
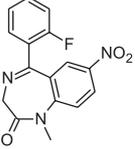
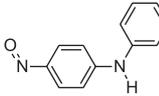
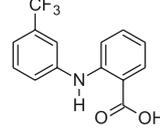
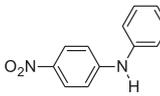
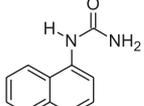
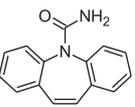
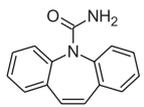
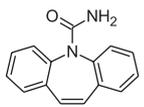
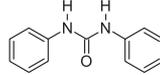
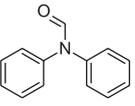
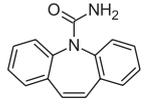
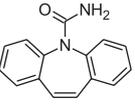
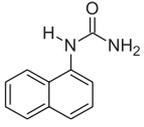
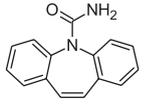
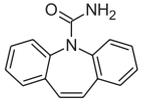
Tabela 2. Validação da metodologia utilizada

Composto		Toxicidade aguda (Fathead Minnow em mg L ⁻¹)	Toxicidade aguda (Daphnia Magna em mg L ⁻¹)	Penetração BHE	Carcinogenicidade (camundongos)	DL ₅₀ Camundongos (mg/kg/dia)	Carcinogenicidade (Ratos)	DL ₅₀ Ratos (mg/kg/dia)	Mutagenicidade (Salmonella typhimurium)
Benzeno	Lazar	7,560	5,86	Penetra	Não C	0,0627	C	0,037	M
	Literatura	15,100 ³⁸	2,00 ³⁹	Penetra	C ⁴⁰	2,195 ⁴¹	C ⁴⁰	0,0137 ⁴¹	M ⁴²
Naftaleno	Lazar	3,35	0,39	Penetra	Não C	0,002	C	0,0105	M
	Literatura	7,900 ³⁸	8,6 ⁴³	Penetra	Não C ⁴⁴	5,100 ⁴¹	C ⁴⁵	2,600 ⁴¹	M ⁴⁶
Tolueno	Lazar	9,13	91,7	Penetra	Não C	0,109	Não C	3,06	M
	Literatura	9,39 ⁴⁷	310 ⁴³	Penetra	Não C ⁴⁰	2,15 ⁴⁸	Não C ⁴⁰	5,50 ⁴⁸	M ⁴⁹
Fenol	Lazar	3,91	9,58	Penetra	Não C	0,326	C	0,137	Não M
	Literatura	12 ⁴³	12 ⁴³	Penetra	Não C ⁵⁰	0,340 ⁵¹	Não C ⁵⁰	0,300 ⁴¹	Não M ⁴⁶

Tabela 3. Predição da periculosidade dos estabilizantes clássicos pelo Lazar^{17,18}

Estabilizante	Toxicidade aguda (Fathead Minnow em mg L ⁻¹)	Toxicidade aguda (Daphnia Magna em mg L ⁻¹)	Penetração BHE	Carcinogenicidade (múltiplos roedores)	Carcinogenicidade (camundongos)	DL ₅₀ Camundongos (mg kg ⁻¹)	Carcinogenicidade (Ratos)	DL ₅₀ Ratos (mg kg ⁻¹)	Dose diária máxima a humanos (mg kg ⁻¹)	Mutagenicidade (Salmonella typhimurium)
DPA	80,8	6,45	+ : 0,222 - : 0,0284	+ : 0,517 - : 0,483	+ : 0,449 - : 0,551	0,195	+ : 0,561 - : 0,439	0,0635	6,25	+ : 0,66 - : 0,34
2-NDPA	23,0	8,25	+ : 0,165 - : 0,0204	+ : 0,263 - : 0,237	+ : 0,234 - : 0,266	0,311	+ : 0,254 - : 0,246	0,207	--	+ : 0,577 - : 0,123
EC	--	71,8	+ : 0,2 - : 0,0	+ : 0,0951 - : 0,0715	+ : 0,0737 - : 0,0929	--	+ : 0,0825 - : 0,0842	--	--	+ : 0,134 - : 0,139
AK-II	--	--	+ : 0,286 - : 0,0	+ : 0,101 - : 0,0986	+ : 0,085 - : 0,115	--	+ : 0,0752 - : 0,0915	--	--	+ : 0,24 - : 0,26

