



NOVAS PERSPECTIVAS IN SILICO SOBRE A APLICAÇÃO DA (HIDROXI)CLOROQUINA EM CO-CRISTAIS DE ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2

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

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

RESUMO

A fim de contribuir para a luta contra o COVID-19, pesquisadores estão movendo investigações em prol de um tratamento eficaz (baseado principalmente em medicamentos conhecidos) contra a infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2. Recentemente, a combinação dos medicamentos cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) com a azitromicina (AZ) foi usada como estratégia e testada clinicamente para tratar o surto de SARS-CoV-2. Essa opção terapêutica ainda vem sendo debatida. Com base na literatura, co-cristais farmacêuticos, definidos como cristais multicomponentes que incorporam dois ou mais medicamentos, são considerados bons candidatos para diversas aplicações terapêuticas, por exibirem propriedades físico-químicas diferentes e melhoradas. Nesta perspectiva, acredita-se que um modelo computacional de sistemas de co-cristais seria importante para obter ganhos mais aprofundados sobre atividades biológicas direcionadas às pesquisas experimentais com foco no vírus SARS-CoV-2. Assim, o objetivo do trabalho foi avaliar o uso da CQ e HCQ com os antibióticos macrolídeos (como AZ, claritromicina (CL) e eritromicina A (ER)), como um sistema modelo de co-cristal a um estudo de triagem computacional. A escolha dos compostos foi baseada em estudos clínicos preliminares e no fato desses antibióticos serem usados principalmente para tratar pacientes com infecções do trato respiratório. Portanto, nesta perspectiva, foi criado o primeiro modelo teórico de co-cristais aplicado no tratamento da SARS-CoV-2. Acredita-se que esta estratégia pode trazer benefícios adicionais ao uso desta terapia, bem como contribuir para um melhor entendimento do ponto de vista molecular. Seis sistemas de modelo de co-cristal foram preparados neste estudo e são baseados na combinação de CQ e HCQ com os antibióticos AZ, CL ou ER, na razão estequiométrica de 1:1. Como estratégia, a célula unitária desses compostos foi aqui replicada para o conjunto investigado de monocristais e co-cristais, ou seja, seus parâmetros estruturais se mantiveram próximos o possível. Todos esses sistemas foram otimizados e suas propriedades estruturais e vibracionais foram avaliadas no nível teórico PM6, usando o pacote Gaussian 09. A fim de melhor descrever as propriedades eletrônicas/ópticas para esses sistemas, também foi empregada a teoria do funcional de densidade dependente do tempo de Kohn-Sham (TDDFT) usando o funcional B3LYP com o conjunto de base 6-31+G (d, p). Além das cargas parciais dos átomos também foi elucidado pelos cálculos, os orbitais de ligação natural (NBO). Os resultados permitem uma interpretação em profundidade para o processo de

¹ Pós graduando em Química pela UFLA, alexandre.a.castro@hotmail.com

² Pós graduanda em Química pela UFLA, flavillela09@gmail.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

transferência de energia e carga intramolecular nestes co-cristais, que é fundamental para a racionalização de suas propriedades funcionais, e fornece uma maneira inovadora de conectar mudanças estruturais com cinética de transferência eletrônica. No geral, os co-cristais de CQ e HQ combinados com AZ melhoraram significativamente a afinidade e diminuíram a toxicidade, tornando-os agentes terapêuticos mais potentes contra a SARS-CoV-2. No entanto, deve-se enfatizar que os benefícios potenciais dessa opção terapêutica só podem ser determinados na prática a partir de estudos clínicos rigorosos. Em resumo, esses achados teóricos são de grande importância e fornecem uma nova perspectiva molecular sobre a eficácia e toxicidade dos co-cristais formados entre CQ ou HCQ com os antibióticos macrolídeos para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

PALAVRAS-CHAVE: Antibióticos macrolídeos, co-cristais, in silico, COVID-19, SARS-CoV-2

¹ Pós graduando em Química pela UFLA, alexandre.a.castro@hotmail.com

² Pós graduanda em Química pela UFLA, flavillela09@gmail.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