

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**“NANOPARTÍCULAS DE GRAFITE PARA
CARREAMENTO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTEROIDAIIS POR ESTUDOS DE DOCKING
MOLECULAR”**

NATALIA LEVES

São Carlos
2013

NATALIA LEVES

**“NANOPARTÍCULAS DE GRAFITE PARA
CARREAMENTO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTEROIDAIIS POR ESTUDOS DE DOCKING
MOLECULAR”**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia da Universidade
Federal de São Carlos, como parte
dos requisitos necessários para a
obtenção do título de Mestre em
Biotecnologia.

Orientadores:

Prof. Dr. Fernando Manuel Araújo Moreira
Prof^a Dr^a Ignez Caracelli

São Carlos
2013

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

L662ng

Leves, Natalia.

Nanopartículas de grafite para carregamento de anti-inflamatórios não esteroidais por estudos de docking molecular / Natalia Leves. -- São Carlos : UFSCar, 2014. 124 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2013.

1. Biotecnologia. 2. Carbono. 3. *Drug delivery*. 4. *Docking*. 5. Drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs). I. Título.

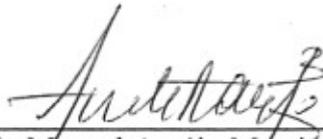
CDD: 660.6 (20^a)

Natália Leves

Dissertação de Mestrado submetida
à Coordenação do Programa de
Pós-Graduação em Biotecnologia,
da Universidade Federal de São
Carlos, como requisito parcial para
a obtenção do título de Mestre em
Biotecnologia

Aprovada em: 13/08/2013

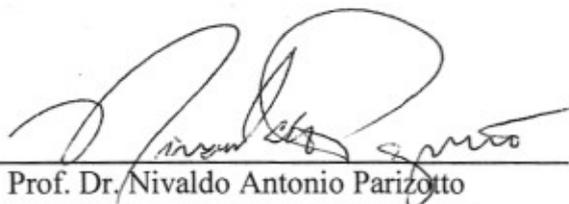
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Fernando Manuel Araújo Moreira (Orientador)
(Universidade Federal de São Carlos)



Prof.ª Dr.ª Ana Marisa Fusco Almeida
(Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)



Prof. Dr. Nivaldo Antonio Parizotto
(Universidade Federal de São Carlos)

A Deus.
Aos meus pais.
Ao meu irmão.
E ao meu companheiro Marco Antônio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo.

Aos meus pais Paulo e Silvana e meu irmão Eduardo pelos ensinamentos, amor incondicional, pelo exemplo, dedicação e confiança.

Ao meu companheiro Marco Antônio por todo incentivo, compreensão, paciência, companheirismo e principalmente por fazer parte da minha vida.

Ao Prof. Dr. Fernando Manuel Araújo Moreira, por todo suporte, aprendizado, orientação, amizade e exemplo, que foi decisivo para que este trabalho contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal.

À Profa. Dra. Ignez Caracelli e ao Prof. Dr. Julio Zukerman Schpector pela orientação.

À todos os colegas de laboratório, em especial aos alunos Sergio Ricardo Pizano Rodrigues e Natalia Baptistini, pela recepção, humildade, paciência e compartilhamento de conhecimentos que foram fundamentais para o desenvolvimento desse trabalho, também ao aluno Antônio Cesar Silva Sacco pela disponibilização de planilhas desenvolvidas junto ao departamento Biomat que serviram de suporte para medir, verificar a ocorrência de interações entre tantas outras variáveis que foram imprescindíveis para obtenção dos resultados do presente trabalho.

À secretária Claudia por toda disposição em ajudar em todos os momentos.

E, a todos aqueles que de alguma forma colaboraram para que eu chegasse até esse momento.

Meus sinceros agradecimentos.

Leves, Natalia. **Nanopartículas de grafite para carregamento de anti-inflamatórios não esteroidais por estudos de docking molecular**. 2013. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2013.

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais são conhecidos há mais de 100 anos e vem sendo amplamente utilizados pela humanidade. No entanto, causam efeitos adversos, desde problemas gastrointestinais até complicações cardíacas, muitos desses sintomas relacionados com sua ação inespecífica nos sistemas biológicos. Dessa forma, a proposta de um sistema de *drug delivery* para o carregamento desses fármacos até o local da inflamação, poderia reduzir esses efeitos indesejados no organismo devido a limitação de alvos mais específicos além do seu local de ação. No presente estudo, foram utilizadas placas de grafeno e grafite como carreadores, uma vez que estudos demonstram a utilidade de outras estruturas conformacionais do carbono como carreadores de fármaco para o tratamento de câncer, por exemplo. Foram estudados dois modelos para as placas por meio de *software* de *docking* molecular: modelo *sandwich*, o qual engloba duas placas de carbono, com os ligantes entre elas, e o modelo *surf*, com uma placa de carbono comportando o ligante. Os compostos estudados foram obtidos dos bancos de dados como CSD, SD e PDB e as placas foram obtidas por modelagem molecular. A análise das interações intermoleculares, conhecimento essencial para o entendimento das estruturas obtidas, foi feita utilizando visualização molecular de alta resolução. Os resultados dos experimentos *in silico* mostraram que o modelo *sandwich* foi o mais favorável para esse sistema, posto que confere estabilidade e proteção ao ligante para que este não se desprenda das placas durante o caminho percorrido pelo organismo até o local desejado.

Palavras-chave: carbono, *drug delivery*, docking, anti-inflamatórios não esteroidais.

Leves, Natalia. **Magnetic graphite nanoparticles' carrying for non steroidal anti-inflammatory drugs by docking molecular studies.** 2013. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2013.

ABSTRACT

The non steroidal anti-inflammatory drugs have been known for over 100 years and has been widely used by mankind. However cause adverse effects, since gastrointestinal complications to cardiac diseases many of these symptoms related to its nonspecific action in biological systems. Thus, the proposal of a drug delivery system for loading these drugs to the site of inflammation, could reduce these unwanted effects in the body due to the limitation of more targeted effects beyond its site of action. In this study, the graphene and graphite plates were used as carriers, since studies demonstrate the usefulness of other conformational structures of carbon as drug carriers for the treatment of cancer, for example. Two models were studied for the plates by softwares of molecular docking: template *sandwich*, which comprises two carbon plates, with ligand between them, and the model surfing with one carbon plate comprising the ligand. The compounds were obtained from data banks, such as CSD, PDB and SD, the plates were obtained by molecular modeling. The analysis of intermolecular interactions, essential knowledge for understanding the structures obtained was done using molecular imaging with high resolution. The experimental results showed that the *in silico* model *sandwich* was the most favorable for this system, providing stability and protection for the ligand that this does not become detached from the plates during the path taken in the body to the desired location.

