

CARCINOGENICIDADE DE HIDROCARBONETOS POLICÍCLICOS AROMÁTICOS

Douglas L. Bernardo*, Karina A. Barros, Renato C. Silva e Antonio C. Pavão

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-540 Recife – PE, Brasil

Recebido em 24/11/2015; aceito em 21/03/2016; publicado na web em 01/06/2016

CARCINOGENICITY OF POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS. The assessment of the carcinogenic potential of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) is obtained by a principal component analysis (PCA) and quantitative structure-activity relationship (QSAR) using hydrophobic (LogP), stereo and electronic parameters (electron affinity, dipole moment and HOMO-LUMO gap) calculated from the AM1 method. The PAH-DNA interaction model is based on the unsynchronized resonating valence bond theory (RVB) developed by L. Pauling. The QSAR study reproduces the experimental values of LD50 in rats with 95% confidence. The PCA analysis classify all the selected compounds as potential carcinogens, an important result since many of these PAH are not classified as carcinogens, indicating the need for an urgent revision of its classification.

Keyword: polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH); quantitative structure-activity relationship (QSAR); LD50; principal component analysis (PCA); AM1 calculations.

INTRODUÇÃO

Formados na queima do material orgânico através da combustão incompleta ou pirólise de materiais, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) são uma classe de compostos exaustivamente estudados, devido principalmente ao seu potencial carcinogênico e mutagênico.^{1,2} A variedade de fontes de HPA, incluindo a extensa exaustão de motores a diesel ou à gasolina, queima de carvão e churrascos, resulta em misturas muito complexas, contendo grande variedade de hidrocarbonetos em diferentes níveis de concentração.^{2,3} Os HPA e seus derivados estão associados à incidência de câncer, sendo que alguns já estão incluídos nas Grupos I e II da *International Agency for Research on Cancer* (IARC).⁴ Entretanto a maioria dos HPA aqui estudados se classificam no Grupo 3 da IARC, ou seja, eles não são classificados quanto à sua carcinogenicidade. Neste trabalho, desenvolvemos um modelo que permite caracterizar o potencial carcinogênico destas espécies químicas utilizando parâmetros eletrônicos obtidos por cálculos de orbitais moleculares combinados a uma análise estatística multivariada de Componentes Principais (ACP) e à Relação Quantitativa da Estrutura-Atividade (QSAR). Trata-se de uma metodologia muito mais rápida e de baixo custo do que a verificação experimental, que apresenta um elevado grau de confiabilidade para a identificação de carcinógenos, podendo assim ser bastante útil na construção de uma política de precaução. Por exemplo, nossos resultados mostram que aqueles HPA que estão na lista 3 do IARC precisam ser urgentemente reavaliados.

Ativação metabólica dos HPA

Os HPA não interagem diretamente com o material genético, eles entram no organismo através da pele, boca e outros pontos de entrada, mas depois sofrem ativações enzimáticas através do citocromo P450, formando metabólitos com elevada natureza eletrofílica denominados *carcinógenos efetivos*. Os novos compostos podem agora interagir com o DNA e RNA e possibilitar o surgimento de tumores.⁵ Quatro mecanismos foram propostos para elucidar a ativação metabólica sofrida pelos HPA no organismo até formar o metabólito que pode interagir com o material genético:⁶⁻⁸ (a) Oxidação enzimática seguida

de hidrólise com a formação de diolepóxidos (é o mecanismo mais aceito); (b) De-hidrogenação enzimática que produz quinonas capazes de reagirem diretamente com o DNA ou capazes de reagirem com O₂, gerando espécies oxigenadas reativas que podem atacar o DNA; (c) Formação de ésteres benzílicos e eletrofílicos, por meio de uma série de reações de substituição; (d) Produção de radicais catiônicos através da oxidação enzimática com envolvimento de um elétron. É importante considerar que esses mecanismos não são excludentes e podem ocorrer simultaneamente.⁵ Na Figura 1 temos o exemplo da ativação metabólica do benzo(a)pireno (B(a)P) com formação de diolepóxido que ocorre em três etapas. Uma vez formado o metabólito, é provável que ele ataque eletrofílicamente o DNA através do mecanismo S₁N com a formação de carbocátions estáveis. Desse modo a reatividade entre o metabólito e o DNA está diretamente ligada à facilidade de formação dos cátions.⁹

Na Figura 1 o diolepóxido formado é o B(a)P-7,8-diol-9,10-epóxido (B(a)P-diolepóxido). Este metabólito possui maior tendência à carcinogenicidade em relação a outros metabólitos do B(a)P que possuem o anel epóxido em outras posições, ou seja, a interação com o DNA é favorecida quando o B(a)P-7,8-diol-9,10-epóxido é formado na ativação metabólica. Esse comportamento é explicado pela Teoria

