

PRÁTICAS EXITOSAS E INOVADORAS EM PESQUISA

TRABALHOS PREMIADOS NA XVII
SEMANA CIENTÍFICA UNIFSA

SEC 2018



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SANTO ACOSTINHO



CENTRO UNIVERSITÁRIO SANTO AGOSTINHO – UNIFSA
PRÓ-REITORIA DE ENSINO
NÚCLEO DE APOIO PEDAGÓGICO – NUAPE

Centro Universitário Santo Agostinho - UNIFSA
Publicado por UNIFSA em associação com Lestu Publishing Company
Design Gráfico, Editoração e Organização: Ana Kelma Cunha Gallas
Preparação de originais: Edson Rodrigues Cavalcante
TI publicações OMP Books: Eliezyo Silva
Lestu Publishing Company: editora@lestu.org



Este título possui uma licença *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives* 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).

A íntegra dessa licença pode ser acessada:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.pt>

© 2018 UNIFSA/LESTU

Todos os capítulos deste livro foram submetidos, aprovados e apresentados na XVI Semana Científica - 2018, sendo selecionados como os melhores trabalhos apresentados em Grupos Temáticos do evento.

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

U58 GALLAS, Ana Kelma Cunha.

Práticas exitosas e inovadoras em pesquisa: trabalhos premiados na XVI Semana Científica do UNIFSA – SEC 2018 | Centro Universitário Santo Agostinho / Ana Kelma Cunha Gallas (Org.). Teresina: UNIFSA, 2018/ São Paulo: Lestu, 2018.

312 p. *online*.