Keywords: carbon, drug delivery, docking, nonsteroidal antiinflammatory

LISTA DE FIGURAS

	Página
Capítulo 1 – Introdução	
Figura 1.1 Evolução do número de publicações científicas anuais relacionadas com trabalhos associados com grafite, grafenos e nanotubos de carbono (Fonte: Web of Science).	20
Figura 1.2 (Esq.) Curvas de magnetização mostrando o efeito do tratamento químico sobre o grafite; (Dir.) detalhe da curva de magnetização vs. temperatura para a amostra tratada, mostrando a temperatura de Curie em $T \approx 203$ K. (MOMBRÚ et. al., 2005)	21
Figura 1.3 Representação esquemática das hibridizações sp^3 , sp^2 e sp do átomo de carbono (DRESSELHAUS, 1988).	22
Figura 1.4 Elementos com hibridização do carbono e fulereno, sp alcinos, sp^2 grafite e sp^3 Diamante (KROTO, 1985).	23
Figura 1.5 Figura exemplificando uma super célula no grafite.	24
Figura 1.6 (a) Grafeno, um material 2-D que serve de estrutura básica para alótropos de carbono em todas as dimensões. Pode (b) formar um fulereno, (c) ser enrolado na forma de um nanotubo ou (d) ser empilhado formando a grafite. Copyright (2007) Nature Publishing Group.	25
Figura 1.7 Folha de Grafeno representando as suas orientações de acordo com o posicionamento dos anéis (Wakabayashi, 2000).	25
Figura 1.8 Tamanho das nanopartículas com aplicabilidade em sistemas de <i>drug delivery</i> (ARRUEBO et al., 2007).	27
Figura 1.9 Figura adaptada de Arruebo e colaboradores (2007). Aplicações das nanopartículas magnéticas com foco para áreas médicas.	28
Figura 1.10 Adaptada de YANG et al, 2006. Representação do direcionamento do fármaco por meio do sistema magnético	29
Figura 1.11 Adaptada de Knobel, 2004. Simulação de um vaso sanguíneo durante um processo inflamatório com a presença de COX-2 e o sistema de <i>drug delivery</i> com fármaco acoplado a partículas magnéticas sendo dirigido por um campo magnético externo.	30
Figura 1.12 Sistemas nanoparticulados como terapêutica de hipertermia magnética e <i>drug delivery</i> (KNOBEL et al., 2004).	31
Figura 1.13 Adaptada de BEDÊ, 2010. Representação do perfil de concentração plasmática do Fármaco x Tempo. (A) Sistema de liberação controlada. (B) Fármaco administrado convencionalmente.	33
Figura 1.14 Vias de administração dos nanodispositivos: vantagens e desvantagens (XIAOMING, 2012).	34
Figura 1.15 Etapas do processo inflamatório. As setas indicam os inibidores desse processo, bem como o local de atuação específico. Figura adaptada de Kummer e Coelho, 2002.	37
Capítulo 4 – Materiais e Métodos	
Figura 4.1 . Sequência de eventos utilizados no trabalho para alcançar os resultados obtidos, contemplando as etapas, antes, durante e após o docking molecular	47
Figura 4.2 Placas de grafeno utilizadas para os cálculos. a. Modelo <i>Sandwich</i> . b. Modelo <i>Surf</i> .	48

Capítulo 5 – Resultados e Discussão

Figura 5.1	Representação dos ligantes em superfície entre as placas de grafeno. a. Indometacina, com a porção Cl-benzeno (em superfície verde) para fora das placas. b. Piroxican, com a porção N-metila (em superfícies rosa) para fora das placas.	55
Figura 5.2	Gráfico dos escores obtidos por cálculos de <i>docking</i> molecular das poses selecionadas por visualização molecular.	55
Figura 5.3	Representação dos ligantes, sem os hidrogênios, sobrepostos nas placas em <i>sandwich</i> . a. Parecoxib, em rosa, e Valdecoxib, em laranja. b. Nimesulide, em rosa, e o ligante da estrutura 1CX2, em verde. c. Celecoxib, em verde, e o ligante da estrutura 3MQO, em roxo. d. Ibuprofeno, em azul, o ligante da estrutura 3NTB, em verde, e o ligante da estrutura 3PGH, em rosa. e. Paracetamol, em verde, e o ligante da estrutura 3MQE, em lilás. Os compostos estão apresentados sem os Hidrogênios e em cores diversas para facilitar a visualização.	56
Figura 5.4	Gráfico mostrando as principais interações observadas entre os ligantes e as placas de grafeno.	57
Figura 5.5	Representação dos ligantes em superfície entre as placas de grafeno. a. Piroxican, com a porção N-metila (em superfícies rosa) para fora das placas. b. Indometacina, com a porção Cl-benzeno (em superfície verde) para fora das placas.	57
Figura 5.6	Representação dos ligantes, sem os hidrogênios, no modelo <i>surf</i> . a. O ligante da estrutura 3LN0, em rosa, o ligante da estrutura 3MQE, em azul escuro, e o Lumiracoxib, em laranja. b. O ligante da estrutura 3NTB, em azul claro, o ligante da estrutura 3PGH, em laranja e o Paracetamol, em verde.	58
Figura 5.7	Gráfico dos escores obtidos por cálculos de <i>docking</i> molecular das poses selecionadas por visualização molecular.	58
Figura 5.8	Gráfico mostrando as principais interações observadas entre os ligantes e a placa de grafeno.	59
Figura 5.9	Representação da ocupação de um ligante entre as placas de grafeno, as quais “protegem” o fármaco de possíveis ligações externas ao sistema de <i>drug delivery</i> proposto.	60
Figura 5.10	Gráfico do Δ Escore dos ligantes.	60
Figura 5.11	Sítio catalítico das enzimas COX-1 e da COX-2. Figura extraída de Miranda, 2011.	62
Figura 5.12	Regiões do sítio catalítico da COX-2, propostas por Rodrigues e colaboradores (2002).	63
Figura 5.13	Interação dos fármacos AINES com o modelo farmacofórico da COX-2, proposto por Rodrigues e colaboradores, 2002.	64

Apêndice Experimento 1: Ligação no Modelo Sandwich

Figura 7.1.1a	Principais interações entre a placa 1 e o Celecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	74
Figura 7.1.1b	Principais interações entre a placa 2 e o Celecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	75
Figura 7.1.2a	Principais interações entre a placa 1 e o Diclofenaco. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas	76

	pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	
Figura 7.1.2.b	Principais interações entre a placa 2 e o Diclofenaco. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	77
Figura 7.1.3.a	Principais interações entre a placa 1 e o Ibuprofeno. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	78
Figura 7.1.3.b	Principais interações entre a placa 2 e o Ibuprofeno. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	79
Figura 7.1.4.a	Principais interações entre a placa 1 e o Indometacina. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	80
Figura 7.1.4.b	Principais interações entre a placa 2 e o Indometacina. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	81
Figura 7.1.5.a	Principais interações entre a placa 1 e o Lumiracoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	82
Figura 7.1.5.b	Principais interações entre a placa 2 e o Lumiracoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	83
Figura 7.1.6.a	Principais interações entre a placa 1 e o Nimesulida. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	84
Figura 7.1.6.b	Principais interações entre a placa 2 e o Nimesulida. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	85
Figura 7.1.7.a	Principais interações entre a placa 1 e o Paracetamol. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	86
Figura 7.1.7.b	Principais interações entre a placa 2 e o Paracetamol. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	87
Figura 7.1.8.a	Principais interações entre a placa 1 e o Parecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	88
Figura 7.1.8.b	Principais interações entre a placa 2 e o Parecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	89
Figura 7.1.9.a	Principais interações entre a placa 1 e o Piroxican. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	90
Figura 7.1.9.b	Principais interações entre a placa 2 e o Piroxican. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	91

Figura 7.1.10.a	Principais interações entre a placa 1 e o Valdecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	92
Figura 7.1.10.b	Principais interações entre a placa 2 e o Valdecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.	93
Figura 7.11.a	Principais interações entre a placa 1 e o Vioxx (Rofecoxib). A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	94
Figura 7.1.11.b	Principais interações entre a placa 2 e o Vioxx (Rofecoxib). A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	95
Figura 7.1.12.a	Principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 1CX2. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	96
Figura 7.1.12.b	Principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura ICX2. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	97
Figura 7.1.13.a	Principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3LN0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	98
Figura 7.1.13.b	Principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3LN0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	99
Figura 7.1.14.a	Representação das principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3MQE. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	100
Figura 7.1.14.b	Principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3MQE. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	101
Figura 7.1.15.a	Principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3NTB. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	102
Figura 7.1.15.b	Principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3NTB. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	103
Figura 7.1.16.a	Principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3PGH. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).	104
Figura 7.1.16.b	Principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3PGH. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações	105