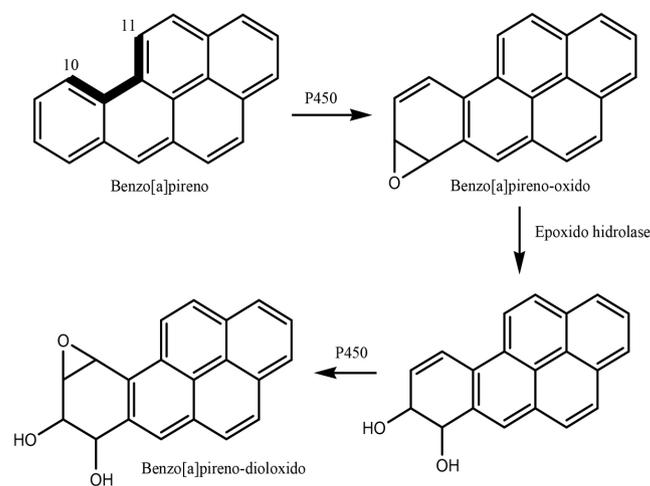


Figura 1. Ativação metabólica do benzo(a)pireno com formação de diolepóxido

*e-mail: dougpc1@hotmail.com

da Baía (*bay-region*).¹⁰ A hipótese básica dessa teoria, é que o anel epóxido a ser formado no diol fará parte da região de baía dos HPA, que no caso do B(a)P fica entre as posições 10 e 11, conforme podemos verificar na Figura 1. A região de baía é o local onde ocorre a perda da ressonância para o envelope aromático, provocando a delocalização dos elétrons π , o que aumenta o caráter eletrofílico da região, favorecendo o processo. Como resultado desse fenômeno, a ativação metabólica e a ligação entre HPA e DNA tem maior possibilidade de ocorrer nesta região da estrutura. O suporte experimental para a Teoria de Baía veio de interpretações dos dados sobre a carcinogenicidade dos HPA, que indicam uma redução do potencial carcinogênico quando são adicionados radicais metila à região de baía. Para os HPA que não possuem a região de baía, outros caminhos de ativação metabólica podem ocorrer. O naftaleno e benzeno, por exemplo, são ativados via formação de quinona conforme podemos verificar na Figura 2. Esse processo ocorre em quatro etapas.⁷

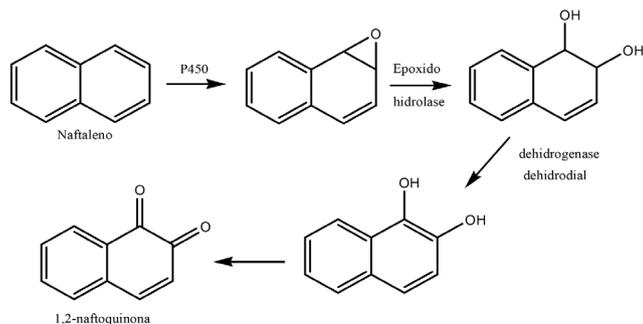


Figura 2. Ativação metabólica do naftaleno via formação de quinona

A Figura 2 mostra a ativação metabólica do naftaleno com formação do 1,2-naftoquinona (1,2-NQ). Esse metabólito apresenta natureza eletrofílica, logo ele pode se ligar covalentemente aos nucleófilos celulares de DNA e RNA.⁷ O benzeno é ativado metabolicamente de maneira análoga ao naftaleno, formando o catecolquinona.⁶

Modelo de interação carcinógeno-DNA

Para a caracterização do potencial carcinogênico de uma espécie química é necessário utilizar parâmetros que descrevam bem o processo de interação entre o carcinógeno efetivo e o material genético. Neste trabalho utilizaremos os parâmetros eletrônicos do modelo de interação DNA-carcinógeno proposto por Marcelo e Pavão,¹¹ que combina a Teoria do Orbital Molecular de Fronteira e a Teoria da Ressonância Não-Sincronizada das Ligações Covalentes de Pauling (RVB).¹² O modelo descreve a interação HPA-DNA como sendo uma transferência de elétron do HOMO (Orbital Ocupado de Maior Energia) da base do DNA para o LUMO (Orbital Desocupado de Menor Energia) do carcinógeno e a consequente formação de uma ligação covalente entre essas espécies. A Figura 3 mostra a interação entre DNA, representado pela guanina, e HPA, representado pelo B(a)P-diolepóxido, o metabólito do B(a)P.