ISBN: 978-65-996314-0-5

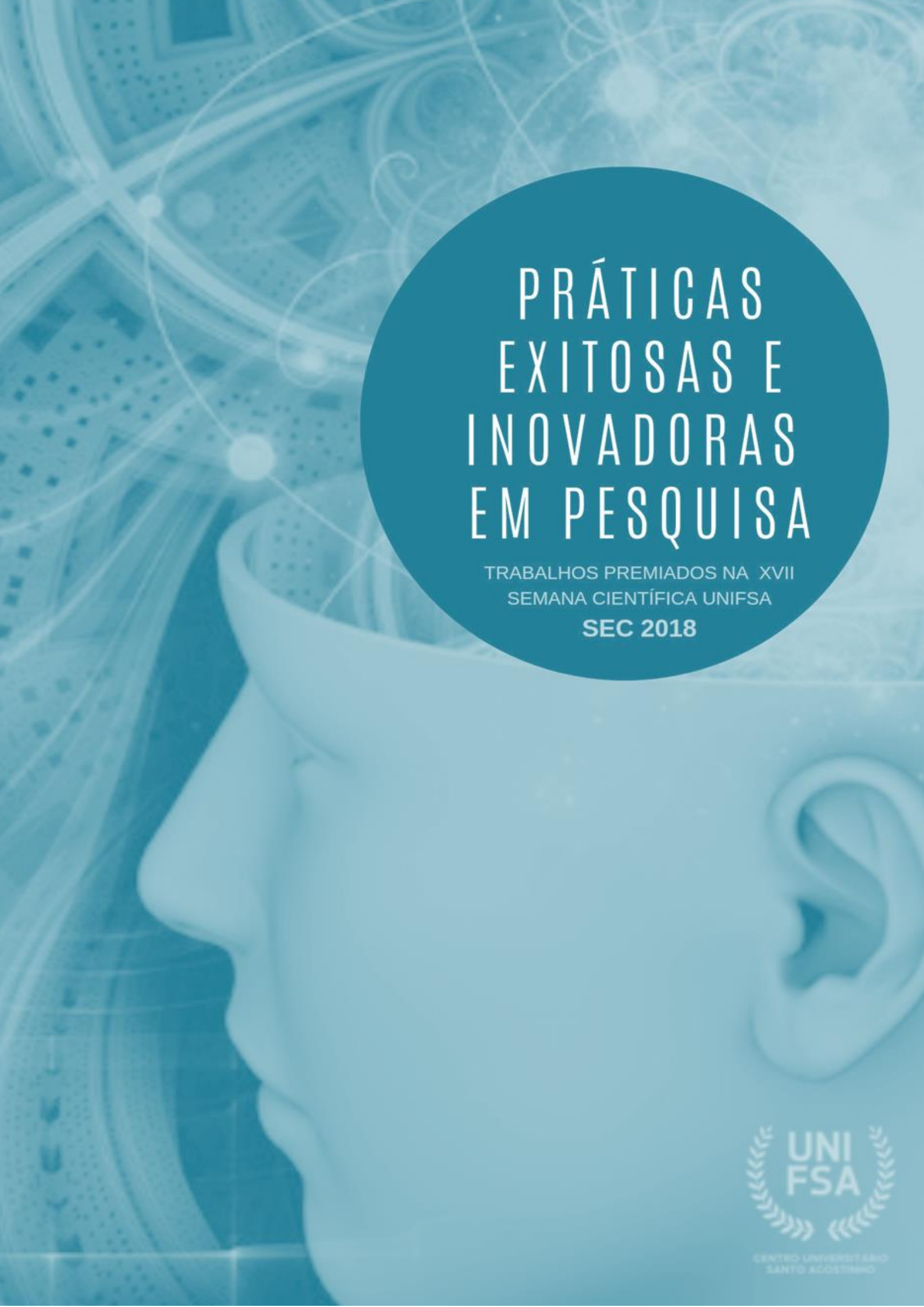
DOI: 10.51205/lestu.978-65-996314-0-5

Disponível em: <https://lestu.org/books/>

1. Semana Científica. 2. Pesquisa. 3. Inovação. 4. Sustentabilidade. 5. Ciência.

I. GALLAS, A. K. C. (Org.). II. Título. III. UNIFSA. IV. SEC 2018

CDD: 904.



PRÁTICAS EXITOSAS E INOVADORAS EM PESQUISA

TRABALHOS PREMIADOS NA XVII
SEMANA CIENTÍFICA UNIFSA
SEC 2018



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SANTO AGOSTINHO

25

AVALIAÇÃO *in silico* DE SEGURANÇA TOXICOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE ANTIVIRAIS DESENVOLVIDOS A PARTIR DO ZANAMIVIR¹

Viviane Leal Veloso²
Clailson da Silva Pinheiro³
Débora Cosse Silva⁴
Walicy Cosse Silva⁵
Charllyton Luis Sena da Costa⁶



RESUMO

As doenças virais têm sido mundialmente preocupantes nos últimos anos, sendo as respiratórias um os alvos bastante estudados pelos cientistas para o desenvolvimento de medicamentos capazes de inibir a ação dos vírus. Neste cenário, o zanamivir é um dos antivirais desenvolvidos para o tratamento da influenza A e B. Este fármaco inibe seletivamente a neuraminidase, proporcionando a agregação viral na superfície da célula e redução do vírus no trato respiratório. Assim, o estudo teve como objetivo desenvolver e analisar dez análogos do zanamivir, a fim de encontrar um análogo com segurança toxicológica melhor em relação à molécula de referência. Trata-se de um estudo desenvolvido por meio de ensaios *in silico* por meio de três programas computacionais: ACD/ChemSketch, MarvinSketch e PreADMET. Dentre os parâmetros toxicológicos observados, pode-se observar que os análogos desenvolvidos apresentaram vantagens em relação a molécula de referência, com menor grau de toxicidade. Diante de todos os parâmetros avaliados e os resultados vantajosos apresentados pelos análogos desenvolvidos, conclui-se que estas moléculas apresentam potencial como candidatas a um novo fármaco.

Palavras-Chave: Modificação molecular, Zanamivir, Desenvolvimento *in silico*.

¹ Trabalho apresentado na XVI Semana Científica do Centro Universitário Santo Agostinho – SEC 2018, evento realizado em Teresina, de 29 de setembro a 5 de outubro de 2018.

² Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.

E-mail: velosoviviane98@gmail.com

³ Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.

E-mail: clailson1995@hotmail.com

⁴ Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.

E-mail: deboracosse996@gmail.com

⁵ Discente do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.