- $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).
- Figura 7.1.17.a.** Principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3MQ0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto). 106
- Figura 7.1.17.b.** Principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3MQ0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto). 107

Apêndice Experimento 2: Ligação no Modelo Surf

- Figura 7.2.1** Principais interações entre a placa e o Celecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto. 108
- Figura 7.2.2** Principais interações entre a placa e o Diclofenaco. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto). 109
- Figura 7.2.3** Principais interações entre a placa e o Ibuprofeno. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto. 110
- Figura 7.2.4** Principais interações entre a placa e o Indometacina. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto. 111
- Figura 7.2.5** Principais interações entre a placa e o Lumiracoxib. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto). 112
- Figura 7.2.6** Principais interações entre a placa e o Nimesulide. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto). 113
- Figura 7.2.7** Principais interações entre a placa e o Paracetamol. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto). 114
- Figura 7.2.8** Principais interações entre a placa e o Parecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto. 115
- Figura 7.2.9** Principais interações entre a placa e o Piroxican. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto. 116
- Figura 7.2.10** Principais interações entre a placa e o Valdecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto. 117
- Figura 7.2.11** Principais interações entre a placa e o Vioxx. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto. 118

Figura 7.2.12	Principais interações da placa com o ligante da estrutura 1cx2. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.	119
Figura 7.2.13	Principais interações com o ligante da estrutura 3LN0. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.	120
Figura 7.2.14	Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3MQE. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.	121
Figura 7.2.15	Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3NTB. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.	122
Figura 7.2.16	Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3PGH. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.	123
Figura 7.2.17	Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3MQ0. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.	124

LISTA DE TABELAS

	Página
Capítulo 1 – Introdução	
Tabela 1.1 Aplicação da nanotecnologia nas indústrias.	26
Tabela 1.2 Classificação dos AINEs Não Específicos da COX.	39
Tabela 1.3 Classificação dos AINEs Específicos da COX-2 (Carvalho et al, 2004).	39
Tabela 1.4 Resumo das funções das enzimas COX-1 e COX-2 e os distúrbios causados devido à inibição.	40
Capítulo 4 – Materiais e Métodos	
Tabela 4.1 Representação Tridimensional das Estruturas Cristalográficas dos Ligantes Estudados. Conjunto 1: Moléculas obtidas de complexos com estruturas cristalográficas de enzimas.	49
Tabela 4.2 Representação Tridimensional das Estruturas dos Ligantes Estudados. Conjunto 2: Anti-inflamatórios comercializados obtidos do CSD, PDB e SD.	50
Capítulo 5 – Resultados e Discussão	
Tabela 5.1 Principais interações entre os ligantes e as placas de grafeno.	62
Apêndice	
Experimento 1: Ligação no Modelo Sandwich	
Tabela 7.1.1a Interações do celecoxib com a placa 1 do grafite	74
Tabela 7.1.1b Interações do celecoxib com a placa 2 do grafite	75
Tabela 7.1.2a Interações do diclofenaco com a placa 1 do grafite	76
Tabela 7.1.2b Interações do diclofenaco com a placa 2 do grafite	77
Tabela 7.1.3a Interações do Ibuprofeno com a placa 1 do grafite	78
Tabela 7.1.3b Interações do ibuprofeno com a placa 2 do grafite	79
Tabela 7.1.4a Interações da indometacina com a placa 1 do grafite	80
Tabela 7.1.4b Interações da indometacina com a placa 2 do grafite	81
Tabela 7.1.5a Interações da Lumiracoxib com a placa 1 do grafite	82
Tabela 7.1.5b Interações do Lumiracoxib com a placa 2 do grafite	83
Tabela 7.1.6a Interações do Nimesulida com a placa 1 do grafite	84
Tabela 7.1.6b Interações do Nimesulida com a placa 2 do grafite	85
Tabela 7.1.7a Interações do Paracetamol com a placa 1 do grafite	86
Tabela 7.1.7b Interações do Paracetamol com a placa 2 do grafite	87
Tabela 7.1.8a Interações do Parecoxib com a placa 1 do grafite	88
Tabela 7.1.8b Interações do Parecoxib com a placa 2 do grafite	89
Tabela 7.1.9a Interações do Piroxicam com a placa 1 do grafite	90
Tabela 7.1.9b Interações do Piroxicam com a placa 2 do grafite	91

Tabela 7.1.10a	Interações do Valdecoxib com a placa 1 do grafite	92
Tabela 7.1.10b	Interações do Valdecoxib com a placa 2 do grafite	93
Tabela 7.1.11a	Interações do Vioxx (Rofecoxib) com a placa 1 do grafite	94
Tabela 7.1.11b	Interações do Vioxx (Rofecoxib) com a placa 2 do grafite	95
Tabela 7.1.12a	Interações do ligante da estrutura 1CX2 com a placa 1 do grafite	96
Tabela 7.1.12b	Interações do ligante da estrutura 1CX2 com a placa 2 do grafite	97
Tabela 7.1.13a	Interações do ligante da estrutura 3LN0 com a placa 1 do grafite	98
Tabela 7.1.13b	Interações do ligante da estrutura 3LN0 com a placa 2 do grafite	99
Tabela 7.1.14a	Interações do ligante da estrutura 3MQE com a placa 1 do grafite	100
Tabela 7.1.14b	Interações do ligante da estrutura 3MQE com a placa 2 do grafite	101
Tabela 7.1.15a	Interações do ligante da estrutura 3NTB com a placa 1 do grafite	102
Tabela 7.1.15b	Interações do ligante da estrutura 3NTB com a placa 2 do grafite	103
Tabela 7.1.16a	Interações do ligante da estrutura 3PGH com a placa 1 do grafite	104
Tabela 7.1.16b	Interações do ligante da estrutura 3PGH com a placa 2 do grafite	105
Tabela 7.1.17a	Interações do ligante da estrutura 3MQ0 com a placa 1 do grafite	106
Tabela 7.1.17b	Interações do ligante da estrutura 3MQ0 com a placa 2 do grafite	107
 Experimento 2: Ligação no Modelo Surf		
Tabela 7. 2.1	Interações do celecoxib com a placa de grafeno	108
Tabela 7. 2.2	Interações do diclofenaco com a placa de grafeno	109
Tabela 7. 2.3	Interações do Ibuprofeno com a placa de grafeno	110
Tabela 7. 2.4	Interações da Indometacina com a placa de grafeno	111
Tabela 7. 2.5	Interações da Lumiracoxib com a placa de grafeno	112
Tabela 7. 2.6	Interações do Nimesulide com a placa de grafeno	113
Tabela 7. 2.7	Interações do Paracetamol com a placa de grafeno	114
Tabela 7. 2.8	Interações do Parecoxib com a placa de grafeno	115
Tabela 7. 2.9	Interações do Piroxicam com a placa de grafeno	116
Tabela 7. 2.10	Interações do Valdecoxib com a placa de o grafeno	117
Tabela 7. 2.11	Interações do Vioxx (Rofecoxib) com a placa de grafeno	118
Tabela 7. 2.12	Interações do ligante da estrutura 1CX2 com a placa de grafeno	119
Tabela 7. 2.13	Interações do ligante da estrutura 3LN0 com a placa de grafeno	120
Tabela 7. 2.14	Interações do ligante da estrutura 3MQE com a placa de grafeno	121
Tabela 7. 2.15	Interações do ligante da estrutura 3NTB com a placa de grafeno	122
Tabela 7. 2.16	Interações do ligante da estrutura 3PGH com a placa de grafeno	123
Tabela 7. 2.17	Interações do ligante da estrutura 3MQ0 com a placa de grafeno	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AVC	Acidente vascular cerebral
BioMat	Grupo de Física Teórica de Materiais e Biomoléculas
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
COXIBEs	Anti-inflamatórios não esteroidais seletivos da enzima Ciclooxigenase-2
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
GMD	Grupo de Materiais e Dispositivos
IAM	Infarto agudo do miocárdio
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
SD	<i>Super Drug</i>
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
UDELAR	Universidade da República do Uruguai