No processo de interação, a guanina tem caráter nucleofílico, utilizando o seu par de elétrons, enquanto que o B(a)P-diolepóxido tem caráter eletrofílico, recebendo o par de elétrons. Portanto, a interação será mais forte quanto maior for o caráter eletrofílico do B(a)P-diolepóxido. Já do ponto de vista da interação HOMO-LUMO (ΔE_{L-H}), quanto menor a diferença de energia entre eles, mais efetiva será a interação (Figura 3a). O resultado da interação HPA-GUA é a formação da ligação covalente entre essas moléculas, formando um aduto com o material genético (Figura 3b). A ligação covalente entre carcinógeno e guanina pode se formar no nitrogênio-7 (N7) ou no oxigênio-6 (O6), pois esses são os átomos mais susceptíveis

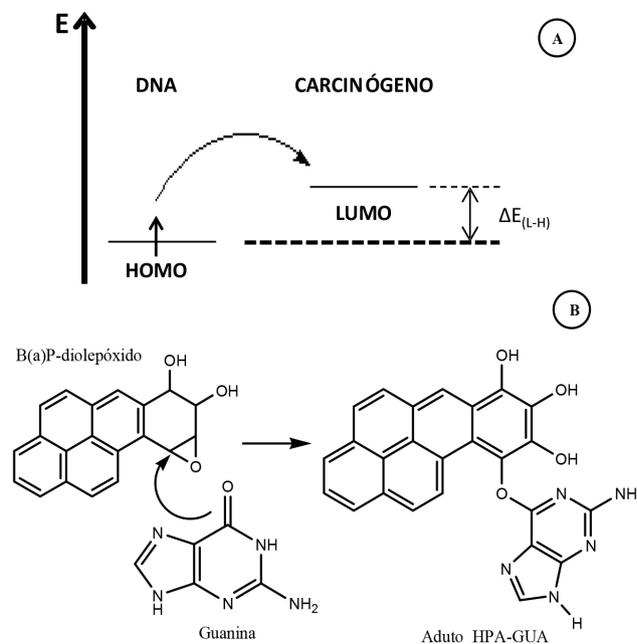


Figura 3. (a) Modelo de interação DNA-carcinógeno; (b) Formação da ligação DNA-carcinógeno

ao ataque oxidante, mas de acordo com Leão e Pavão,¹³ o O6 possui carga negativa maior do que a do N7, sugerindo onde a ligação será preferencialmente formada, conforme mostrado na Figura 3b. O modelo de interação apresentado já foi utilizado com sucesso para avaliar o potencial de várias substâncias.¹³⁻¹⁶

Análise de Componentes Principais (ACP)

A ACP é uma análise muito útil para separar informações importantes quando temos um grande conjunto de dados distribuídos numa série de variáveis químicas e biológicas. Sendo assim, ela é usada na escolha do conjunto de dados mais representativo de combinações lineares das variáveis originais, reconhecendo assim alguns padrões que os dados possivelmente apresentam. Matematicamente, a ACP corresponde à fatoração da matriz X dos dados originais com n pontos (HPA) e p parâmetros. Esse procedimento consiste na diagonalização da matriz de covariância XtX em que Xt é a transposição da matriz X . Os autovalores da ACP são denominados pesos e representam a contribuição de cada eixo original na componente formada, o qual é chamado de componente principal. A PC1 (primeira componente principal) descreve o eixo de maior variância e a PC2 (segunda componente principal), ortogonal à PC1, representa o eixo com a segunda maior variância e assim por diante. Estes eixos representam um padrão que permite relacionar as variáveis com o potencial carcinogênico.¹⁶

Relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR)

O estudo QSAR tem como principal objetivo a construção de modelos matemáticos que relacionem a estrutura química e a atividade biológica das substâncias.¹⁷ A ação biológica de uma substância é dependente de suas interações com o meio biológico, consequentemente, é dependente de fatores relacionados com a sua estrutura química e propriedades físico-químicas. Essas propriedades, que podem ser de caráter eletrônico, hidrofóbico ou estereo, podem ser utilizadas para prever a atividade biológica das substâncias.¹⁸ Na construção de nosso modelo temos o conjunto de dados que contém os valores da atividade biológica Y e das m variáveis descritivas X referentes aos n compostos. O conjunto de dados será utilizado

para determinar modelos matemáticos, que em geral são lineares e multidimensionais, representados genericamente pela equação 1.

$$\hat{Y} = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_kX_k \quad (1)$$

Nessa equação, \mathbf{Y} representa os valores previstos da atividade biológica, $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k$ representam as propriedades físico-químicas e $b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ são os coeficientes de ajuste, que podem ser obtidos através da Regressão Linear Múltipla (RLM). Com a equação podemos prever a atividade biológica, como a concentração inibitória (IC50) e a dose letal DL50.¹⁷

