CONCIFARMA
CONGRESSO ONLINE NACIONAL DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
01 a 05 de Junho 2021
ISBN Nº: 978-65-89908-34-0

EFEITO DO METABOLISMO NO MODO DE AÇÃO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 A PARTIR DE UMA PERSPECTIVA COMPUTACIONAL

Congresso Online Nacional de Ciências Farmacêuticas, 2ª edição, de 01/06/2021 a 04/06/2021
ISBN dos Anais: 978-65-89908-34-0

SOARES; Flávia Villela [1], CASTRO; Alexandre Alves de [2], ASSIS; Letícia Cristina [3], PORTA; Felipe de Almeida La [4], CUNHA; Elaine Fontes Ferreira da [5]

RESUMO

Atualmente, a saúde e economia mundial têm sido afetadas por uma nova doença causada pela COVID-19, que originada na China, espalhou rapidamente pelo mundo. Essa nova e mais agressiva cepa de coronavírus, conhecida como SARS-CoV-2, se replica no trato respiratório superior e os pacientes infectados produzem infinitas partículas de vírus que contribuem ainda mais para a disseminação da infecção. Compreender os efeitos do metabolismo no projeto racional de novos e mais eficientes fármacos ainda é um desafio. Até onde se sabe, não existem estratégias computacionais que possibilitem prever esses efeitos. Nessa perspectiva, o desenvolvimento de tais metodologias pode contribuir para reduzir os efeitos colaterais de fármacos, levando ao surgimento de medicamentos mais eficazes e seguros. Assim, a estratégia deste trabalho é baseada na simulação da fragmentação das moléculas do fármaco através da espectrometria de massa com ionização de elétrons (EI-MS), combinada com docking molecular e modelos ADMET em duas situações diferentes. Primeiramente, o medicamento é ancorado sem considerar os possíveis efeitos metabólicos. No segundo modelo, cada um dos intermediários dos resultados de EI-MS é ancorado e o metabolismo ocorre antes que o fármaco acesse o alvo biológico. Como prova de conceito foram investigados os principais antivirais usados em pesquisas clínicas para o tratamento da COVID-19, tais como Favipiravir, Galidesivir, Nitazoxanida, Remdesivir, Ribavirin, Cloroquina e Hidroxicloroquina. Todas estruturas foram otimizadas pelo método da Teoria do Funcional de Densidade (DFT), utilizando o pacote Gaussian 09. As trajetórias de fragmentação e os espectros de EI-MS foram previstos para os principais antivirais, sendo computados no programa QCEIMS. Posteriormente, os cálculos de ancoramento molecular foram realizados no programa AutoDock Vina. Também foi investigado o perfil ADMET (absorção, distribuição, mecanismo, excreção e toxicidade) dos antivirais e seus fragmentos metabólicos. Como resultado, a estratégia possibilitou avaliar a atividade biológica e a toxicidade dos subprodutos potenciais. Foi possível observar que os fragmentos desses fármacos podem ter como alvo a enzima viral principal protease (Mpro) e a RNA polimerase, que são dois alvos moleculares importantes para o tratamento da COVID-19. Além disso, notou-se que os fragmentos interagiram com o RNA de diferentes formas. Em relação a interação deles no sítio ativo da Mpro, observou-se que os maiores fragmentos interagem mais frequentemente com ambos os resíduos da díade catalítica, Cys145 e His41. Dentre os compostos

[1] Pós graduanda em Química pela UFLA, flavillela09@gmail.com
[2] Pós graduando em Química pela UFLA, alexandre.a.castro@hotmail.com
[3] Pesquisadora EMBRAPA-CAFÉ (Grant 234/2019) na UFLA , leticiaassisquimica@hotmail.com
[4] Professor de Química na UTFPR, felipe_laporta@yahoo.com.br
[5] Professora de Química na UFLA, elaine_cunha@ufla.br

analisados, a Nitazoxanida foi a que forneceu um complexo receptor-ligante mais estável (-5,6 kcal/mol) no sítio de ligação da Mpro. Enquanto no sítio de ligação da RNA polimerase, o Remdesivir apresentou a menor energia de interação (-9,9 kcal/mol), provando estar mais estabilizado no alvo molecular do que os outros fármacos investigados. De acordo com o estudo do metabolismo de fármacos abordados neste trabalho, eles podem gerar fragmentos mais ou menos estabilizadores, sendo esta tendência variável, de acordo com o medicamento investigado. Igualmente importante é a formação de fragmentos menos tóxicos do que os próprios fármacos, como observado neste estudo. Finalmente, o conjunto de análises desenvolvido pode trazer grandes contribuições para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da COVID-19 e outras doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Computacional, COVID-19, Fármacos, Metabolismo, SARS-CoV-2

[1] Pós graduanda em Química pela UFLA, flavillela09@gmail.com
[2] Pós graduando em Química pela UFLA, alexandre.a.castro@hotmail.com
[3] Pesquisadora EMBRAPA-CAFÉ (Grant 234/2019) na UFLA , leticiaassisquimica@hotmail.com
[4] Professor de Química na UTFPR, felipe_laporta@yahoo.com.br
[5] Professora de Química na UFLA, elaine_cunha@ufla.br