SUMÁRIO

	Página
Resumo	
Abstract	
Lista de Figuras	
Lista de Abreviaturas e Siglas	
Apresentação	19
Capítulo 1 – Introdução	
1.1 A Hibridização do Carbono	22
1.2 Grafite e as Vacâncias do Carbono	23
1.3 Nanografites e Seus Sistemas	24
1.4 Propriedades e Aplicações das Nanopartículas	26
1.4.1 Nanopartículas Magnéticas	28
1.5 Compatibilidade Biológica	33
1.6 Sistema de <i>Drug Delivery</i> e Docking Molecular	35
1.7 Os Anti-inflamatórios	36
1.7.1 Anti-inflamatórios Esteroidais (AIEs)	37
1.7.2 Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs)	38
1.7.3 Uso Prolongado dos AINEs	41
Capítulo 2 – Justificativa	43
Capítulo 3 – Objetivos	
3.1 Gerais	45
3.2 Específicos	45
Capítulo 4 – Materiais e Métodos	
4.1 Materiais e Métodos	47
4.2 Obtenção da Estrutura Tridimensional das Placas de Grafeno	48
4.3 Obtenção da Estrutura Tridimensional dos Ligantes	48
4.4 Redocking	51
4.5 Docking Molecular	51
4.6 Cálculos das Interações	52
Capítulo 5 – Resultados e Discussão	
5.1 Resultados e Discussões	54
5.1.1 Análise dos Resultados para o Modelo <i>Sandwich</i>	54
5.1.2 Análise dos Resultados para o Modelo <i>Surf</i>	57
5.1.3 Considerações	59
Capítulo 6 – Conclusões	
6.1 Mecanismo de ligação	66
6.2 Perspectiva	66
Referências	69
Apêndices	
Experimento 1: Ligação no Modelo <i>Sandwich</i>	74
Experimento 2: Ligação no Modelo <i>Surf</i>	108

Apresentação

Este trabalho se insere nas linhas de pesquisa desenvolvidas pelo BioMat - Grupo de Física Teórica de Materiais e Biomoléculas e GMD – Grupo de Materiais e Dispositivos, ambos do Departamento de Física da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar.

No BioMat foram desenvolvidos os estudos de docking molecular visando entender qual seria o comportamento dos ligantes, no caso os fármacos em seus respectivos sistemas de carregamento, na placa de grafeno ou grafite, por meio da área da química supramolecular, direcionando as pesquisas para os estudos e descrição das interações intramoleculares, principalmente as interações do tipo π .

No GMD, foi desenvolvido *in vitro* as placas de grafite magnético, inclusive em sua forma fluída, onde o presente trabalho visa simular estruturas semelhantes, sendo a nanoplaca de grafeno e a nanoplaca de grafite, por meio de modelos computacionais tridimensionais, com a finalidade de estudar e indicar as melhores condições estruturais e conformacionais dos ligantes escolhidos no sistema carreador, para um próximo passo de potenciais ensaios com a utilização do grafite magnético acoplados à fármacos em pesquisas *in vitro*.

O presente trabalho está dividido em seis capítulos e apêndice. O Capítulo 1 apresenta uma introdução onde há uma descrição geral das placas de grafeno e grafite, bem como as características químicas do carbono e as possíveis formações e conformações nessas placas com o intuito de se propor um sistema de *drug delivery*. Além disso, também apresenta uma breve explanação sobre os compostos anti-inflamatórios em geral e os estudados no presente trabalho e a enzima alvo para esses medicamentos. O Capítulo 2 contempla as justificativas do trabalho e o Capítulo 3 os objetivos gerais e os específicos.

No Capítulo 4 foi desenvolvido os materiais e métodos, onde há uma descrição dos sistemas e dos ligantes estudados, os anti-inflamatórios já comercializados e outros que fazem parte de complexos com proteínas, já depositados em bancos de dados, do método utilizado para o alinhamento estrutural e sequencial, o método de simulação, o *docking* molecular, e a importância da visualização molecular para a avaliação do posicionamento dos ligantes nos sistemas, de grafeno e grafite, bem como a avaliação das interações moleculares. No Capítulo 5, são apresentados e discutidos os resultados obtidos do alinhamento estrutural e sequencial, os resultados de docking, com ênfase na avaliação do modo de ligação dos ligantes nas placas e na formação dos complexos. O detalhamento dos resultados (figuras e tabelas das interações) está contido no apêndice, devido ao grande número de resultados. No Capítulo 6 estão apresentadas as conclusões em seguida as referências bibliográficas utilizadas para a dissertação e finalizando com o Apêndice onde é possível observar mais detalhadamente os ligantes interagindo com cada sistema de placas e cada interação intermolecular que foram consideradas.

CAPÍTULO 1

Introdução

1. Introdução

Esse capítulo é dedicado a uma introdução sobre o material com as propriedades físicas mais antigas, porém com um dos futuros mais promissores, tanto científico quanto tecnológico: o grafite. Nos últimos vinte anos, o estudo das suas propriedades básicas e das suas aplicações tem crescido quase que exponencialmente como mostrado na figura abaixo.

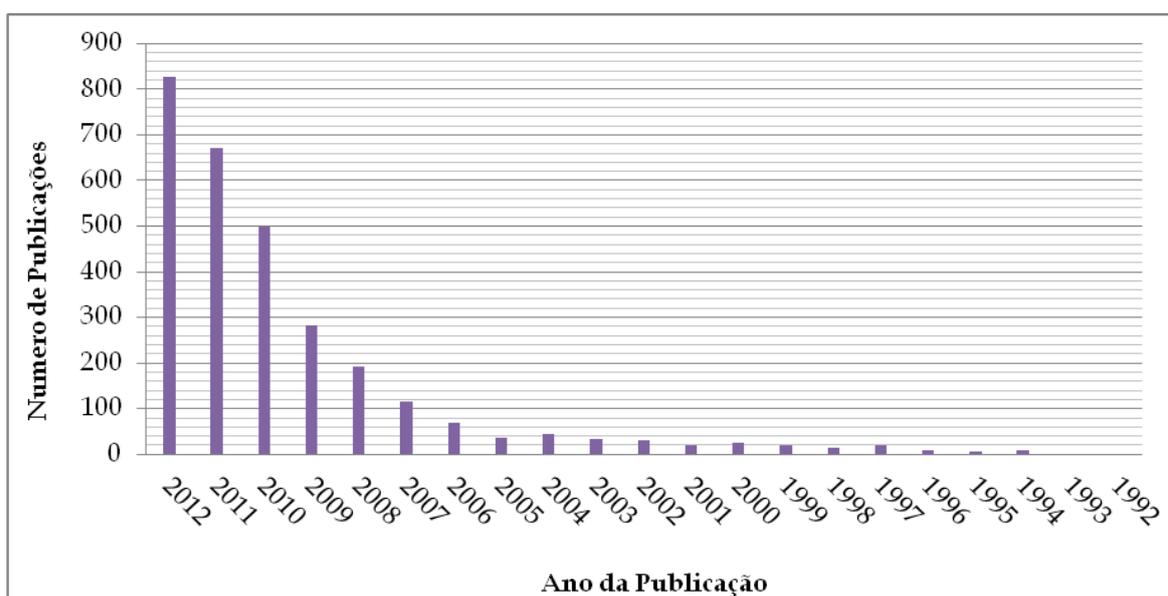


Figura 1.1 - Evolução do número de publicações científicas anuais relacionadas com trabalhos associados com grafite, grafenos e nanotubos de carbono (Fonte: Web of Science).