Descritores

A análise de componentes principais foi realizada por meio de uma comparação entre os HPA e espécies reconhecidamente não-carcinógenas ou carcinógenas. Os descritores utilizados foram: coeficiente de partição octanol/água (logP), afinidade eletrônica ou eletroafinidade do carcinógeno efetivo (EA) e o gap HOMO-LUMO (ΔE_{L-H}). Nessa análise os valores de logP dos HPA foram calculados a partir das estruturas dos HPA não metabolizados, enquanto que os valores de EA_{adia} e ΔE_{L-H} utilizados foram calculados a partir das estruturas dos metabólitos. A combinação de dados teve a finalidade de refinar o modelo teórico, visto que a estrutura que irá interagir diretamente com o HPA é o metabólito final. No estudo QSAR foram utilizados os parâmetros de área superficial, volume molecular, LogP, EA_{adia} e ΔE_{L-H} . A variável dependente empregada como atividade biológica foi o DL50, que expressa a toxicidade aguda do composto. Estes descritores foram selecionados para o estudo da ACP e do QSAR porque descrevem bem processos básicos, como a entrada e o transporte do carcinógeno no meio celular, o acoplamento do composto com o receptor e a interação química com o DNA (guanina). O logP é um parâmetro hidrofóbico que descreve o transporte do HPA no meio biológico e sua facilidade de interação com a membrana celular, portanto, a facilidade dessa substância em penetrar na célula. O volume molecular e a área superficial são parâmetros estéreos que podem ser importantes na interpretação dos mecanismos de interação entre um composto e seu receptor biológico. Os parâmetros EA e ΔE_{L-H} descrevem a interação DNA-HPA de acordo com o modelo RVB de interação DNA-carcinógeno adotado neste trabalho. A EA descreve o caráter eletrofílico do HPA, indicando a sua facilidade em receber elétrons. Aqui ela foi calculada de forma adiabática, isto é, usando a diferença $E_{neutra} - E_{anion}$. A ΔE_{L-H} foi calculada por meio da diferença de energia entre o LUMO do HPA e o HOMO da guanina, representando a interação entre HPA e DNA.

PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

Os descritores eletrônicos foram obtidos a partir de cálculos semiempíricos AM1 (*Austin Modelo 1*)¹⁹ através do programa MOPAC 2012.²⁰ O método AM1 é reconhecido por descrever bem as propriedades eletrônicas dos sistemas aqui estudados e o MOPAC é um dos programas implementados com métodos semiempíricos mais conhecidos, com versões comerciais e gratuitas.

O descritor logP foi calculado para todos os compostos usando o *software* ALOGPS 2.1 encontrado na plataforma VCCLAB,²¹ enquanto que ACP e QSAR foram desenvolvidos no *software* STATISTICA 8.0.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As estruturas químicas dos compostos estudados neste trabalho foram otimizadas e os comprimentos de ligação das moléculas obtidos

estão em boa concordância com os valores experimentais. Isso é uma indicação de que a estrutura alcançou seu estado de mínima energia na superfície de potencial e que os parâmetros eletrônicos mostrados na Tabela 1 estão bastante qualificados para a presente análise. Os compostos foram separados em três conjuntos: (i) os HPA, (as substâncias 1,2,...,18); (ii) os não carcinógenos (substâncias 19,..., 23) e (iii) os carcinógenos (substâncias 24,...,28).

Dentre os compostos do primeiro conjunto da Tabela 1, alguns já são classificados como carcinogênicos, por exemplo, o benzeno e o benzo[a]pireno, os quais estão classificados no Grupo I da lista da IARC, indicando que definitivamente são carcinógenos em humanos. Contudo, a maioria dos HPA do primeiro grupo da Tabela 1 se classificam no Grupo III da IARC, ou seja, eles não são classificados quanto à sua carcinogenicidade. Nestes casos onde há indefinição sobre sua carcinogenicidade, o presente estudo teórico é muito útil, pois pode prever o potencial carcinogênico destas espécies com boa confiabilidade. O conjunto dos não-carcinógenos e carcinógenos citados na Tabela 1 são os padrões aqui utilizados para classificar os HPA quanto à sua carcinogenicidade.

Os valores de EA_{adia} e ΔE_{L-H} dos metabólitos apresentados na Tabela 1 foram usados com a finalidade de refinar a Análise dos Componentes Principais. Consideramos duas vias de ativação metabólica: (i) oxidação enzimática com formação de diolépidos para aqueles HPA que possuem região de baía, por exemplo, o benzo[a]pireno e benzo[a]antraceno e (ii) desidrogenação enzimática, produzindo quinonas para aqueles HPA que não possuem região de baía, por exemplo, naftaleno e benzeno. No caso dos HPA que apresentaram mais de um metabólito por ativação enzimática, foi usada a estrutura mais estável, com base no calor de formação obtido por cálculos AM1. O parâmetro logP foi incluído na ACP para descrever o transporte no meio biológico e a interação com a membrana celular. Uma vez que os HPA só são ativados metabolicamente dentro da célula, no caso desse descritor foram utilizados os valores dos HPA não metabolizados, que são as espécies que irão interagir com a membrana celular.