Tabela 4. Moléculas com maior similaridade utilizadas pelo banco de dados no Lazar^{17,18} para previsão da periculosidade dos estabilizantes clássicos

Estabilizante	Toxicidade aguda (Fathead Minnow – mg L ⁻¹)	Toxicidade aguda (Daphnia Magna – mg L ⁻¹)	Penetração BHE	Carcinogenicidade (múltiplos roedores, camundongos e ratos)	DL ₅₀ para Camundongos e DL ₅₀ para Ratos	Dose diária máxima a humanos	Mutagenicidade (<i>Salmonella typhimurium</i>)
DPA	 Anilina Similaridade: 0,333 105 mg/L	 Anilina Similaridade: 0,333 0,396 mg/L	 Benzeno Similaridade: 0,25 Penetra	 Dianilinobenzeno Similaridade: 1,0 não-carcinogênico	 4-nitroso-N-fenilanilina Similaridade: 0,5 0,34 mg/kg por dia 0,201 mg/kg por dia	 Ácido Flufenâmico Similaridade: 0,286 10,0 mg/kg por dia	 Dianilinobenzeno Similaridade: 1,0 mutagênico
2-NDPA	 Nitrobenzeno Similaridade: 0,5 119 mg/L	 Nitrobenzeno Similaridade: 0,5 29,9mg/L	 Flunitrazepan Similaridade: 0,185 Penetra	 Nitrobenzeno Similaridade: 0,5 carcinogênico	 4-nitroso-N-fenilanilina Similaridade: 0,308 0,34 mg/kg por dia 0,201 mg/kg por dia	 Ácido Flufenâmico Similaridade: 0,286 Sem resultado	 4-NDPA Similaridade: 0,7 mutagênico
EC	Não há compostos similares no banco de dados	 α-Naftilureia Similaridade: 0,231 83,7mg/L	 Carbamazepina Similaridade: 0,2 Penetra	 Fluometuron Similaridade: 0,167 não carcinogênico	Não há compostos similares no banco de dados	 Carbamazepina Similaridade: 0,2 Sem resultado	 1,3-Difenil-ureia Similaridade: 0,273 não-mutagênico
AK-II	 Difenilformamida Similaridade: 0,273 Sem resultado	 Carbamazepina Similaridade: 0,286 Sem resultado	 Carbamazepina Similaridade: 0,286 Penetra	 α-Naftilureia Similaridade: 0,2 não-carcinogênico	Não há compostos similares no banco de dados	 Carbamazepina Similaridade: 0,286 Sem resultado	 Carbamazepina Similaridade: 0,5 não-mutagênico

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, pode-se afirmar que, dentre os quatro estabilizantes investigados a DPA e a 2-NDPA apresentam grande potencial mutagênico, sendo a DPA a mais tóxica seguida pela 2-NDPA. Além disso, os quatro estabilizantes investigados apresentaram índices que sugerem grande capacidade de penetração na BHE, possuindo desta forma capacidade de transporte e de difusão pela corrente sanguínea no organismo humano.

Com base na diferença entre as probabilidades encontradas, os produtos de degradação dos quatro estabilizantes clássicos, foram hierarquizados quanto ao potencial mutagênico, estabelecendo a seguinte ordem: 2,4'-DNDPA > 4-amino-bifenil > 4-NDPA > 2-NDPA > 4-NEC ~ 4-NNEA ~ 4-NAK-II. Como consequência desse resultado, os quatro estabilizantes foram ordenados quanto ao potencial mutagênico de seus produtos de degradação em: 2-NDPA > DPA > EC > AK-II.

Com relação ao potencial carcinogênico, todos os produtos apresentaram probabilidades próximas impossibilitando uma análise comparativa confiável. A única exceção foi a NNAK-II, derivada da AK-II, que apresentou este risco em potencial.

Sobre a toxicidade, com base nas probabilidades da DL₅₀ em ratos e camundongos, foi possível propor a seguinte ordem decrescente de toxicidade para os produtos de degradação: 4-NNNEA > 4-NEA ~ NNAK-II > 2-NNDPA ~ NNDPA > 4-amino-bifenil > 4-NDPA > 2-NDPA > 2,4'-NDPA e, conseqüentemente, a seguinte ordem de toxicidade: EC > AK-II > 2-NDPA > DPA para os estabilizantes clássicos com relação aos seus produtos de degradação.