As estruturas de carbono o qual tem início pela hibridização sp^2 é responsável pela formação do grafite que é constituído por camadas de grafeno. Com a colaboração internacional iniciada em 2000 entre o Grupo de materiais e dispositivos (GMD) da UFSCar com a Universidade da República do Uruguai (UDELAR), foi encontrada uma nova rota química que permite a obtenção de carbono/grafite estável (MOMBRÚ et. al., 2005)

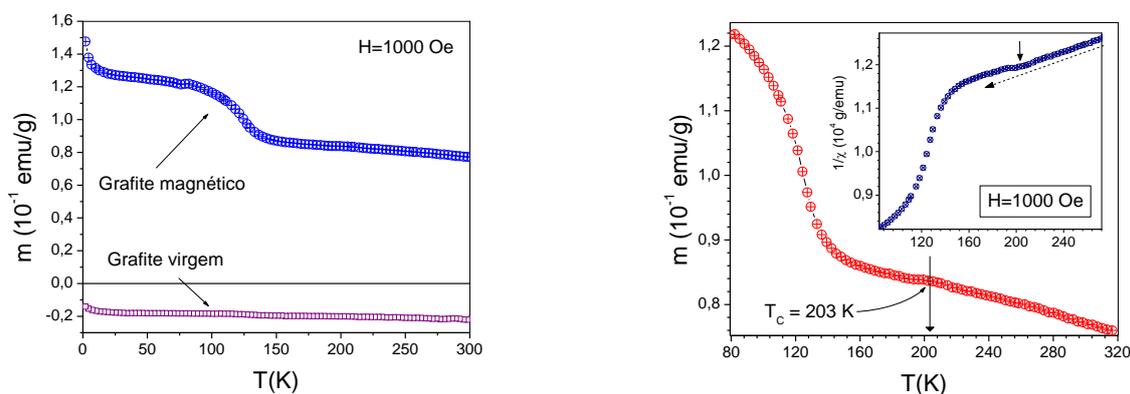


Figura 1.2 – (Esq.) Curvas de magnetização mostrando o efeito do tratamento químico sobre o grafite; (Dir.) detalhe da curva de magnetização vs. temperatura para a amostra tratada, mostrando a temperatura de Curie em $T \approx 203$ K. (MOMBRÚ et. al., 2005)

A Figura 1.2 mostra as curvas de magnetização exibindo o efeito do tratamento químico sobre o grafite (Esq.), assim como o detalhe da curva de magnetização vs. temperatura para a amostra tratada, mostrando a temperatura de Curie em $T_C \approx 203$ K (Dir.). Este processo, livre de qualquer tipo de contaminação, é mais econômico que aqueles similares até agora utilizados, por se tratar de rota química que opera em parâmetros de temperatura e pressão padrão, e já se encontra em processo de patenteamento.

Em outubro de 2009, pesquisadores holandeses reportaram na revista *Nature Physics* o mesmo efeito magnético, mas em grafenos. Nesse artigo (CERVENKA et. al., 2010), os autores citam o trabalho em grafite ferromagnético desenvolvido pelo grupo GMD da UFSCar. Também, no início de março de 2010, (UGEDA et. al., 2010) reportaram no *Physical Review Letters* que vacâncias introduzidas no carbono/grafite provocam profundas mudanças no seu comportamento físico, e convertem-no em um material ferromagnético.

Nesse contexto de atividades multi e interdisciplinares relacionadas com o carbono/grafite que se insere a proposta de utilizar essa estrutura como parte de um sistema de *drug delivery*, combinado com a simulação de modelagem molecular por meio do *docking* molecular, afim de se obter um nanodispositivo carreador de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais buscando a minimização de efeitos colaterais e até podendo se tornar uma proposta para novos estudos de retorno de fármacos que foram retirados do mercado por sua ação não específica e consequentes

efeitos adversos. O presente estudo poderia ter grande aplicabilidade para pacientes que necessitam do uso por longos períodos ou até crônico desses fármacos, por exemplo, pacientes portadores de graves lesões musculares e de doenças como a artrite reumatoide e osteoartrite.

1.1 A Hibridização do Carbono

Do ponto de vista químico, o carbono apresenta grande versatilidade. Um grande número de configurações e compostos podem ser formados, o que justifica o crescente interesse em seu estudo. Devido aos três tipos de hibridização do carbono é possível obter diferentes compostos com características diversificadas, seja pela sua estrutura eletrônica, propriedades elétricas, mecânicas e químicas (LAMBIN et.al., 2002)

O carbono possui número atômico 6, ou seja, tem 6 prótons e 6 elétrons, isso indica pelo princípio de Linus Carl Pauling sua configuração mais estável é $1s^2, 2s^2$ e $2p^2$. Quando excitado, o carbono assume a configuração $1s^2 2s^2 2p^2$. Estes orbitais podem combinar-se formando hibridizações que podem ser dos tipos sp , sp^2 e sp^3 , como mostra a figura a seguir.

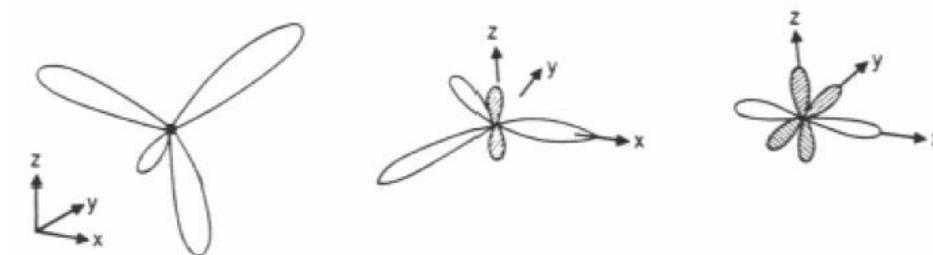


Figura 1.3 Representação esquemática das hibridizações sp^3 , sp^2 e sp do átomo de carbono (DRESSELHAUS, 1988).

Como exemplo da hibridização sp^3 tem-se o diamante, no qual um átomo de carbono se liga a outros quatro próximos por ligações covalentes σ vizinhos formando um tetraedro e o formato final gerado é cúbico. A hibridização sp^2 tem como exemplo o grafite, que forma três ligações covalentes σ fortes no plano e mais uma ligação fraca π perpendicular ao plano das ligações σ , sendo dessa maneira constituído por camadas de grafeno que formam redes do tipo colméias no plano. Em contraste ao diamante que é um isolante elétrico, o grafite é um semi-metal devido à ligação fraca π . Materiais orgânicos são exemplos da

hibridização sp na qual o átomo de carbono tem duas ligações σ e duas π como ocorre em alcinos (DRESSELHAUS, 1988). Também há outra forma alotrópica do carbono que é chamada de fulereno. É a terceira forma alotrópica do carbono mais estável e é formada por sessenta carbonos fechados em um formato muito similar a uma bola de futebol com 20 hexágonos e 12 pentágonos (KROTO, 1985).