Os valores da EA_{adia} listados na Tabela 1 mostram que os carcinógenos, em **negrito**, apresentam elevadas eletrofiliidade, indicando que eles têm maior facilidade de receber os elétrons da guanina (DNA). Esse comportamento também é verificado na comparação da EA_{adia} dos HPA, isto é, os metabólitos apresentam maior eletrofiliidade do que os HPA não metabolizados, o que sugere uma maior interação entre os metabólitos e o material genético. Os dados do ΔE_{L-H} mostram que a interação será mais efetiva para os HPA metabolizados, uma vez que, segundo o modelo de interação RVB, esses compostos apresentam um menor valor para a energia de transferência de elétron do DNA para o carcinógeno. As equações 2 e 3 obtidas na ACP:

$$PC1 = 0,936 EA_{adia} - 0,962 \Delta E_{L-H} + 0,900 \text{LogP} \quad (2)$$

$$PC2 = 0,297 EA_{adia} - 0,115 \Delta E_{L-H} - 0,431 \text{LogP} \quad (3)$$

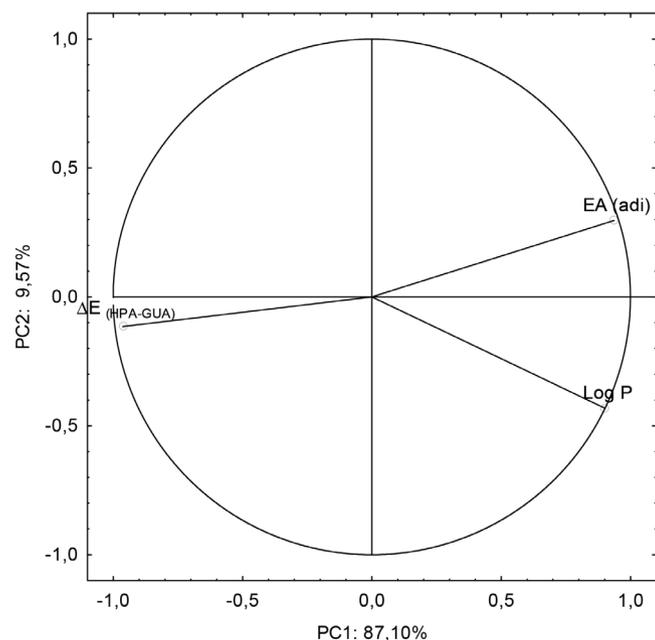
mostram que todos os parâmetros selecionados tiveram pesos significativos na PC1. Logo, todos influenciaram na separação dos conjuntos, com destaque para a EA_{adia} que apresentou maior peso na PC1. Em relação à PC2 o parâmetro com maior peso foi o LogP, indicando que o parâmetro hidrofóbico é importante na investigação do potencial carcinogênico. A Figura 4 mostra os pesos que os descritores possuem nas componentes principais.

Verifica-se que a PC1 e PC2, respectivamente, conseguem explicar 87,10% e 9,57% da variância total, indicando que existe uma correlação entre os dois descritores usados, uma vez que as duas componentes principais conseguem explicar juntas 96,67% da variância total. Outra análise importante é sobre o comportamento apresentado pelos descritores no gráfico dos pesos. A EA_{adia} e o

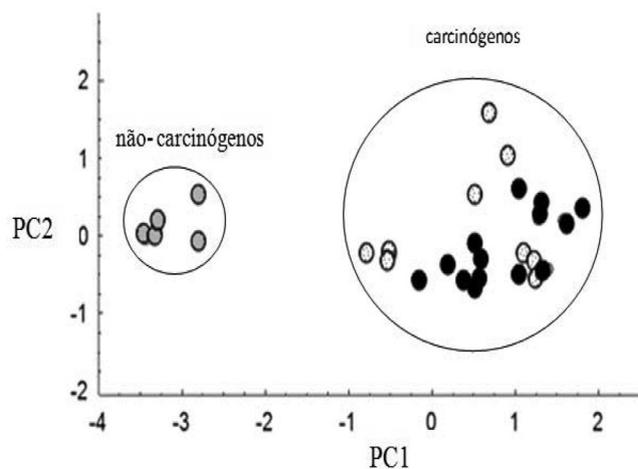
Tabela 1. Descritores eletrônicos usados na ACP†