Por fim, foi possível observar que o maior potencial mutagênico está associado ao produto da degradação que contém grupos nitro em sua estrutura, enquanto que a toxicidade está relacionada à presença do grupo nitroso.

Tabela 5. Predição da toxicidade dos produtos de degradação dos estabilizantes clássicos pelo Lazar^{17,18}

Estabilizante	Produtos Derivados	Toxicidade aguda (Fathead Minnow - mg/L)	Toxicidade aguda (Daphnia Magna - mg/L)	Penetração BHE	Carcinogenicidade (múltiplos roedores)	Carcinogenicidade (camundongos)	DL ₅₀ Camundongos (mg/kg)	Carcinogenicidade (Ratos)	DL ₅₀ Ratos (mg/kg)	Dose diária máxima a humanos (mg/kg)	Mutagenicidade (<i>Salmonella typhimurium</i>)
DPA	2-NDPA	23	8,25	+ : 0,165 - : 0,0204	+ : 0,263 - : 0,237	+ : 0,234 - : 0,266	0,311	+ : 0,254 - : 0,246	0,207		+ : 0,577 - : 0,123
	4-NDPA	16,6	42,3	+ : 0,215 - : 0,0253	+ : 0,387 - : 0,363	+ : 0,344 - : 0,406	0,258	+ : 0,378 - : 0,372	0,162	22,7	+ : 0,62 - : 0,13
	NNDPA	163	2,99	+ : 0,149 - : 0,0177	+ : 0,188 - : 0,112	+ : 0,135 - : 0,115	0,203	+ : 0,19 - : 0,11	0,0339		+ : 0,211 - : 0,0893
2-NDPA	2-NNDPA	26,3	1,85	+ : 0,137 - : 0,035	+ : 0,306 - : 0,239	+ : 0,256 - : 0,29		+ : 0,287 - : 0,259	0,034		+ : 0,455 - : 0,0909
	2,4'-DNDPA	14,7	16,8	+ : 0,195 - : 0,0277	+ : 0,299 - : 0,301	+ : 0,271 - : 0,329	0,397	+ : 0,289 - : 0,311	0,238	27,8	+ : 0,744 - : 0,156
	4-amino-bifenil	25,7	3,43	+ : 0,212 - : 0,0817	+ : 0,513 - : 0,345	+ : 0,478 - : 0,379	0,033	+ : 0,516 - : 0,341	0,0454	5,9	+ : 0,685 - : 0,173
EC	NNEA	25,5	1,7	+ : 0,125 - : 0,0	+ : 0,346 - : 0,154	+ : 0,149 - : 0,123	0,147	+ : 0,347 - : 0,153	0,00168		+ : 0,369 - : 0,131
	4-NNNEA	18,4	21,7	+ : 0,172 - : 0,0	+ : 0,215 - : 0,202	+ : 0,178 - : 0,239		+ : 0,288 - : 0,328	0,000364		+ : 0,495 - : 0,0882
	4-NEC	31,8	45,2	+ : 0,241 - : 0,0	+ : 0,241 - : 0,221	+ : 0,215 - : 0,246		+ : 0,222 - : 0,24			+ : 0,511 - : 0,104
	4,4'-DNEC	34,2	28,3	+ : 0,207 - : 0,0	+ : 0,191 - : 0,194	+ : 0,173 - : 0,212		+ : 0,174 - : 0,211			+ : 0,457 - : 0,0815
	2,4'-DNEC	38,5	52,7	+ : 0,226 - : 0,0	+ : 0,201 - : 0,199	+ : 0,181 - : 0,219		+ : 0,185 - : 0,215			+ : 0,447 - : 0,0866
	2,4-DNEC	22,5	55,5	+ : 0,219 - : 0,0	+ : 0,187 - : 0,188	+ : 0,167 - : 0,208		+ : 0,171 - : 0,204			+ : 0,422 - : 0,0783
AK-II	NNAK-II			+ : 0,222 - : 0,0284	+ : 0,353 - : 0,0641	+ : 0,258 - : 0,159		+ : 0,318 - : 0,0985	0,00168	51,0	+ : 0,254 - : 0,163
	2-NAK-II	30,6	15,1	+ : 0,2 - : 0,0	+ : 0,176 - : 0,157	+ : 0,157 - : 0,176		+ : 0,162 - : 0,172			+ : 0,471 - : 0,101
	4-NAK-II	27	39,4	+ : 0,241 - : 0,0	+ : 0,236 - : 0,225	+ : 0,22 - : 0,242					+ : 0,509 - : 0,107
	2-NNNAK-II	41,8	24	+ : 0,161 - : 0,0208	+ : 0,194 - : 0,1	+ : 0,149 - : 0,145		+ : 0,174 - : 0,12			+ : 0,247 - : 0,0471

