



DIAMIDAS COMO AGENTES ANTI-CHAGAS: UMA INVESTIGAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS *IN SILICO* CORRELACIONADAS À ATIVIDADE BIOLÓGICA

Yara Maciel Pereira¹; Flávia Letícia Carazza Neri²; Paola Vitória Rocha de Paula³; Michelle Peixoto Rodrigues⁴, Róbson Ricardo Teixeira⁵, Magna da Conceição Miguel Arcanjo de Rezende⁶, Fabricio Marques de Oliveira⁷

1 Yara Maciel Pereira, Bolsista IFMG, Informática, IFMG Campus Ouro Branco, Conselheiro Lafaiete- MG; yaramacielpereira@gmail.com

2 Flávia Letícia Carazza Neri, Bolsista IFMG, Informática, IFMG Campus Ouro Branco, Conselheiro Lafaiete- MG; flaviacarazza.ifmg@gmail.com

3 Paola Vitória Rocha de Paula, Bolsista IFMG, Sistema de Informação, IFMG Campus Ouro Branco, Ouro Branco- MG; paolaqq0@icloud.com

4 Michelle Peixoto Rodrigues, Universidade Federal de Viçosa - UFV, Viçosa - MG; michellepr90@hotmail.com

5 Róbson Ricardo Teixeira, Universidade Federal de Viçosa - UFV, Viçosa - MG; robsonr.teixeira@ufv.br

6 Magna da Conceição Miguel Arcanjo de Rezende, Centro Universitário Santa Rita - Unifasar, Conselheiro Lafaiete - MG; magnarcanjo@hotmail.com

7 Orientador: Fabricio Marques de Oliveira, Campus Ouro Branco; fabricio.marques@ifmg.edu.br

RESUMO

A Doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, é um grave problema de saúde pública, com opções terapêuticas limitadas e frequentemente ineficazes na fase crônica. Este estudo avaliou compostos diamidas inspirados em inibidores de quinases, investigando sua atividade trypanocida por meio de ensaios biológicos seguidos de análises *in silico*. As ferramentas Molinspiration e SwissADME foram utilizadas para avaliar propriedades como LogP, TPSA, peso molecular e conformidade com as Regras de Lipinski e Veber, buscando correlações que pudessem orientar a síntese de novos compostos. O composto **1j** (IC₅₀ = 4,3 µM) destacou-se como o mais ativo. Apesar de não terem sido encontradas correlações estatísticas fortes entre as propriedades físico-químicas e a atividade biológica, os cálculos *in silico* mostraram-se úteis como ferramentas complementares, ajudando a priorizar compostos para estudos futuros. Esses resultados destacam a complexidade do desenvolvimento de novas terapias e a importância de abordagens integradas para otimizar a triagem e orientar o aprimoramento estrutural de candidatos promissores.

PALAVRAS-CHAVE: *Trypanosoma cruzi*. Doença de Chagas. Fármacos. Cálculos *in silico*

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, continua sendo um grave problema de saúde pública em regiões da América Latina, afetando milhões de pessoas e causando milhares de mortes anualmente. O tratamento disponível, baseado em benzonidazol e nifurtimox, apresenta limitações consideráveis, especialmente em casos de infecção crônica, onde a eficácia é reduzida e os efeitos colaterais são frequentes. Dessa forma, há uma necessidade urgente de



alternativas terapêuticas que sejam mais seguras e eficientes, particularmente para os pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais (MEDINA-BUELVAS et al., 2021).

Diante desse cenário, compostos diamidas inspirados em inibidores de quinases, como o SRPIN340, surgem como uma opção promissora. Essas moléculas têm demonstrado atividade significativa contra o *T. cruzi* em ensaios *in vitro* e *in vivo*, destacando-se pela sua seletividade e potencial trypanocida. O design racional desses compostos, com base em inibidores de quinases específicas do parasita, permite uma abordagem direcionada, buscando reduzir a replicação do parasita sem comprometer células hospedeiras. Esta estratégia oferece uma nova perspectiva para o combate à doença, podendo superar os obstáculos associados aos tratamentos convencionais (TORCHELSEN et al., 2023).

Além disso, a utilização de cálculos *in silico* está sendo avaliada quanto à sua capacidade de orientar as atividades biológicas observadas e os parâmetros analisados. Essa abordagem visa aprimorar o desenvolvimento de novos compostos, direcionando os esforços de pesquisa para moléculas com maior potencial terapêutico de forma mais precisa e eficiente.