Número	Substância	EA _{adia} (eV)	EA _{adia} * (eV)	ΔE_{L-H} (eV)	ΔE_{L-H} * (eV)	μ (D)	LogP	Area (Å ²)	Volume (Å ³)
1	Antraceno	1,454	2,274	7,680	7,091	0,018	4,560	211,90	219,35
2	Benzo[a]antraceno	1,547	1,912	7,706	7,319	0,045	5,720	255,36	273,37
3	Pireno	1,571	2,057	7,631	6,463	0,000	5,190	222,24	239,58
4	Fluoranteno	1,683	2,204	7,591	7,240	0,239	5,040	227,56	242,88
5	Benzeno	-0,058	2,185	9,075	6,857	0,000	2,030	118,88	107,16
6	Benzo[a]pireno	1,922	1,996	7,409	7,449	0,037	6,390	265,68	292,48
7	Fenantreno	1,145	1,419	8,112	7,956	0,020	4,550	209,23	218,50
8	Acenafteno	0,809	1,410	8,307	7,110	0,557	4,010	187,76	193,96
9	Criseno	1,462	1,564	7,845	7,904	0,001	5,710	251,77	271,15
10	Fluoreno	0,968	1,175	8,301	8,217	0,367	4,260	200,76	207,22
11	Benzo[e]pireno	1,569	1,778	7,665	7,533	0,033	6,330	262,67	291,97
12	Benzo[b]fluoreno	1,301	1,726	8,032	7,881	0,339	5,310	246,51	263,04
13	Trifenileno	1,215	1,519	8,067	7,891	0,000	5,770	249,3	271,64
14	Naftaceno	1,916	2,579	7,286	7,067	0,001	5,710	257,95	273,58
15	Benzo[a]fluoreno	1,349	1,486	7,959	7,926	0,386	5,460	244,85	262,45
16	Naftaleno	0,826	2,124	8,255	7,002	0,000	3,330	165,59	163,60
17	Dibenzo[a,c] antraceno	1,566	2,045	7,723	7,413	0,036	6,930	295,800	325,220
18	Dibenzo[a,h] antraceno	1,679	1,883	7,715	7,447	0,001	6,930	298,560	328,460
19	<i>Glicose</i>	<i>0,101</i>	-	<i>10,537</i>	-	<i>2,128</i>	<i>-2,570</i>	-	-
20	<i>Sacarose</i>	<i>0,090</i>	-	<i>10,255</i>	-	<i>4,900</i>	<i>-2,630</i>	-	-
21	<i>Frutose</i>	<i>0,874</i>	-	<i>10,603</i>	-	<i>2,435</i>	<i>-2,450</i>	-	-
22	<i>Galactose</i>	<i>0,356</i>	-	<i>10,645</i>	-	<i>1,509</i>	<i>-2,570</i>	-	-
23	<i>Leucina</i>	<i>0,028</i>	-	<i>9,431</i>	-	<i>1,128</i>	<i>-1,820</i>	-	-
24	Aflatoxina B1	2,444	-	7,153	-	7,352	0,450	-	-
25	Tetracloro de carbono	1,885	-	7,403	-	0,000	2,640	-	-
26	2-naftilamina	0,890	-	8,223	-	1,353	2,250	-	-
27	2-acetilaminofluo- reno	1,069	-	8,265	-	3,680	2,980	-	-
28	4-aminobifenil	1,093	-	8,192	-	0,040	2,890	-	-

*Dados de descritores dos HPA metabolizados. †Em negrito estão indicados os compostos classificados nos Grupos I e II da IARC. Em itálico estão os não-carcinógenos.

**Figura 4.** Pesos dos descritores nas componentes principais

LogP estão localizados no lado direito da PC1, o que sugere que os compostos localizados nessa região do gráfico possuem altos valores para os dois parâmetros citados. A Figura 5 mostra o resultado da ACP com uma nítida separação das substâncias em dois grupos, não carcinógenos e carcinógenos.