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao IME pela infraestrutura, e às agências de fomento CNPq (Processo 306156/2015-6) e FAPERJ (Grant no E-02/202.961/2017) pelo suporte financeiro. Este projeto também foi financiado pelo “excellence project FIM”.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Os produtos de degradação da DPA, 2-NDPA, EC e AK-II estão esquematizados no Material Suplementar, disponível de forma gratuita em <http://quimicanova.sbq.org.br> em formato PDF.

REFERÊNCIAS

- Fryš, O.; Bajeroová, P.; Eisner, A.; Skládál, J.; Ventura, K.; *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2011**, *36*, 347.
- Toxicological Profile for N-nitrosodiphenylamine*, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2017.
- Drzyzga, O.; Jannsen, S.; Blotvogel, K. H.; *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **1995**, *31*, 149.
- Goodall, C. M.; Lijinsky, W.; Tomatis, L.; Wenyon, C. E. M.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1970**, *17*, 426.
- Böhnlein-Mauß, J.; Kröber, H.; *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2017**, *42*, 54.
- Krumlinde, P.; Ek, S.; Tunestål, E. & Hafstrand, A.; *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2017**, *42*, 78.
- Fryš, O.; Bajeroová, P.; Eisner, A. & Skládál, J.; *Cent. Eur. J. Energ. Mater.* **2010**, *7*, 253.
- Dobson, R.; Dejeaifve, A.; Monseur, L.; Fonder, N.; *7th Nitrocellulose Symposium*, Montreal, Canadá, 2016.
- Magee, P. N.; Barnes, J. M.; *Br. J. Cancer* **1956**, *10*, 114.
- Low, H.; *Archives of Environmental Health - An International Journal* **1974**, *29*, 256.
- Araujo, M. E.; Cyrne, L.; Marinho, H. S.; Norberto, F.; *Bol. Soc. Port. Quim.* **2000**, *79*, 30.
- Nieminuszczy, J.; Grzesiuk, E.; *Acta Biochim. Pol.* **2007**, *54*, 459.
- Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E.; *Organic Chemistry Structure and Function*, 6th ed., Bookman: Porto Alegre, 2013.
- Drzyzga, O.; *Chemosphere* **2003**, *53*, 809.
- Mestankova, H.; Schirmer, K.; Canonica, S.; von Gunten, U.; *Water Res.* **2014**, *66*, 399.