E-mail: cosse.wallyce174.wc@gmail.com

⁶ Doutor em Biotecnologia. E-mail: charllyton@gmail.com

INTRODUÇÃO

Segundo Oliveira, Sá e Cruz (2004) e Greco, Tupinambás e Fonseca (2009) o vírus influenza é responsável por epidemias de doenças respiratórias e apresenta ampla distribuição mundial. Devido a constante variação genética que ele sofre, é responsável pela ocorrência frequente de surtos, epidemias e pandemias. Greco, Tupinambás e Fonseca (2009) afirmam que essas mutações ocorrem devido à fragmentação do material genético, que ao se dividir compartilha material com outros vírus, sendo formada uma nova cepa, com ou sem mais virulência. O vírus da influenza apresenta dois genes responsáveis pela codificação de proteínas virais de superfície, a hemaglutina-H e neuraminidase. Estas proteínas são responsáveis pelo reconhecimento celular e possibilitam a entrada do vírus influenza na célula.

Alguns antivirais foram desenvolvidos para o tratamento da influenza A e B. Entre eles podem-se citar o zanamivir. Segundo Cass, Efthymiopoulos e Bye (1999) este fármaco age inibindo seletivamente a neuraminidase, provocando a agregação viral na superfície celular e redução da disseminação do vírus no trato respiratório. No entanto, mesmo este fármaco apresentando ação biológica conhecida com resultados positivos, modificações em sua estrutura podem ser feitas gerando análogos do fármaco matriz com o intuito de apresentar características melhores em relação aos parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos. Diante disso, o objetivo deste estudo foi desenvolver dez análogos *in silico* do zanamivir, com menos características toxicológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental explicativo com abordagem qualitativa. Os ensaios *in silico* foram realizados usando os seguintes programas: ACD/ChemSketch, Marvin Sketch e a aplicação PreADMET (<https://preadmet.bmdrc.kr>). Os análogos do zanamivir foram desenhados no ChemSketch, e posteriormente, através do Marvin Sketch realizou-se a análise de anterioridade, a fim de garantir moléculas inovadoras. A avaliação *in silico* da toxicidade das moléculas através do PreADMET incluiu os seguintes parâmetros: (a) Carcinogenicidade em camundongos; (b) Carcinogenicidade em ratos; (c) Teste de Ames; (d) Toxicidade aguda por algas; (e) Toxicidade aguda da dafina; (f) Toxicidade aguda dos peixes; (g) Resultados *in vitro* do teste de Ames na cepa TA100 (ativação metabólica

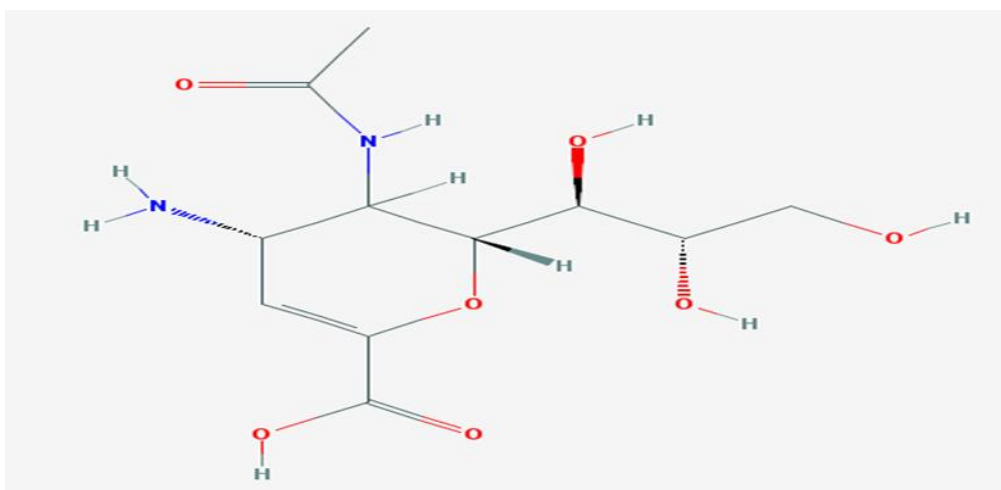
pelo homogenato de fígado de rato); (h) Resultado in vitro do teste de Ames na cepa TA100 (sem ativação metabólica); (i) Resultado in vitro do teste de Ames na cepa TA1535 (ativação metabólica por homogenato de fígado de rato); (j) Resultado in vitro do teste de Ames na cepa TA1535 (sem ativação metabólica).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estrutura orgânica do antiviral zanamivir possui vários grupos funcionais como ácidos carboxílicos, aminas e álcoois, que fazem parte do grupo farmacofórico da estrutura da molécula responsável pela atividade farmacológica do fármaco mediante ligação a seu sítio de ação, como proteínas, enzimas, receptores. Esses grupos funcionais fazem doações de hidrogênio, o que é crítico para a interação fármaco-receptor. Desta forma, a molécula só executa sua atividade farmacológica caso o número de doadores e aceptores esteja de acordo com o seu alvo, visto que esses grupos funcionais fazem parte de todo o grupo farmacofórico da molécula do zanamivir. Logo, esses pontos de ligação de hidrogênio não podem ser alterados para não prejudicar o grupo farmacofórico.