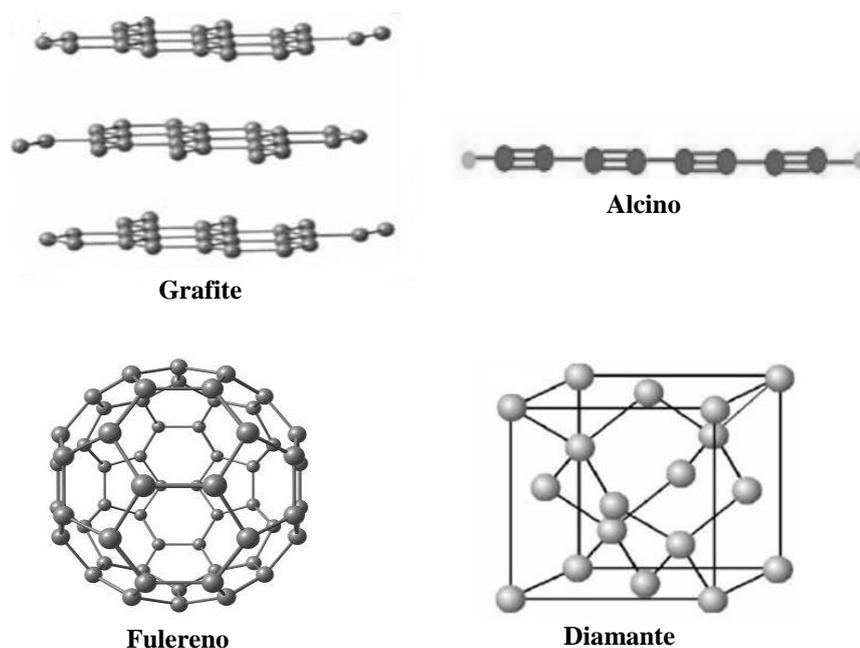


Figura 1.4. Elementos com hibridização do carbono e fulereno, sp alcinos, sp^2 grafite e sp^3 Diamante (KROTO, 1985).

1.2 Grafite e as Vacâncias de Carbono

O grafite puro apresenta uma classificação como diamagnético, fazendo com que um processo de magnetização possa ocorrer por intermédio de alguma alteração em sua estrutura topológica que possa surgir em sua estrutura hexagonal. A presença de uma desordem topológica poderia favorecer o aparecimento de uma ordem ferromagnética.

Estudos e experimentos de Sercheli e colaboradores (2002) demonstraram que a inserção e a posterior retirada do gás O_2 na superfície de grafite é o que provoca o surgimento e o desaparecimento do ferromagnetismo, onde o gás fica retido nos defeitos da amostra denominados vacâncias, no caso em placas de grafeno. Acredita-se que a inserção do O_2 acontece devido a uma reação de oxirredução e a liberação por meio de uma

decomposição térmica. Foi possível observar também com o estudo de Oeiras (2007) que a adição de nitrogênio na vacância também se mostrou um sistema muito estável com relação à magnetização e que isso poderia beneficiar o sistema de *drug delivery*, onde o biodispositivo seria mais resistente aos choques mecânicos na circulação sanguínea.

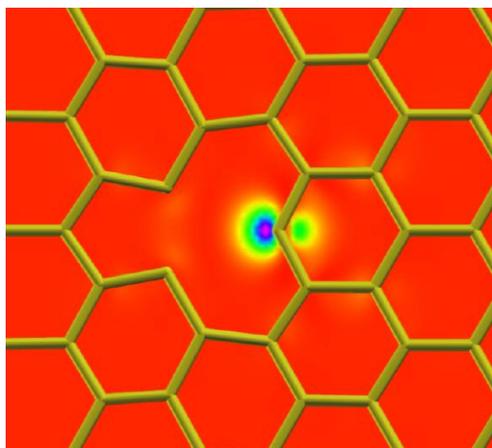


Figura 1.5. Figura exemplificando uma super célula no grafite.

1.3 Nanografites e seus sistemas

Ao longo das últimas décadas, o crescente interesse pelas pequenas dimensões levou ao aparecimento da nanociência e da nanotecnologia (1-100 nanômetros) como áreas científicas de extrema importância (MARTINEZ et al., 2013)

O grafeno, apesar de ter sido observado muito antes somente foi isolado e identificado em 2004 (NOVOSELOV et al., 2004) por Andre Geim e Konstantin Novoselov (prêmio Nobel da Física em 2010). É hoje aceito que todas essas descobertas representam importante marco no desenvolvimento da nanociência e da nanotecnologia (TERRONES et al., 2010). O grafeno não só é o material mais fino de todos os materiais que são conhecidos, como também é considerado mais forte do que o diamante sendo, além disso, flexível e extremamente duro. As propriedades eletrônicas do grafeno são únicas e constituem provavelmente o aspecto mais intrigante deste material (MARTINEZ et al., 2013)

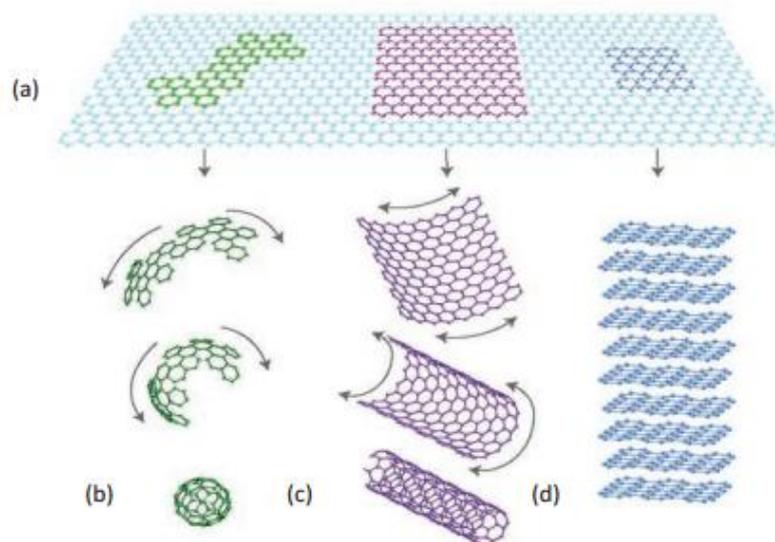


Figura 1.6. (a) Grafeno, um material 2D que serve de estrutura básica para alótropos de carbono em todas as dimensões. Pode (b) formar um fulereno, (c) ser enrolado na forma de um nanotubo ou (d) ser empilhado formando a grafite. Copyright (2007) Nature Publishing Group.

Além dessa classificação do grafeno também é possível verificar diferenças de acordo com as suas bordas, as quais estarão relacionadas com diferentes propriedades. Essas bordas podem ser de dois tipos: *armchair* ou *zig-zag*. No sistema em *zig-zag* pode-se verificar que a borda está próxima ao nível de Fermi, enquanto que no sistema *armchair* isso não ocorre. Essas diferenças são importantes, pois elétrons próximos ao nível de Fermi normalmente contribuem para o magnetismo em metais (WAKABAYASHI, 2000). A Figura 1.7 mostra as diferentes orientações do grafeno.