16. Lussier, L. S.; Gagnon, H.; Bohn, M. A.; *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2000**, *25*, 117.
17. Helma, C.; *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 147.
18. Maunz, A.; Gütlein, M.; Rautenberg, M.; Vorgrimmler, D.; Gebele, D.; Helma, C.; *Front Pharmacol.* **2013**, *4*, 1.
19. Willighagen, E. L.; Jeliaskova, N.; Hardy, B.; Grafström, R. C.; Spjuth, O.; *BMC Res. Notes* **2011**, *4*, 487.
20. Bohn, M. A.; *J. Therm. Anal. Calorim.* **2001**, *65*, 103.
21. Andrade, J.; Iha K, Rocco, J. A. F. F.; Franco, G. P.; Moreira, E. D.; Suárez-Iha, M. E. V.; *Eclét. Quim.* **2007**, *32*, 7.
22. Yucel, A.; Inal, E. K.; Akay, M. A.; *Cent. Eur. J. Energy Mater.* **2011**, *8*, 183.
23. Lussier, L. S.; Gagnon, H.; Bergeron, E.; Bohn, M. A.; *Symp. Chem. Problems Connected Stab. Explos.* **2004**, *12*, 183.
24. Lussier, L. S.; Bergeron, E.; Gagnon, H.; *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2006**, *31*, 253.
25. Russom, C. L.; Bradbury, S. P.; Broderius, S. J.; Hammermeister, D. E.; Drummond, R. A.; *Environ. Toxicol. Chem.* **1997**, *16*, 948.
26. Antczak, P. Jo H. J.; Woo, S.; Scanlan, L.; Poynton, H.; Loguinov, A.; Chan, S.; Falciani, F.; Vulpe, C.; *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 11747.
27. Muehlbacher, M.; Spitzer, G. M.; Liedl, K. R.; Kornhuber, J.; *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2011**, *25*, 1095.
28. Voltolini, A. M.; Horn, R. C.; Rocha, J. A. V.; *Resumos da XIV Salão de Iniciação Científica - UFRGS*, Porto Alegre, Brasil, 2002.
29. Swamidass, S. J.; Chen, J.; Bruand, J.; Phung, P.; Ralaivola, L.; Baldi, P.; *Bioinformatics* **2005**, *21*(Suppl. 1), i359.
30. Fligner, M. A.; Verducci, J. S.; Blower, P. E.; *Technometrics* **2002**, *44*, 110.
31. Gatnik, M. F.; Worth, A. P.; *Review of software tools for toxicity prediction*, available at <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fb675f8d-8758-4451-83c6-638a153e1635/language-en>, acessada em junho 2018.
32. Rybacka, A.; Rudén, C.; Andersson, P. L.; *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *115*, 77.
33. Ruppenthal, J. E.; *Toxicologia*, Rede e-Tec-Brasil: Colégio Técnico Industrial de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria: Santa Maria, 2013.
34. http://www.antares-life.eu/files/ANTARES_D14.pdf, acessada em junho 2018.
35. Baderna, D.; Golbamaki, N.; Maggioni, S.; Vaccari, M.; Colacci, A.; Benfenati, E. Em *Global Risk-Based Management of Chemical Additives II*; Baderna, D., ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2012, p. 171.
36. <http://always-on-target.com/wp-content/uploads/2017/07/5.56mm-CQT-SDS.pdf>, acessada em junho 2018.
37. https://echa.europa.eu/documents/10162/18584504/afa_dehp-0005-02-aa_en.pdf/d355aac7-3d27-4f02-827f-bf105c272542, acessada em junho 2018.
38. DeGraeve, G. M.; Elder, R. G.; Woods, D. C.; Bergman, H. L.; *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1982**, *11*, 487.
39. Bulich, A. A.; Greene, M. W.; Isenberg, D. L.; *Aquatic Toxicology and Hazard Assessment* **1981**, *737*, 338.
40. Huff, J. E.; Haseman, J. K.; DeMarini, D. M.; Eustis, S.; Maronpot, R. R.; Peters, A. C.; Persing, R. L.; Chrisp, C. E.; Jacobs, A. C.; *Environ. Health Perspect.* **1989**, *82*, 125.
41. Bingham, E.; Cohrssen B. Em *Patty's Toxicology, 6 Volume Set*; Bingham, E., Cohrssen B., eds; John Wiley & Sons: New Jersey, 2012.
42. Kalf, G. F.; Snyder, C. A.; *Rev. Toxicol.* **1987**, *18*, 141.
43. LeBlanc, G. A.; *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **1980**, *24*, 684.
44. La Voie, E. J.; Dolan, S.; Little, P.; Wang, C. X.; Sugie, S.; Rivenson, A.; *Food Chem. Toxicol.* **1988**, *26*, 625.
45. *Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (Cas nº. 91-20-3) in f344/n rats*, U. S. Department of Health and Human Services, 2000.
46. Narbonne, J.-F.; Cassand, P.; Alzieu, P.; Grolier, P.; Mrlina, G.; Calmon, J. P.; *Mutat. Res. Lett.* **1987**, *191*, 21.
47. Marchini, S.; Tosato, M. L.; Norberg-King, T. J.; Hammermeister, D. E.; Hoglund, M. D.; *Environ. Toxicol. Chem.* **1992**, *11*, 187.
48. Østergaard, G.; Em *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals: 125. Toluene*, Marklund, S., ed.; National Institute for Working Life: Stockholm, 2000.
49. Mohtashamipur, E., Norpoth, K., Woelke, U.; Huber, P.; *Arch. Toxicol.* **1985**, *58*, 106.
50. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr203.pdf, acessada em junho 2018.
51. Nomiyama, K.; Minai, M.; Suzuki, T.; Kita, H.; *Ind. Health* **1967**, *5*, 143.