2. METODOLOGIA

A seleção dos compostos analisados neste estudo foi fundamentada em um trabalho previamente publicado pelo grupo de pesquisa colaborador, assegurando, dessa forma, a relevância científica e a qualidade das moléculas investigadas.

Para investigar as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas das moléculas sintetizadas (**1a-1k** e **2a-2k**), foram realizados cálculos *in silico* utilizando as plataformas Molinspiration e SwissADME. Essas ferramentas permitiram avaliação dos compostos quanto à biodisponibilidade, toxicidade, e características físico-químicas essenciais para o desenvolvimento de novos fármacos.

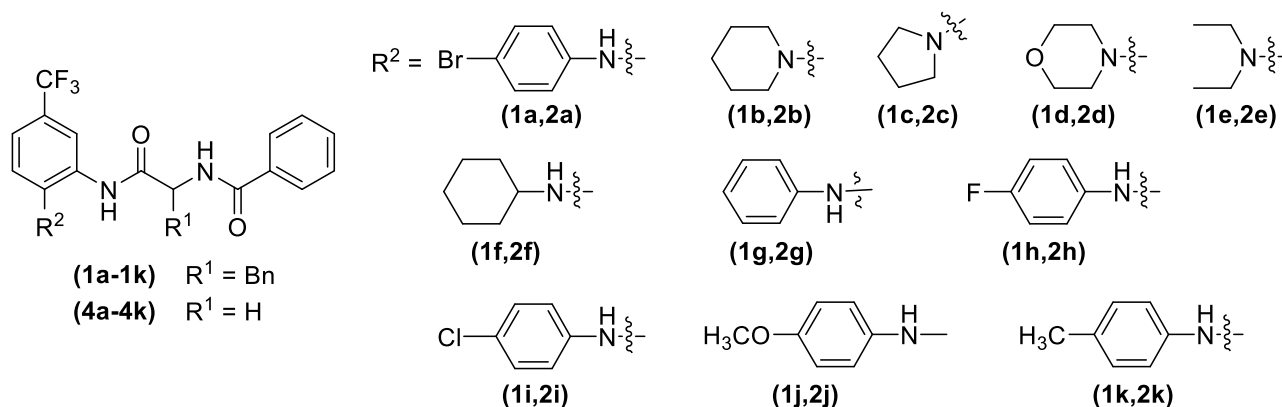


Figura 1. Estrutura dos compostos avaliados (TORCHELSEN et al., 2023).

Inicialmente, as estruturas moleculares das séries **1** e **2** foram inseridas no Molinspiration, que forneceu dados sobre a capacidade de absorção intestinal, número de ligações de hidrogênio, índice de lipofilicidade (logP), e conformidade com a Regra de Lipinski. Esses parâmetros são críticos para prever a capacidade de penetração e biodisponibilidade dos compostos em estudo.

Em seguida, o SwissADME (disponível em <http://www.swissadme.ch>) foi empregado para a análise de propriedades ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). Esta plataforma permitiu calcular o índice de permeabilidade, a conformidade com a Regra de Veber, o TPSA (área polar de superfície total) e a estabilidade metabólica dos compostos.

A partir dessas análises *in silico*, foi possível buscar correlação das características estruturais dos compostos sintetizados com os dados de atividade biológica obtidos previamente. Esta abordagem permite avaliar a adequação das moléculas como candidatas a fármacos, na busca por orientação para futuras otimizações e estudos experimentais adicionais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise qualitativa dos compostos ativos e inativos revela padrões importantes nas suas propriedades físico-químicas e na atividade biológica contra o alvo avaliado. Os compostos mais ativos, como o **1j** ($\text{IC}_{50} = 4,3 \mu\text{M}$), exibem combinações específicas de características que favorecem a permeabilidade celular e interações biológicas eficazes, enquanto compostos inativos, como **1a** e **2f**, apresentam propriedades menos adequadas.



O composto **1j**, com IC_{50} de $4,3 \mu M$, destaca-se como o mais ativo da série. Ele apresenta um peso molecular de $533,54 \text{ g/mol}$, um LogP de $6,60$ e uma área de superfície polar (TPSA) de $70,23 \text{ \AA}^2$. Embora viole a Regra de Lipinski devido ao LogP superior a 5 , ele possui um número equilibrado de ligações rotacionais ($n_{\text{rotB}} = 8$), aceptadores de ligação de hidrogênio ($n_{\text{ON}} = 6$) e doadores de ligação de hidrogênio ($n_{\text{OHNH}} = 2$). Essa combinação favorece a interação com o alvo biológico e mantém uma permeabilidade adequada, indicando que a violação do LogP foi compensada por outros parâmetros.

