

# 1 Introdução

## 1.1 Motivação

A tuberculose é uma doença que acomete a humanidade desde os tempos da Magna Grécia, mas agora é vista como uma doença de periculosidade mundial segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), por estar intimamente relacionada com o HIV. O vírus do HIV diminui as resistências do organismo, tornando a tuberculose uma das primeiras manifestações quando se tem este vírus.

Milhares de pessoas adoecem e morrem todos os anos e o principal motivo é por não reconhecerem que a tuberculose ainda existe e pode atingir qualquer pessoa que possua deficiências de defesa do organismo.

O tratamento da tuberculose é longo, feito durante seis meses, através de um coquetel de três medicamentos diferentes. A rifampicina, isoniazida e pirazinamida são os medicamentos que combinados tratam a tuberculose. Um dos grandes problemas enfrentados é que o tratamento não pode ser interrompido por causar resistência da bactéria aos medicamentos, fazendo surgirem bacilos multirresistentes. Pelo fato destas drogas serem pouco solúveis em água, estão associadas a vários efeitos colaterais, tais como enjoos, vômitos, indisposição e mal estar geral. O principal destes três medicamentos é a rifampicina, exatamente pelo fato de que se o bacilo é resistente a esta droga as chances de ser resistente a outros medicamentos é aumentada (Carvalho et al., 2007).

Com o advento da nanotecnologia é possível utilizar nanopolímeros que transportem medicamentos até o local de ação, diminuindo assim o tempo de tratamento e mantendo a droga por um maior tempo no trânsito do organismo por liberá-la de maneira controlada. Esta é a proposta dos dendrímeros, macromoléculas altamente ramificadas que podem transportar drogas complexadas em sua estrutura até o alvo de interesse, diminuindo assim tempo e custos de tratamento.

A eficiência da utilização de dendrímeros do tipo PAMAM poli(amidoamina) em complexos com o tuberculostático rifampicina foi testada anteriormente com excelentes resultados (Lattari et al., 2005) (Buckley et al., 2007).

Os mesmos experimentos mostraram que os dendrímeros PAMAM G4formam um complexo com 20 moléculas de rifampicina. Através de cálculos computacionais este trabalho descreve as estruturas destes dendrímeros bem como faz uma avaliação detalhada da viabilidade de formação do complexo e liberação controlada das moléculas de rifampicina.

## 1.2

### Objetivos do Trabalho

Um dos objetivos do trabalho foi de construir e simular através de dinâmica molecular dendrímeros PAMAM de geração 4 em três estados de protonação. Em pH ácido, neutro e básico. Estes estudos mostram as estruturas e suas possíveis cavidades internas avaliando se o dendrímero pode transportar uma determinada molécula em seu interior.

Após a visualização das diferentes geometrias, o objetivo foi de complexar moléculas no interior destas cavidades. Para este fim foi construído um algoritmo que acopla as moléculas na estrutura do dendrímero de maneira a encontrar o complexo mais estável e reduzir assim o tempo computacional de dinâmicas moleculares.

O objetivo seguinte é avaliar se o complexo pode ser mantido ao longo do tempo, e assim validar os resultados do algoritmo construído junto aos resultados experimentais, de no máximo 20 moléculas encapsuladas no interior do dendrímero.

Como objetivo final a ser alcançado foi estudada a liberação controlada destas moléculas de rifampicina em pH ácido, para avaliar a capacidade do dendrímero de ser um sistema de liberação controlada mantendo assim a dose terapêutica por mais tempo.

## 1.3

### Desenvolvimento do Trabalho

Neste trabalho através de modelos computacionais, são descritas as bases que tornam os dendrímeros possíveis carreadores de medicamentos para o tratamento da tuberculose. As estruturas dos dendrímeros foram modeladas em diferentes pH. O pH fisiológico, em torno de 7, o pH básico em torno de 12 e o pH ácido em torno de 5. Estes modelos descrevem a variação de pH que o

dendrímero pode encontrar durante seu trânsito no organismo. Após sua modelagem foram realizados cálculos de dinâmica molecular que avaliaram a conformação tridimensional destes dendrímeros, permitindo assim inferir se drogas poderiam ser ou não encapsuladas em seu interior.

Para o estudo do encapsulamento de moléculas no interior do dendrímero foi criado um algoritmo que acopla estas de maneira ótima. Este encapsulamento através do algoritmo permite que o tempo de dinâmica computacional seja reduzido de forma drástica. Sem este algoritmo as moléculas são inseridas de maneira aleatória na caixa de simulação, o que aumenta o custo computacional, ou são inseridas dentro destes transportadores, o que geralmente provoca erros de valência na estrutura, o que faz com que o modelador tenha que reconstruir a estrutura.

Após este encapsulamento o complexo foi simulado por dinâmica molecular em pH neutro para avaliar a estabilidade do complexo formado. Por fim foi estudada a liberação controlada do dendrímero no pH ácido através de dinâmica molecular.

## 1.4

### Organização da Tese

A tese esta dividida em sete capítulos, onde no primeiro deles é destacada a motivação do trabalho. No capítulo 2, são apresentados os carreadores utilizados neste trabalho, dendrímeros PAMAM de geração 4. Neste capítulo, na primeira seção, estão descritas as propriedades de carreadores em geral. Na seção seguinte o que são os dendrímeros e como é formada a sua estrutura. Na seção 2.5 suas propriedades são apresentadas e na seção 2.6 este é introduzido como um nanocarreador, onde são citados exemplos já investigados. Na seção 2.7 são discutidas suas interações com algumas drogas específicas e por fim sua toxicidade é avaliada.

No capítulo 3 são descritos os aspectos do trabalho experimental que validou a metodologia utilizada neste trabalho.

O capítulo 4 trata da modelagem molecular, passando pela fase de obtenção de estruturas, otimização e as etapas da dinâmica molecular.

No capítulo 5 é apresentada toda a metodologia utilizada neste trabalho. A construção do algoritmo utilizado para acoplar as moléculas no interior do nanotransportador é discutida.

No capítulo 6 são apresentados os resultados e as respectivas conclusões sobre as estruturas dos dendrímeros. Em seguida são descritos os resultados obtidos do complexo através do algoritmo construído. No final é apresentado o complexo de inclusão e sua posterior liberação controlada.

No capítulo 7 são descritas as conclusões e trabalhos posteriores.