

Previsão da permeabilidade *in vitro* de derivados da nifuroxazida com atividade frente a cepas multirresistentes de *S. aureus* (MRSA).

Mariane B. Fernandes¹ (PG), Marcus T. Scotti² (PQ)*, José Eduardo Gonçalves¹ (PQ), Leoberto Costa Tavares¹ (PQ), Sílvia Storpirtis¹ (PQ).

¹ Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bl. 13, Cidade Universitária, 05508-900, São Paulo – SP, Brasil. ² Centro de Ciências Aplicadas e Educação, Universidade Federal da Paraíba, Campus IV, Litoral Norte, Rio Tinto – Paraíba, Brasil.

Palavras Chave: nitrocompostos, nifuroxazida, *Staphylococcus aureus*, PCA, células Caco-2, Volsurf.

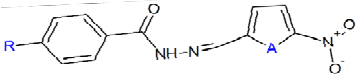
Introdução

Embora potentes fármacos anti-estafilocócicos estejam disponíveis, as infecções causadas por este patógeno continuam a apresentar significativa morbidade e mortalidade devido ao aparecimento de cepas com resistência a múltiplos fármacos. Compostos 5-nitro-heterocíclicos derivados da nifuroxazida têm apresentado satisfatória atividade *in vitro* frente a estas bactérias¹, sendo necessária a avaliação da biodisponibilidade oral para se obter uma eficiente seleção e aprimoramento da estrutura molecular. Neste contexto, o presente estudo tem por objetivo aplicar a abordagem do PCA, usando o programa Volsurf como ferramenta de previsão da permeabilidade *in vitro* através de células Caco-2 visando à seleção de análogos da nifuroxazida para posterior realização de ensaios experimentais e proposta de estrutura de um composto líder.

Resultados e Discussão

A estrutura molecular da série de compostos análogos à nifuroxazida está representada na Tabela 1. Foram também incluídos no estudo a nifuroxazida (id13), a nitrofurantoína (id14) e compostos cujos valores de permeabilidade através de células Caco-2 foram previamente obtidos (fluoresceína – id15, lamivudina – id 16, zidovudina – id 17 e rifampicina – id 18).

Tabela 1. Estrutura molecular dos análogos da nifuroxazida.



| id | substância | apelido | A | R |
|----|---|----------|---|-----------------------------------|
| 1 | 5-nitro-2-furfurilideno benzidrazida | HFUR | O | -H |
| 2 | 5-nitro-2-furfurilideno 4-metilbenzidrazida | MeFUR | O | -CH ₃ |
| 3 | 5-nitro-2-furfurilideno 4-etoxibenidrazida | EtoFUR | O | -OCH ₂ CH ₃ |
| 4 | 5-nitro-2-furfurilideno 4-aminobenidrazida | AminoFUR | O | -NH ₂ |
| 5 | 5-nitro-2-furfurilideno 4-bromobenidrazida | BrFUR | O | -Br |
| 6 | 5-nitro-2-furfurilideno 4-acetilbenidrazida | AcFUR | O | -COCH ₃ |
| 7 | 5-nitro-2-tiofilideno benzidrazida | HTIO | S | -H |
| 8 | 5-nitro-2-tiofilideno 4-metilbenzidrazida | MeTIO | S | -CH ₃ |
| 9 | 5-nitro-2-tiofilideno 4-etoxibenidrazida | EtoTIO | S | -OCH ₂ CH ₃ |
| 10 | 5-nitro-2-tiofilideno 4-aminobenidrazida | AminoTIO | S | -NH ₂ |
| 11 | 5-nitro-2-tiofilideno 4-bromobenidrazida | BrTIO | S | -Br |
| 12 | 5-nitro-2-tiofilideno 4-acetilbenidrazida | AcTIO | S | -COCH ₃ |

As estruturas tridimensionais dos compostos foram construídas utilizando-se o programa Spartan for Windows 4.0, onde foi realizada a modelagem molecular. O método de mecânica molecular usado foi MM+. O método semi-empírico usado foi AM1. Moléculas com a energia minimizada foram salvas em formato Sybyl MOL2 Files para a caracterização

multivariada baseada na energia de interação com sondas químicas. Para esta etapa, foi utilizado o programa GRID na ferramenta VolSurf 1.0.4 para Windows, sendo a sonda DRY escolhida para simular as interações fármaco-membrana. Na Figura 1, encontra-se o gráfico de escores PC1 x PC2. O PC1 explicou 57,05% e o PC2 explicou 17,70% da variância total, contabilizando aproximadamente 74,75% da variância total da matriz.

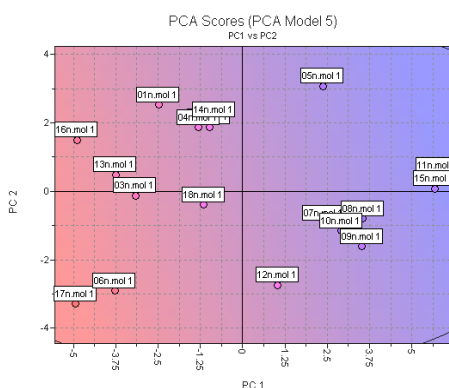


Figura 1. Gráfico de escores PC1 x PC2 e a influência do descritor cd3 sobre a distribuição dos compostos em estudo.

Os compostos na região vermelha, que representa valores menores para o descritor cd3 (fator de capacidade), o qual indica as concentrações de interações hidrofóbicas na superfície molecular em determinado nível de energia, apresentariam permeabilidade maior que os compostos da região azul. Dessa forma, evidencia-se a importância de um adequado balanço hidrofílico-lipofílico para que os compostos sejam capazes de se solubilizar no meio aquoso e atravessar a membrana de células Caco-2, sem ficar retidos no interior celular.

Conclusões

Estima-se que a permeabilidade dos derivados furânicos seja maior que dos derivados tiofênicos. Dentre os derivados furânicos, espera-se que os análogos HFUR, EtoFUR, AminoFUR, MeFUR e AcFUR sejam os que apresentem permeabilidade mais alta que os demais.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP.

¹ Masunari, A.; Tavares, L. C. *Bioorg. & Medic. Chem.* **2007**, 15, 4229.