Por outro lado, o composto **1a**, classificado como inativo, possui um peso molecular de $582,41 \text{ g/mol}$, LogP de $7,35$ e TPSA de $70,23 \text{ \AA}^2$. Apesar de apresentar valores de TPSA dentro da faixa recomendada para permeabilidade, seu peso molecular elevado e hidrofobicidade excessiva comprometem sua biodisponibilidade. Essa combinação de fatores provavelmente dificulta a interação eficaz com o alvo biológico.

Outros compostos inativos, como **2f**, também apresentam propriedades que limitam sua atividade. O composto tem peso molecular de $419,44 \text{ g/mol}$, LogP de $5,55$ e TPSA de $70,23 \text{ \AA}^2$. Embora respeite a Regra de Lipinski, seu perfil não parece favorável para alta atividade biológica, possivelmente devido à interação inadequada com o alvo ou à falta de características complementares que favoreçam a eficácia.

A flexibilidade molecular, medida pelo número de rotações (n_{rotB}), não é isoladamente determinante para a atividade biológica. Compostos ativos, como **1j** ($n_{\text{rotB}} = 8$) e **1h** ($n_{\text{rotB}} = 9$), mostram que essa propriedade deve ser combinada com parâmetros como peso molecular e polaridade para garantir a eficácia. Em contrapartida, compostos inativos como **1a** e **2f**, com valores de n_{rotB} equivalentes a compostos ativos, sugerem que fatores como peso molecular elevado ou hidrofobicidade excessiva podem superar os efeitos positivos de uma flexibilidade adequada.

A polaridade, representada pelos parâmetros n_{OHNH} e n_{ON} , desempenha um papel importante na permeabilidade e na interação com o alvo biológico, mas isoladamente não determina a atividade. O composto **1h**, com IC_{50} de $10 \mu M$, possui $n_{\text{OHNH}} = 3$ e $n_{\text{ON}} = 5$, favorecendo o equilíbrio entre polaridade e hidrofobicidade. Em comparação, o composto **2g**, com os mesmos valores de n_{OHNH} e n_{ON} , apresenta IC_{50} de $11,5 \mu M$, sugerindo que outros fatores, como peso molecular ou hidrofobicidade, influenciam na eficácia.



CONCLUSÕES

Este estudo integrou abordagens *in silico* e experimentais para avaliar compostos diamidas contra *Trypanosoma cruzi*, destacando propriedades físico-químicas essenciais para a atividade trypanocida, como peso molecular, LogP, TPSA e flexibilidade molecular. A análise qualitativa evidencia que compostos mais ativos, como **1j** e **1h**, apresentam uma combinação favorável de peso molecular, polaridade, flexibilidade e hidrofobicidade. Entretanto, padrões qualitativos podem não ser universais, já que compostos com parâmetros semelhantes, como **2g**, exibem diferenças de atividade que refletem a complexidade da interação entre múltiplos fatores físico-químicos.

Embora os dados analisados não tenham exibido correlações estatísticas fortes, os cálculos *in silico* continuam sendo ferramentas fundamentais no processo de triagem de compostos. Eles permitem uma avaliação inicial rápida e econômica de propriedades relevantes, como permeabilidade, biodisponibilidade e potencial de interação com alvos biológicos. Além disso, auxiliam na identificação de tendências gerais e na priorização de compostos para estudos experimentais, otimizando recursos e aumentando a eficiência no desenvolvimento de fármacos.

REFERÊNCIAS

TORCHELSEN, F. K. V. S.; PEDROSA, T. C. F.; RODRIGUES, M. P.; et al. Novel diamides inspired by protein kinase inhibitors as anti-*Trypanosoma cruzi* agents: in vitro and in vivo evaluations. *Future Medicinal Chemistry*. 2023. DOI: 10.4155/fmc-2023-0090.

MEDINA-BUELVAS, D. M.; RODRÍGUEZ-SOSA, M.; VEJA, L. Characterization of macrophage polarization in mice infected with Ninoa strain of *Trypanosoma cruzi*. *Pathogens*, v. 10, p. 1444, 2021. DOI: 10.3390/pathogens10111444.