**Figura 5.** Resultado da ACP agrupando os HPA (preto) entre os carcinógenos

O conjunto dos não-carcinógenos apresentou um comportamento contrário ao que é esperado para substâncias potencialmente carcinogênicas, ficando do lado esquerdo da PC1. Os compostos que pertencem a esse conjunto apresentam altos valores de ΔE_{L-H} e baixos valores de EA_{adia} e LogP . Já o conjunto dos carcinógenos está localizado no lado direito da PC1, ou seja, esses compostos apresentam elevado potencial para interagir com o material genético. Além desta classificação geral da ACP, foi realizado um estudo QSAR dos HPA visando quantificar seu potencial carcinogênico. Embora os modelos que combinam parâmetros eletrônicos (ΔE_{L-H} e EA_{adia}) com parâmetros estéreos (área e volume) e hidrofóbicos (LogP) tenham fornecido resultados satisfatórios, o que apresentou o melhor resultado na previsão do DL50 foi o modelo relacionando o parâmetro ΔE_{L-H} e volume molecular, mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação do DL50 teórico e experimental

HPA	$\text{Log}(\text{DL50})^{-1}$	
	Experimental	Calculado
Antraceno	-4,3 [Ref. 22]	-4,1
Benzo[a]antraceno	-1,0 [Ref. 23]	-1,5
Pireno	-3,4 [Ref. 23]	-3,3
Fluoranteno	-3,3 [Ref. 24]	-3,3
Benzeno	-3,7 [Ref. 24]	-3,9
Benzo[a]pireno	-1,7 [Ref. 25]	-1,8
Fenantreno	-2,9 [Ref. 23]	-2,5
Acenafteno	-3,3 [Ref. 26]	-2,8
Criseno	-	-1,1
Fluoreno	-	-2,3
Benzo[e]pireno	-	-0,8
Benzo[b]fluoreno	-	-0,7
Trifenileno	-	-0,2
Naftaceno	-	-3,1
Benzo[a]fluoreno	-	-1,0
Naftaleno	-4,0 [Ref. 27]	-4,4

Os valores teóricos mostrados na Tabela 2 foram obtidos com o modelo representado pela equação 4.

$$\text{Log}(\text{DL50})^{-1} = -43,28(\pm 7,24) + 3,80(\pm 0,73) \Delta E_{L-H} + 0,046(\pm 0,007) \text{Volume} \quad (4)$$

Este modelo, que passou por todos os testes de validação estatística, consegue prever satisfatoriamente os valores experimentais. Fluoranteno, benzo[a]pireno e pireno, por exemplo, apresentam erros relativos de 0,7%, 3,2% e 3,2%, respectivamente. O modelo apresentou um coeficiente de determinação $R = 0,950$, indicando que existe uma boa correlação entre os descritores ΔE_{L-H} e volume com a atividade biológica. No caso do coeficiente de correlação, o valor de $R^2 = 0,903$ indica que o modelo consegue explicar mais de 90% da variabilidade dos dados experimentais. Em relação à avaliação do grau de significância, o modelo apresenta desvio padrão baixo ($s = 0,384$) e satisfaz ao teste de Fisher (F) em um nível de 95% de confiança com $F_{(2,5)calc} = 27,84$ ($F_{(2,5)Tab} = 5,79$), indicando que os valores obtidos são estatisticamente confiáveis. A análise de regressão linear múltipla apresentou pontos bem alinhados em relação à reta de regressão, mostrando que o modelo está bem ajustado (Figura 6). Os resíduos, com valores próximos de zero, foram pontos dispersos

aleatoriamente, o que sugere uma boa eficiência do modelo em reproduzir os valores experimentais do DL50.

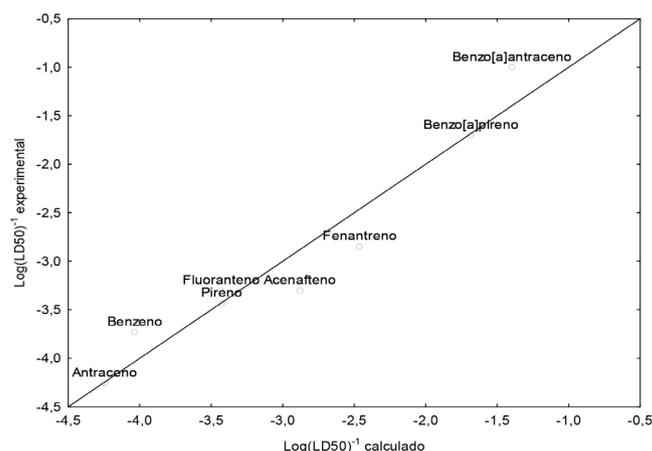


Figura 6. Relação linear entre os valores experimentais e calculados

Quanto ao grau de previsibilidade do modelo, foi realizada uma validação cruzada com exclusão de 1 ponto (*leave-one-out cross-validation*). A regressão apresentou um desvio padrão da validação cruzada (S_{PRES}) próximo de zero e um valor de correlação da validação cruzada (Q^2) igual a 0,816, indicando que a equação 4 possui uma capacidade de 81,6% em prever o DL50 de HPA não incluídos no modelo, ou seja, o modelo QSAR construído apresenta uma boa capacidade de previsão do potencial carcinogênico de espécies ainda pouco estudadas e com informações insuficientes sobre a sua atividade biológica.