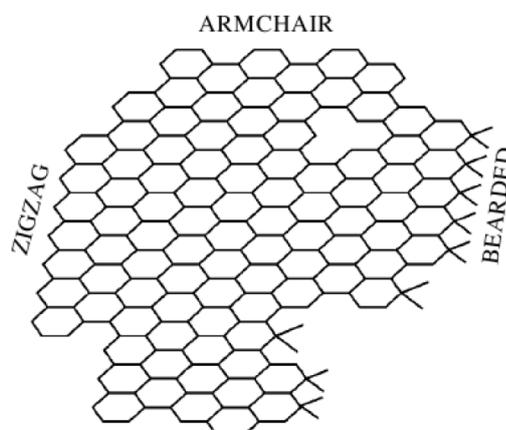


Figura 1.7 Folha de Grafeno representando as suas orientações de acordo com o posicionamento dos anéis (Wakabayashi, 2000).

Estudos realizados por Wakabayashi (2000) para verificar o que acontecia em relação ao ferromagnetismo nos sistemas *zig-zag* e *armchair*, mostraram que no sistema *armchair* não ocorreu o aparecimento de qualquer ordem ferromagnética e o sistema *zig-zig* foi o mais interessante, onde pode-se verificar um alinhamento dos spins bem acentuado nas bordas e na parte interna. Além disso, estudos feitos por RAO e colaboradores (2010) também reforçaram a propriedade ferromagnética de nanopartículas de grafeno. Para o presente estudo os modelos simulados para a placa de grafeno e de grafite magnético apresentam o sistema *zig-zag* em suas bordas, embora o estudo seja baseado em simulações moleculares, a obtenção do biodispositivo de grafite magnético é possível por meio dos procedimentos publicados por Mombrú e colaboradores (2005) e Pardo e colaboradores (2006).

1.4 Propriedades e Aplicações das nanopartículas

A nanotecnologia, em conjunto com alguns outros conceitos relacionados, tais como os nanomateriais, nanoestruturas e nanopartículas, tornou-se uma prioridade para a investigação científica e desenvolvimento tecnológico, em particular a nanotecnologia vem apresentando um grande avanço nos últimos anos. Esse avanço se dá para um campo multidisciplinar, revolucionando campos como a Física aplicada, Química, Mecânica, Engenharia Biológica, Elétrica e Medicina e as suas respectivas aplicações (LODHIA et al., 2010). A tabela a seguir reúne de forma resumida as aplicações da nanotecnologia nas indústrias.

Tabela 1.1. Aplicação da nanotecnologia nas indústrias.

Indústrias	Aplicações
Automobilística e Aeronáutica	Materiais mais leves Pneus mais duráveis Plásticos não inflamáveis
Eletrônica e de Comunicações	Armazenamento de dados Telas planas Aumento na velocidade de processamento
Química e de Materiais	Catalisadores mais eficientes Ferramentas de corte mais duras Fluidos magnéticos inteligentes
Farmacêutica, Biotecnológica e Biomédica	Novos fármacos baseados em nanoestruturas Materiais para regeneração de ossos e tecidos
Setor de Fabricação	Novos microscópios e instrumentos de medida Ferramentas para manipular a matéria a nível atômico Bioestruturas
Setor Energético	Novos tipos de bateria Fotossíntese artificial Economia de energia ao utilizar materiais mais leves

Meio Ambiente	Membranas seletivas, para remover contaminantes ou sal da água
Defesa	Desenvolvimento de materiais para remediação Detectores de agentes químicos e orgânicos Circuitos eletrônicos mais eficientes

Tabela adaptada de Lodhia e colaboradores (2010).

As partículas com escala nanométrica estão atraindo cada vez mais atenções e têm sido utilizadas nos campos da biociência e da medicina desde os anos 70. Conforme se pode verificar na Figura 1.8, a dimensão das nanopartículas torna-as candidatas ideais para a nanoengenharia de superfícies e produção de nanoestruturas funcionais, pois as biomoléculas são planejadas de forma que possam propiciar uma interação com as células humanas, sem causar danos, como embolias (MAHMOUDI et al., 2011).

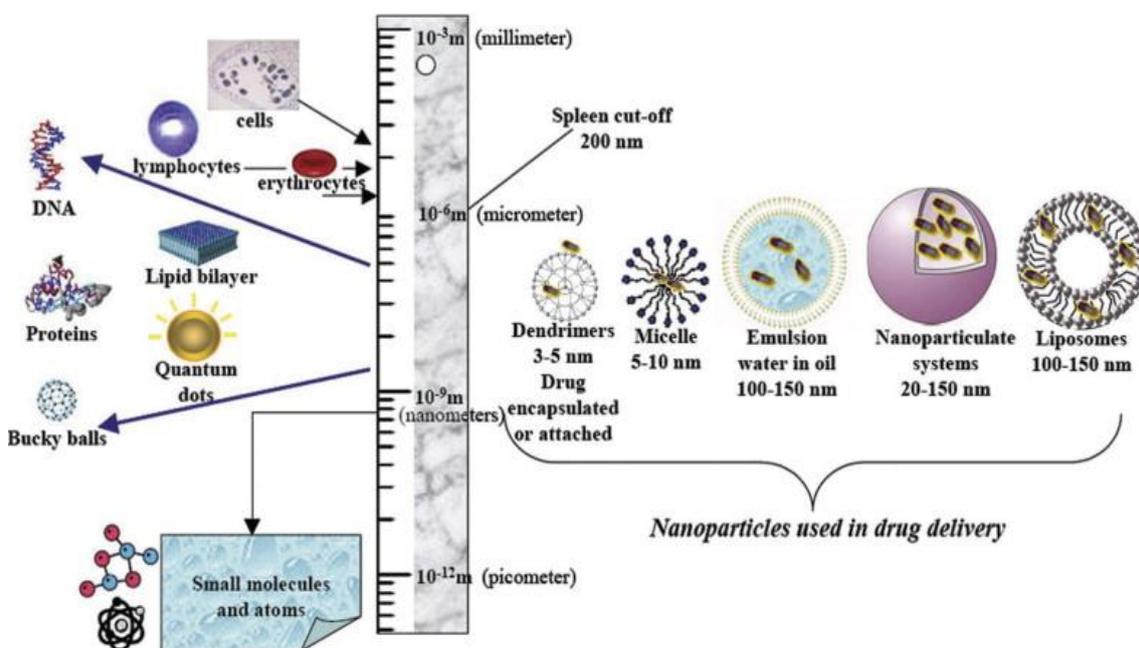


Figura 1.8. Tamanho das nanopartículas com aplicabilidade em sistemas de *drug delivery* (ARRUEBO et al., 2007).

Pesquisas do grupo de Xiaoming (2001), concluíram que:

- Nanopartículas menores que 100nm são absorvidas por células do intestino e maiores de 300nm não.
- A absorção de partículas menores que 100nm é melhor nos tecidos linfáticos quando comparado com as células intestinais.
- Células intestinais não absorvem partículas maiores de 400nm.
- Somente nanopartículas menores que 500nm podem entrar no sistema circulatório.

1.4.1 Nanopartículas Magnéticas

Devido às suas características únicas, não presentes em outros materiais, as nanopartículas podem ser utilizadas quase exclusivamente em algumas técnicas médicas tanto para terapias como para diagnóstico. Essas técnicas ficam particularmente mais interessantes quando se tratam de nanopartículas magnéticas (ARRUEBO et al., 2007).