Através da ferramenta científica PreADMET os parâmetros toxicológicos de 10 análogos do Zanamivir foram avaliados. Nesse estudo *in silico* foi possível observar uma redução do potencial toxicológico de cada análogo *ME TOO* em relação à molécula de referência (Figura 1), a qual se mostra mais tóxica em alguns estudos já observados na literatura.

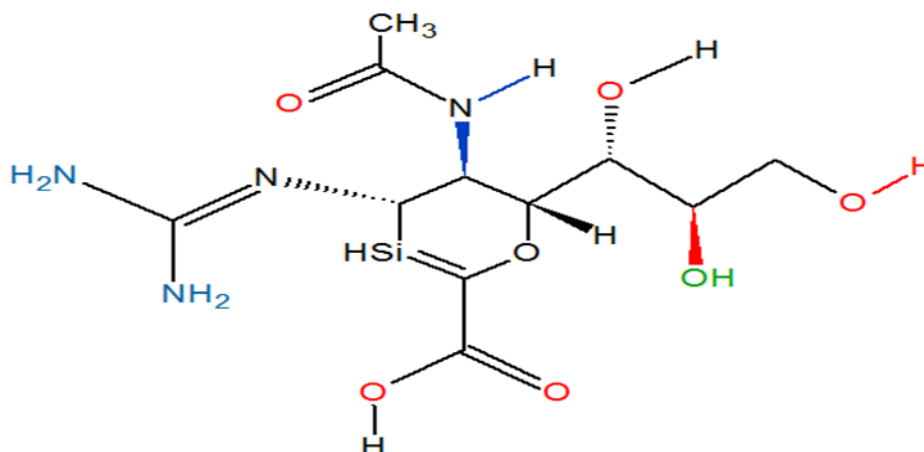
Figura 1. Estrutura da molécula de referência do zanamivir. Teresina, 2018.



Fonte: PubChem, 2018.

O análogo 1 (Figura 2) desenvolvido com adição do silício foi o que mostrou menor potencial toxicológico em relação ao Zanamivir, essa diminuição da toxicidade é de extrema relevância para a absorção do análogo desenvolvido visto que quanto mais lipofílica for a molécula mais tóxica ela será.

Figura 2. Estrutura do análogo do zanamivir com adição de silício. Teresina, 2018.



Fonte: ChemSketch, 2018.

O elemento silício possui propriedades intermediárias a do carbono. Após modificação no ChemSketh ele foi adicionado no anel aromático da estrutura molecular do zanamivir. Através de sua adição foi possível melhorar a estrutura do fármaco, visto que o anel aceitou o elemento muito bem por possuir similaridade com as propriedades do carbono, o que é extremamente relevante para a estabilidade da molécula, não alterando tanto as suas propriedades físico-químicas, como o número de doadores e aceptores de hidrogênio que fazem parte do grupo farmacofórico no qual o mesmo é crítico para a atividade biológica. Desta forma, o silício mostrou-se o melhor análogo desenvolvido para fins de testes in vitro no PreADMET.