CONCLUSÃO

A presente análise ACP utilizando descritores eletrônicos (EA_{adia} , ΔE_{L-H}) e hidrofóbico (LogP) classificou todos os HPA como carcinógenos. Este resultado é importante porque alerta que os HPA que estão no Grupo III do IARC, ainda não são classificados quanto à sua carcinogenicidade, precisam ser urgentemente reavaliados. No Brasil, espera-se que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) adote medidas preventivas em relação a estes compostos.

A utilização de dados de metabólitos na ACP foi extremamente relevante, uma vez que possibilitou um refinamento do modelo. Por sua vez, o estudo QSAR resultou em uma regressão bem ajustada e estatisticamente satisfatória, com elevado nível de confiança e boa capacidade de previsão. O modelo é eficaz na reprodução dos valores experimentais de DL50 para os HPA estudados, sobretudo dos valores de fluoranteno, pireno e benzo[a]pireno, que apresentaram baixos desvios. Diante destes resultados, abre-se então a perspectiva de aplicar o presente modelo teórico a outros hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, além de se expandir a análise para diferentes grupos de moléculas com a finalidade de identificar seu potencial carcinogênico.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- Luo, P.; Bao, L.; Li S.; Zeng, E. Y.; *Environ. Pollut.* **2015**, *200*, 10.
- Li, J.; Lu, S.; Liu, G.; Zhou, Y.; Lv, Y.; She, J.; Fan, R.; *Sci. Total Environ.* **2015**, *524*, 74.

3. Talaska, G.; Thoroman, J.; Schuman, B.; Kafferlein, H. U.; *Toxicol. Lett.* **2014**, *231*, 213.
4. International Agency for Research on Cancer; *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* **2014**, 1-107.
5. Netto, A. D. P.; Moreira, J. C.; Dias, A. E. X. O.; Arbilla, G.; Ferreira, L. F. V.; Oliveira, A. S.; Barek, J.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 765.
6. Cavalieri, E. L.; Rogan, E. G.; *Drug Discovery Today: Dis. Mech.* **2012**, *9*, 55.
7. Saeed, M.; Higginbotham, S.; Rogan, E.; Cavalieri, E. L.; *Chem.-Biol. Interact* **2007**, *165*, 175.
8. Xue, W.; Warshawsky, D.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *206*, 73.
9. Fetzer, S. M.; Huang, C. R.; Harvey, R. G.; Lebreton, P. R.; *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 2385.
10. Jerina, D. M.; Thakker, D. R.; Yagi, H.; *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1033.
11. Leão, M. B. C.; Longo, R. L.; Pavão, A. C.; *J. Mol. Struct.* **1999**, *490*, 145.
12. Pauling, L.; *J. Solid State Chem.* **1984**, *54*, 297.
13. Leão, M. B. C.; Pavão, A. C.; *J. Mol. Struct.* **2001**, *539*, 297.
14. Silva, R. C.; Barros, K. A.; Pavao, A. C.; *Quim. Nova* **2014**, *37*, 1329.
15. Barros, K. A.; Bedor, C. N. G.; Taft, C. A.; Pavao, A. C.; *Curr. Bioact. Compd.* **2014**, *7*, 140.
16. Bedor, C. N. G.; Morais, R. J. L.; Cavalcante, L. S.; Ferreira, J. V.; Pavão, A. C.; *Sci. Total Environ.* **2010**, *408*, 6281.
17. Ferreira, M. M. C.; Montanari, C. A.; Gaudio, A. C.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 439.
18. Tavares, L. C.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 631.
19. Dewar, M. J. S.; Zuebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
20. Stewart, J. J. P.; *Mopac2012*, Colorado Springs, Estados Unidos, 2012.
21. Texto, I. V.; Tanchuk, V. Y.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 1136.
22. United Nations; *Global Report 2003*, 199.
23. Hoffmann, S.; Ovaskainen, A. K.; Prieto, P.; Mangelsdorf, I.; Bieler, C.; Cole, T.; *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2010**, *58*, 395.
24. Layton, D.W.; Mallon, B. J.; Rosenblatt, D. H.; Small, M. J.; *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **1987**, *7*, 96.
25. Chena, X.; Anb, H.; Aob, L.; Sunb, L.; Liub, W.; Zhoub, Z.; Wanga, Y.; Caob, J.; *J. Hazard. Mater.* **2011**, *186*, 835.
26. Knobloch, K.; Szedzikowski, S.; Zablobona, A. S.; *Med. Pracy* **1969**, *20*, 210.
27. United States Environmental Protection Agency; *Ambient water quality criteria: Naphthalene* **1978**, PB-296, 786.