

## 7. Conclusões

Neste trabalho foram criadas e modeladas estruturas do dendrímero PAMAM de geração 4. Os modelos representam os pH básico, totalmente desprotonado, neutro, onde as aminas da periferia são protonadas e ácido onde todas aminas da estrutura encontram-se protonadas. Através de simulações de dinâmica molecular foi observado que repulsões entre grupamentos aminas na estrutura fizeram com que o modelo que representa o pH ácido fosse aumentado em volume comparado a simulações no vácuo e em outros pH.

A inserção do solvente e íons mostrou que quando estes são inseridos à medida que se aumenta a protonação dos dendrímeros estes tendem a entrar de maneira mais expressiva na estrutura, contribuindo para a formação de cavidades no dendrímero.

O algoritmo construído obteve bons resultados sendo validado pelos resultados experimentais que indicaram 20 moléculas de rifampicina no interior do dendrímero. Este algoritmo foi importante por acoplar de maneira ótima as moléculas no interior do dendrímero o que reduziu o tempo e evitou erros em estruturas, o que levaria a refazer os modelos criados, e assim retardar os resultados.

O complexo formado entre o dendrímero e 20 moléculas de rifampicina em pH neutro se mostrou estável durante todo o tempo de dinâmica molecular, mostrando uma estrutura bastante flexível, mas que não desfaz a formação do complexo ao longo do tempo. O dendrímero futuramente pode ser um transportador que direciona a rifampicina diretamente ao local de ação, protegendo esta molécula durante o tempo de trânsito no organismo aumentando a concentração do fármaco no local de desejado.

Um ponto chave, obtido como resultado é que o dendrímero em pH ácido foi capaz de executar um liberação de moléculas de rifamicina não imediata mas gradual. Esta liberação sustentada mostra que o dendrímero em pH ácido pode ser usado para aumentar a dose terapêutica da rifampicina no trânsito do organismo. Este fato é importante por fazer com que futuros sistemas de tratamento de tubérculos e baseados em dendrímeros levem pacientes a tomar um menor número de doses. Estes resultado da liberação em pH ácido tem grande importância

devido a ser o pH que o dendrímero encontra no interior do macrófago tendo neste ambiente pH 5.

Outro resultado importante foi que quando a droga esta complexada ao dendrímero este complexo forma um maior número de ligações de hidrogênio com a água o que pode denotar um complexo solúvel em meio aquoso.

### **Trabalhos futuros**

- Inclusão dos outros fármacos da tuberculose no dendrímero para uma avaliação do transporte e liberação destes;
- Estudo do complexo entre dendrímero PAMAM e o coquetel tuberculostático;
- Outros fármacos complexados, como cisplatina, anti virais, antiepiléticos;
- Melhora do algoritmo de busca, através de outros métodos de detectar colisão;
- Algoritmo para a montagem das estruturas do dendrímero PAMAM;
- Modificações na estrutura do PAMAM para avaliar a redução de toxicidade e avaliação do transporte de moléculas.
- Parametrizar um campo de força mais específico para os dendrímeros.;
- Continuação dos estudos com outros nanotransportadores.