

## POTENCIALIZAÇÃO DE FÁRMACOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS ATRAVÉS DA COMPLEXAÇÃO COM RUTÊNIO(II): UMA ABORDAGEM DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

**Erica Martins Duarte**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

[erica.duarte@aluno.unifametro.edu.br](mailto:erica.duarte@aluno.unifametro.edu.br)

**Gabriel da Silva Araújo**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

[gabriel.araujo@aluno.unifametro.edu.br](mailto:gabriel.araujo@aluno.unifametro.edu.br)

**Larissa Victoria Santos Da Silva**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

[gabriel.araujo@aluno.unifametro.edu.br](mailto:gabriel.araujo@aluno.unifametro.edu.br)

**Florêncio Sousa Gouveia Júnior**

Docente - Centro Universitário Fametro – Unifametro

[florencio.junior@professor.unifametro.edu.br](mailto:florencio.junior@professor.unifametro.edu.br)

**Área Temática:** Produtos Naturais, Farmacológicos e Cosméticos

**Área de Conhecimento:** Ciências da Saúde

**Encontro Científico:** XIII Encontro de Iniciação à Pesquisa

**Introdução:** As doenças infecciosas negligenciadas (DINs), como a tuberculose, a toxoplasmose e a doença de Chagas, constituem um dos maiores desafios da saúde global. Juntas, elas são responsáveis por uma elevada carga de morbidade e mortalidade, afetando bilhões de pessoas e perpetuando ciclos de pobreza em comunidades vulneráveis.<sup>1</sup> Considerando as atuais dificuldades no tratamento dessas DINs, a busca por estratégias inovadoras para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais seguros e eficazes é uma prioridade científica urgente. Neste cenário, a química medicinal bioinorgânica, que explora o uso de íons metálicos no desenho de fármacos, emerge como uma fronteira promissora. Dentre os metais de transição estudados, o rutênio tem recebido destaque excepcional como um candidato para o desenvolvimento de metalofármacos.<sup>2</sup> Complexos de coordenação de rutênio exibem uma combinação única de propriedades físico-químicas favoráveis, incluindo uma toxicidade sistêmica consideravelmente baixa, e uma química de coordenação versátil que permite a modulação precisa de sua reatividade, estabilidade e lipofilicidade. **Objetivo:** Diante disso, este trabalho teve como objetivo avaliar, por meio de simulações computacionais, o potencial terapêutico aprimorado dos fármacos pirazinamida,

pirimetamina e benzonidazol, utilizados no tratamento de DINs, após sua coordenação a um centro metálico de rutênio, especificamente ao sistema  $cis$ -[RuCl(bipiridina)<sub>2</sub>(fármaco)]<sup>2+</sup>.

**Metodologia:** Para investigar essa hipótese, foram empregadas metodologias de química computacional. As estruturas tridimensionais dos fármacos livres e de seus respectivos complexos de rutênio foram otimizadas geometricamente utilizando o software Gaussian9, a fim de obter suas conformações de menor energia. Subsequentemente, foram realizados estudos de docagem molecular com o código AutoDock4 para prever a afinidade de ligação desses compostos a alvos terapêuticos relevantes.<sup>3</sup> Os alvos selecionados foram: a aspartato descarboxilase de *Micobacterium tuberculosis* (PDB ID: 6oz9) para a pirazinamida, a di-hidrofolato redutase-timidilato sintase de *Toxoplasma gondii* (PDB ID: 7fgy) para a pirimetamina, e a Partícula do Nucleossoma de *Trypanosoma brucei* (PDB ID: 8com) para o benzonidazol. **Resultados e Discussão:** Os resultados das simulações de docking, expressos em energia de afinidade de ligação ( $\Delta G_{lig}$ ), demonstraram uma melhora notável para todos os compostos após a complexação. A pirazinamida livre apresentou  $\Delta G_{lig}$  de -4,74 kcal/mol, enquanto seu complexo de rutênio atingiu -7,76 kcal/mol. O benzonidazol, por sua vez, passou de -6,77 kcal/mol (livre) para -11,18 kcal/mol (complexado). De forma ainda mais expressiva, a pirimetamina exibiu um aumento na afinidade de -7,53 kcal/mol para -12,22 kcal/mol após a coordenação ao centro metálico. O aumento substancial e consistente nos valores de energia de afinidade para os três sistemas sugere que a porção  $cis$ -[RuCl(bipiridina)<sub>2</sub>(fármaco)]<sup>2+</sup> promove interações intermoleculares mais favoráveis e estáveis com os sítios ativos dos alvos biológicos. **Considerações finais:** Esses resultados *in silico* indicam que a complexação com rutênio é uma abordagem promissora para potencializar a atividade dos fármacos estudados contra tuberculose, toxoplasmose e doença de Chagas. Os complexos de coordenação aqui propostos representam candidatos promissores para a síntese e subsequente validação experimental através de ensaios *in vitro* e *in vivo*, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de metalofármacos mais eficazes no combate a doenças negligenciadas.

**Palavras-chave:** Rutênio; docking; doenças negligenciadas; complexos de coordenação

### Referências:

1. CA, J., *et al.* Neglected Tropical Diseases: A Comprehensive Review. **Cureus**, v. 16, n. 2, p. e53933, 2024.
2. CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, v.

232, n. 1, p. 69-93, 2002.

3. MORRIS, G. M., *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J Comput Chem**, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.