Portanto, após a análise realizada observou-se uma melhora na segurança e eficácia de cada análogo desenvolvido, conforme observa-se nos Quadros 1 e 2. No Marvin Sketch após as modificações moleculares feitas em cada análogo foi possível observar que cada uma tem potencial para uma molécula inovadora no tratamento do vírus influenza. As alterações feitas visaram manter a atividade farmacoterapêutica de cada análogo desenvolvido para um melhor acompanhamento de cada paciente no tratamento da

patologia. No entanto, como os vírus são seres acelulares, cada análogo desenvolvido terá que passar por vários testes para avaliar o seu potencial farmacológico, ou seja, isso é limitante para cada uma das moléculas inovadoras

Quadro 1. Análise comparativa dos parâmetros toxicocinéticos a partir de análise realizada no programa base web PreADMET e Osiris Property Explorer (análogos do 1 ao 5). Teresina, 2018.

Parâmetros de análise toxicológica	Zanamivir	Análogo 1 com silício	Análogo 2 com cetona	Análogo 3 com As	Análogo 4 com P e H	Análogo 5 com N
Algas	0.469774	0,633957 **	0.454041	0.616086**	0.416001* *	0.376129
Teste de Ames	Mutagênica	Não mutagênico	Mutagênico	Não mutagênico	Mutagênico	Mutagênico
Carcinogenicidade em ratos	Negativo	Negativo	Negativo	Fora de alcance	Negativo	Negativo
Carcinogenicidade em camundongos	Negativo	Negativo	Positivo	Fora de alcance	Negativo	Negativo
Daphnia (microcrustáceo)	55.3044	85,7587 **	36,9097	103.144**	51.2626**	42.8058
hERG (inibição) / tecido humano	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Médio risco	Médio risco	Baixo risco
Medaka (peixe)	3217.2	8781,09 **	1535,83	11075.4**	2797.99**	1952.49
Minnow (peixe)	667.556	907,411 **	405,474	1049.84**	379.417**	443.13
TA100_10RLI	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
TA100_NA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
TA1535_10RLI	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
TA1535_NA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Fonte:PreADMET. 2018.

Quadro 2. Análise comparativa dos parâmetros toxicocinéticos a partir de análise realizada no programa base web PreADMET e Osiris Property Explorer (análogos do 6 ao 10). Teresina, 2018.

Parâmetros de análises toxicológicas	Análogo 6 com At	Análogo 7 com Sn	Análogo 8 com Ge	Análogo 9 com CH3	Análogo 10 com Al
Algas	0,503878 **	0,469774	0,711292 **	0,363527	0,469774
Teste de Ames	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico
Carcinogenicidade em ratos	Fora de alcance	Negativo	Fora de alcance	Negativo	Negativo
Carcinogenicidade em camundongos	Fora de alcance	Negativo	Fora de alcance	Negativo	Negativo
Daphnia (microcrustáceo)	63,0106 **	55.3044	65,5697 **	32,8966	55.3044
hERG (inibição) / tecido humano	Risco médio	Baixo risco	Risco médio	Baixo risco	Baixo risco
Medaka (peixe)	4263,59 **	3217,2	5155,36 **	1201,31	3217,2
Minnow (peixe)	774,922 **	667,556	1146,59 **	358,203	667,556
TA100_10RLI	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo

TA100_NA	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
TA1535_1ORLI	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
TA1535_NA	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Fonte: PreADMET. 2018.

CONCLUSÃO

Os estudos *in silico* contituem um dos métodos utilizados para obtenção de compostos mais eficientes e com efeitos indesejáveis diminuídos. Diante dos parâmetros toxicológicos avaliados e os resultados vantajosos apresentados pelos análogos desenvolvidos, conclui-se que estas moléculas têm potencial para serem candidatas à um novo fármaco.

REFERÊNCIAS

CASS, L. M. R.; EFTHYMIPOULOS, C.; BYE, A. Pharmacokinetics of Zanamivir After Intravenous, Oral, Inhaled or Intranasal Administration to Healthy Volunteers. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 36, n. 1, p. 1–11, 1999. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199936001-00001>>. Acesso em 3 jun. 2018.

GRECO, D. B.; TUPINAMBÁS, U.; FONSECA, M. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 19, n. 2, p. 132-139, 2009. Disponível em: <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/467>>. Acesso em: 3 jun. 2018.

OLIVEIRA, J. F.; SÁ, J. P. O.; CRUZ, M. E. M. Influenza virus A and B identification and monitoring in the population of Maceió. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 1, p. 241-246, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000100023>. Acesso em 3 jun. 2018.