

11ª Jornada Científica e
Tecnológica do IFSULDEMINAS

& **8º** Simpósio de
Pós-Graduação

ESTUDO TEÓRICO COMPUTACIONAL DE COMPOSTOS FENÓLICOS NATURAIS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTI-CANDIDA ALBICANS

Ricardo L. QUINTINO¹; Bianca N. de LIMA²; Luiz F. MOTTA³

RESUMO

A cândida, descrita como uma levedura oportunista e comensal, habita as áreas nosocomiais, tratos intestinais e mucosas vaginais, ao ponto que a infecção patológica pode ser explicada devido a proliferação demasiada do fungo. Os agentes antifúngicos como a anfotericina B e 5-fluorocitosina possuem toxicidade elevada ao organismo humano, porém são utilizados no combate e tratamento da candidíase. Neste trabalho com base na literatura, será utilizada uma alternativa a partir de compostos fenólicos naturais que já apresentam atividade anti-candida por apresentarem maior reatividade e efetividade biológica em comparação aos agentes utilizados no mercado. Portanto, para fins de planejamento racional de fármacos será realizado o estudo teórico computacional com intuito de relacionar quantitativamente a estrutura química dos derivados fenólicos com a atividade biológica experimental por intermédio do estudo QSAR.

Palavras-chave: Química Medicinal; Estudo QSAR; Modelagem Molecular; Candidíase.

1. INTRODUÇÃO

A *Candida* pode ser descrita como um microorganismo oportunista e comensal, encontrado nas mucosas bucais e vaginais como também no trato gastrointestinal. Estas leveduras tendem a se transformar em forma patogênica devido à má higienização, relações sexuais sem preservativos e taxas hormonais desreguladas, resultando em proliferação e conseqüentemente em infecção conhecida como candidíase (GOLAN et. al., 2009).

Atualmente, as espécies do gênero *Candida* que merecem destaque são *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. dubliniensis* (GALLUCCI et al., 2013). A candidíase vaginal, provocada principalmente pela *C. albicans*, é a mais decorrente e frequente nos quadros clínicos. Os sintomas gerais são erupções cutâneas avermelhadas, coceira, ardor e um corrimento esbranquiçado ou amarelado de significativo odor (AARON, 2016).

Observa-se que a ocorrência de candidíase em pacientes imunodeficientes (HIV+, leucêmicos ou em tratamento de câncer) é maior, uma vez que o sistema imunológico está comprometido, concomitantemente, o desenvolvimento da *Candida* é favorecido. Pesquisas demonstraram que a maioria dos pacientes com HIV+, em torno de 90%, apresenta candidíase ao

¹ Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: ricardolanzellottiquintino@hotmail.com;

² Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: bianca_natalia1996@hotmail.com;

³ Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: luiz.motta@ifsuldeminas.edu.br;

menos uma vez ao decorrer da doença (SIDRIM; MOREIRA, 1999), como também uma das principais causas de morte em pacientes com imunodeficiência.

Mundialmente notaram-se relatos de resistência das cepas de *C. Albicans* aos fármacos utilizados no tratamento da infecção. A anfotericina B e a 5-fluorocitosina são exemplos de fármacos antifúngicos utilizados no tratamento de candidíase, mesmo apresentando elevada toxicidade humana (GOLAN et al., 2009). Consta na literatura que compostos fenólicos naturais possuem capacidade antifúngica contra espécies de *Candida* (GALLUCCI et al., 2013).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Química Medicinal tem como objetivo planejar, investigar e desenvolver novos compostos (análogos) com atividades biológicas promissoras a partir de um determinado protótipo (*Lead Compound*) através da relação quantitativa entre estrutura química e atividade biológica (QSAR) (MOTTA, 2012). O estudo QSAR é fundamental, pois através de um planejamento racional é possível sintetizar novos fármacos mais ativos e com menor toxicidade humana.

Christopher A. Lipinski ao desenvolver a “Regra dos Cinco”, indica se uma molécula poderá ser um fármaco promissor ao possuir valores de descritores físico-químicos correlacionados com a permeabilidade, solubilidade e estrutura química (LIPINSKI et al., 2001). São estes: Massa Molar menor que 500 g.mol⁻¹; Log P menor que 5; a somatória de grupos doadores e receptores de ligação de hidrogênio, devem ser menor que 5 e menor que 10, respectivamente e área superficial polar menor que 140 Å² (BRESOLIN; CECHINEL-FILHO, 2010).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para desenvolvimento do estudo QSAR, utilizou-se catorze compostos fenólicos naturais (Figura 1).

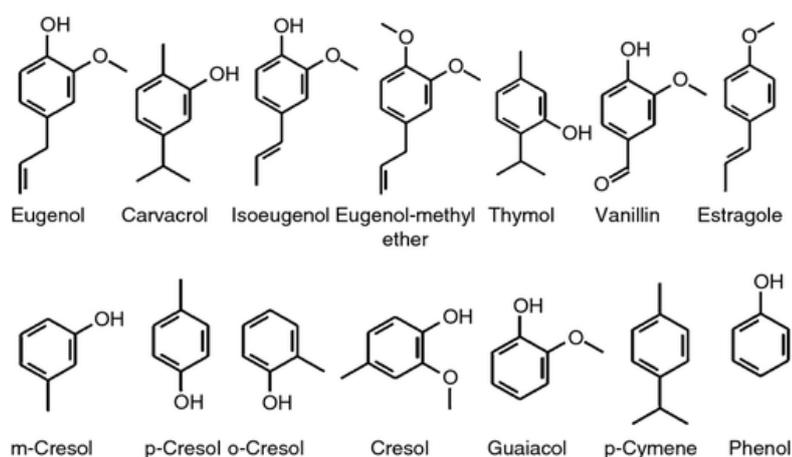


Figura 1: Derivados fenólicos naturais. ACD/ChemSketch® (Freeware), versão 2018.

