



## Avaliação do potencial antibiofilme de compostos da classe das dihidropirimidinonas: análises *in silico* e *in vitro*

RAMOS, Victória S.<sup>1</sup>; UNGER, Natasha R.<sup>2</sup>; NICOLA, Ariele<sup>3</sup>; BIAJOLI, Marla N.G.<sup>4</sup>; BRAUN, Rodrigo L.<sup>5</sup>; ZIMMER, Karine R.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Biociências, BioModal – Laboratório de Biofilmes e Modelos Alternativos, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Curso de Graduação em Química Medicinal, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

<sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

\* Autor correspondente: [karinerz@ufcspa.edu.br](mailto:karinerz@ufcspa.edu.br)

**Introdução:** Os biofilmes são uma forma de vida séssil presentes em diversas infecções humanas, apresentando resistência elevada a antimicrobianos e à imunidade do hospedeiro. São responsáveis por aproximadamente 80% das infecções humanas crônicas. Assim, é indispensável buscar novas estratégias terapêuticas no controle de infecções envolvendo biofilmes. Recentemente, moléculas da classe das dihidropirimidinonas (DHPMs) destacaram-se pela ampla bioatividade, com propriedades antiviral, anti-inflamatória, antiparasitária e antibacteriana. Interessantemente, não há relato de atividade antibiofilme atribuída às DHPMs. **Objetivo:** Avaliar o potencial antibiofilme das DHPMs por métodos *in silico* e *in vitro* nos modelos *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, patógenos de grande importância clínica. **Método:** Pesquisou-se pelas atividades biológicas descritas para 33 DHPMs na plataforma SciFinder. Foram avaliados seus aspectos físico-químicos, farmacocinéticos e fatores de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (propriedades ADME) na plataforma SwissADME. A predição de alvos foi investigada na plataforma SwissTargetPrediction. Associando palavras dos alvos encontrados e das bactérias de interesse, identificaram-se

artigos científicos, além da caracterização das proteínas na base de dados Uniprot. Posteriormente, utilizando modelos de proteínas estipuladas e estrutura tridimensional dos compostos, as interações entre receptores e ligantes foram determinadas por *docking* (servidor DockThor). Sintetizaram-se 12 DHPMs pela reação multicomponente de Biginelli, sob catálise ácida. Analisou-se a atividade antibacteriana e de inibição de biofilme de 5 compostos por microdiluição em caldo e pelo método do cristal violeta, respectivamente, utilizando o patógeno *S. aureus* ATCC 25904 e uma curva dose-resposta de 1 a 512 µg/mL. **Resultados:** Foram descritas 14 atividades para as 33 DHPMs, destacando as atividades antimicrobiana, antitumoral e antioxidante. Nenhum relato sobre atividade antibiofilme foi encontrado. Os principais modelos bacterianos utilizados nos estudos foram *Escherichia coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Analisando as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas das DHPMs, todas foram classificadas como de alta absorção gastrointestinal, 69% como moderadamente solúvel em água e 61,5% como impermeáveis à barreira hematoencefálica. Quanto à toxicidade, a maioria está na classe IV e 3 moléculas foram classificadas como não-tóxicas. Hepatotoxicidade e potencial carcinogênico foram os principais efeitos danosos, no entanto apresentando baixa probabilidade. A análise das propriedades farmacofóricas apontou duas proteínas para melhor análise como potenciais alvos: a proteína YmcA e o PRD do anti-terminador LicT, descritos no PDB para *Bacillus subtilis*, ambos presentes em *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Nos ensaios *in vitro* contra *S. aureus*, todos os compostos testados inibiram mais de 50% da formação de biofilme na concentração de 512 µg/mL. O composto DB42 inibiu mais de 74% do biofilme à 128 µg/mL, sem inibição do crescimento. O composto DB41 inibiu mais de 89% do biofilme à 512 µg/mL, com inibição de 30% do crescimento. O composto PJ03 inibiu 85% da formação de biofilme em 512 µg/mL, sem qualquer inibição ao crescimento. **Conclusão:** As ferramentas computacionais são fundamentais na triagem de compostos, pois permitem a otimização de tempo e recursos. O desenvolvimento de moléculas com atividade contra biofilmes é essencial e de extrema urgência, considerando a dificuldade de ação dos antimicrobianos convencionais e a problemática de resistência de infecções envolvendo biofilmes.

**Palavras-chave:** Biofilmes; dihidropirimidinonas; *Staphylococcus aureus*.