Inicialmente realizou-se a modelagem molecular (MM): os derivados foram desenhados

bidimensionalmente (2D) e visualizados tridimensionalmente (3D) utilizando o programa ACD/ChemSketch® Freeware versão 2018. Posteriormente, realizou-se a minimização energética para todos os compostos empregando o Método Quântico Semi-empírico PM3 (Parametric Method 3) com auxílio do programa Arguslab® Freeware versão 4.0. Com o propósito de obter os mínimos locais (mínimos de energia) para os derivados fenólicos efetuou-se a otimização geométrica molecular por Teoria do Funcional de Densidade (Density Functional Theory - DFT), via método híbrido B3LYP (LEE, et. al., 1988) empregando a função de base 6-31G*, utilizando simultaneamente o Método Simplex para simular os derivados em ambiente aquoso com constante dielétrica 78 com auxílio do programa Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3.

Em segunda instância, calculou-se as propriedades moleculares de natureza hidrofóbica, termodinâmica, estereoquímica e eletrônica a partir dos programas computacionais ChemSketch® versão 2018, ArgusLab® versão 4.0, ChemSitePro® versão 9.0 e Molecular Modeling Pro Plus® (MMPPlus) versão 6.3.3. Foi utilizado via Quimioinformática os bancos de dados ChemSpider® versão 2014 e o Molinspiration Cheminformatics da indústria farmacêutica NOVARTIS.

Por fim, na terceira etapa da pesquisa, será realizada a Análise Quimiométrica (regressão linear simples, seleção de modelos lineares, regressão linear multivariada e validação cruzada) com auxílio do programa estatístico BuildQSAR 2009 Freeware® versão 2.1, com objetivo de obter um modelo multidimensional que justifique a atividade biológica experimental dos derivados fenólicos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao efetuar as minimizações energéticas e otimizações geométricas dos 14 derivados fenólicos, verificou-se uma diminuição significativa na energia estérica para todos os derivados. O menor mínimo local energético representa maior estabilidade do derivado fenólico. Ao calcular as propriedades de natureza hidrofóbico-hidrofílica, termodinâmica, eletrônica e estereoquímica, destacaram-se valores significativos referentes ao volume molar (VM), coeficiente de partição octanol/água (Log P) e a diferença energética entre os orbitais de fronteira LUMO e HOMO para vanilina e o fenol, composto mais ativo e menos ativo, respectivamente.

Ao aplicar e analisar a regra de Lipinski para os 14 derivados fenólicos estudados comprovou-se que todos obedeceram aos parâmetros descritos por Lipinski, portanto, podem ser considerados fármacos promissores.

5. CONCLUSÕES

Por intermédio da modelagem molecular (MM) pode-se obter resultados parciais. Como descritores relevantes destacou-se o Gap, moleza molecular e área superficial polar e menor Log P, os quais corroboram com a elevada atividade biológica experimental dos derivados fenólicos. Além disso, notou-se que a cada processo de otimização geométrica ocorreu considerável redução na

energia estérica dos derivados obtendo estruturas químicas com maior estabilidade e para finalizar, observou-se que todos os derivados não violaram a regra de Lipinski. Portanto, é necessário realizar futuros estudos quimiométricos, para justificar a atividade biológica experimental dos compostos fenólicos naturais analisados, a fim de empregá-los como alternativas ao combate à candidíase.

6. AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Química Computacional e Quimiometria (LQCQ) do IFSULDEMINAS: *Campus* Pouso Alegre.

7. REFERÊNCIAS

AARON, D.M. **Candidíase (infecção por levedura)**. Manual MSD, Versão Saúde para a Família, 2016. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/distúrbios-da-pele/infecções-fúngicas-da-pele/candidíase-infecção-por-levedura>. Acesso em: 27 jul. 2019.

LEE, C.; YANG, W. e PARR, R.G. **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density**. Phys. Rev. B 37, 1988.

BRESOLIN, T. M. B.; CECHINEL Filho, V. **Fármacos e Medicamentos: Uma abordagem Multidisciplinar**. Santos: São Paulo, 2010.

GALLUCCI, M. N. et al. ***In vitro* activity of natural phenolic compounds against fluconazole-resistant *Candida* species: a quantitative structure-activity relationship analysis**. *Journal Applied Microbiology*, 116 ed, 795-804 p., 2013.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia: A Base Farmacológica da Farmacoterapia**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2009.

LIPINSKI, C.A., et. al. **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 46 (1-3), 3-26.

MOTTA, L. F. **Planejamento racional no desenvolvimento de novos derivados de chalcona como agentes anti-*Candida Albicans***. Campinas, 2012. Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, 2012.

SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais de micologia médica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1999.