As nanopartículas magnéticas podem ser utilizadas em diversas aplicações biomédicas, tais como: agentes de contraste para imagem por ressonância magnética (KIM et al, 2003; LAWACZECK et al, 2004; CHENG et al, 2005), carreadoras de fármaco guiadas por campo magnético (ASMATULU et al, 2005; TAN et al, 2005) tratamento de tumores via hipertermia (ROGER et al, 1999; VO-DINH, 2007; THASSU, 2007), separação biomolecular magnética e diagnósticos (LIBERTI et al, 2001).

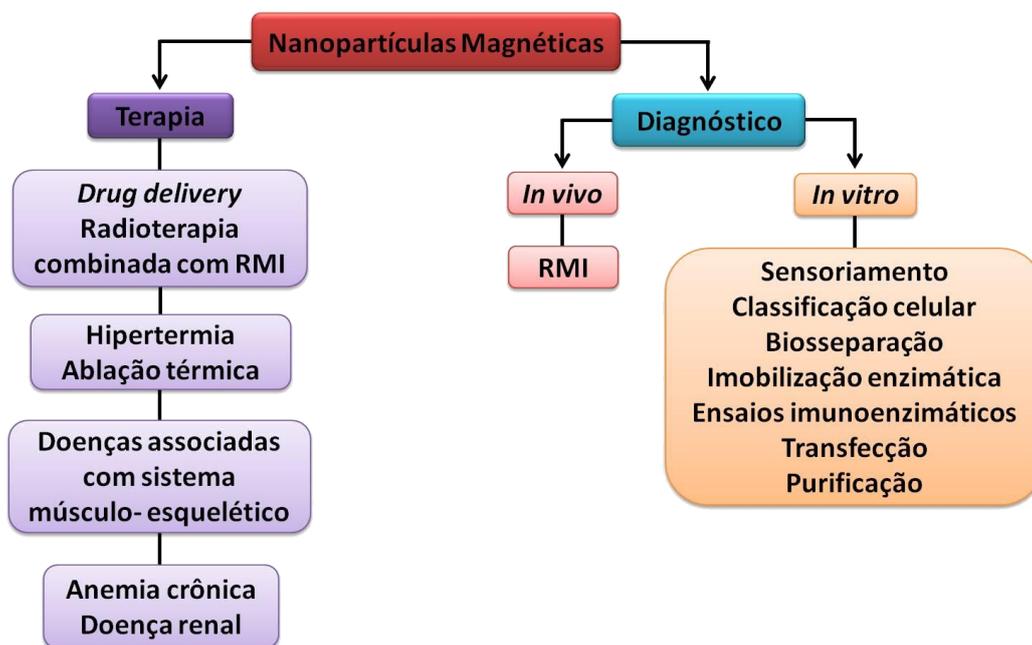


Figura 1.9 Figura adaptada de Arruebo e colaboradores (2007). Aplicações das nanopartículas magnéticas com foco para áreas médicas.

Como carreadoras de fármaco, têm sido amplamente estudadas a fim de se obter partículas com grande capacidade de carreamento de fármaco, estabilidade em solução aquosa, biocompatibilidade com células e tecidos, liberação de perfil desejado e retenção de propriedades magnéticas após a modificação com estabilizadores poliméricos (SONVICO et al, 2005; KOHLER et al, 2005; ZHANG et al, 2005; GUO et al, 2009).

Esse sistema possui vantagens na liberação controlada do fármaco:

(a) devido ao tamanho reduzido, as nanopartículas podem penetrar em pequenos capilares onde são capturadas por células, acumulando-se eficientemente em órgãos específicos;

(b) permite sustentar a liberação do fármaco em alvos específicos por período de dias ou até mesmo semanas;

(c) baixo custo comparado à descoberta de uma nova molécula;

(d) redução do custo do produto final, uma vez que diminui a utilização de um fármaco de alto custo (CORRÊA, 2007).

Dentro de tantas aplicações o presente estudo está embasado em sua função terapêutica, mais precisamente no sistema de *drug delivery*. O desenvolvimento de novas moléculas ativas torna os sistemas nanoestruturados de liberação de fármacos uma das áreas da indústria farmacêutica mais promissora. Isso porque uma nova formulação em sistemas de nanopartículas podem resgatar drogas promissoras, que foram descartadas após vultuosos investimentos por causa da descoberta de potenciais efeitos colaterais ou baixa biodisponibilidade, além da possibilidade de estar relacionado com novas patentes (BERGMANN, 2008).

A liberação de fármacos por carreadores magnéticos é capaz de concentrar o fármaco em um tumor conforme Figura 1.10, reduzindo efeitos colaterais e proporcionando tratamentos mais curtos e menos tóxicos (GUPTA et al, 2006; HAFELI e CHASTELLAIN, 2006).

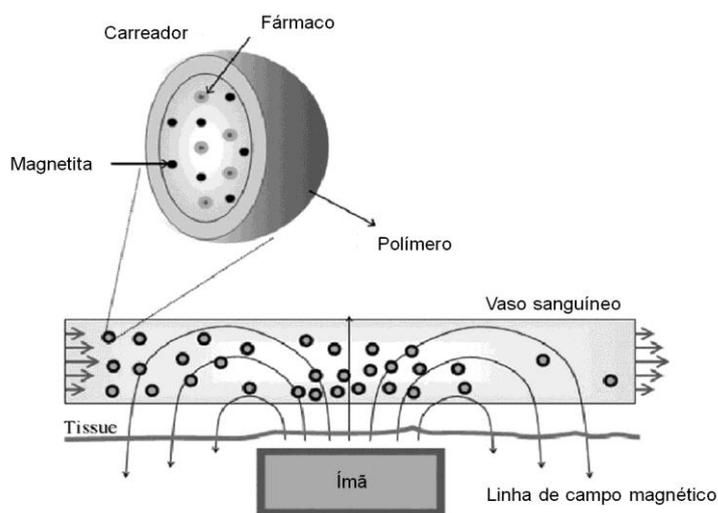


Figura 1.10. Adaptada de YANG et al, 2006. Representação do direcionamento do fármaco por meio do sistema magnético

A utilização de carreadores magnéticos teve início com a liberação de drogas citotóxicas (doxorubicina) em tumores sarcoma implantados no rabo de ratos, resultando na remissão total dos sarcomas comparados com a administração da droga sem o direcionamento por carreador magnético em outro grupo de ratos, para o qual não houve remissão do sarcoma (PANKHURST et al, 2003). A partir desse estudo, muitos outros foram relatados com o uso de animais. Por meio de ímãs permanentes nos sítios de osteosarcomas sólidos de hamsters, foi possível obter a liberação de compostos citotóxicos via lipossomas magnéticos. Os resultados mostraram de quatro vezes na liberação da droga citotóxica nesse sítios quando comparado com a liberação endovenosa normal (não-magnética) (PANKHURST et al, 2003).

No caso das nanopartículas magnéticas, o sistema de *drug delivery* também pode ser conseguido por meio de fluidos magnéticos, como no caso do grafite fluido magnético (SOUZA, 2008). Adicionalmente, as nanopartículas podem ter sua superfície modificada de maneira que os grupos funcionais e moléculas a elas ligadas possuam maior afinidade por células tumorais, por exemplo, ou por enzimas de interesse. Embora isso possa ser realizado com outras espécies de nanopartículas e compostos, as nanopartículas magnéticas apresentam uma vantagem insuperável: podem ser forçadas a permanecer em um local específico do corpo, ou ainda dirigidas por intermédio da aplicação de campos magnéticos, conforme exemplificado na Figura 1.11.

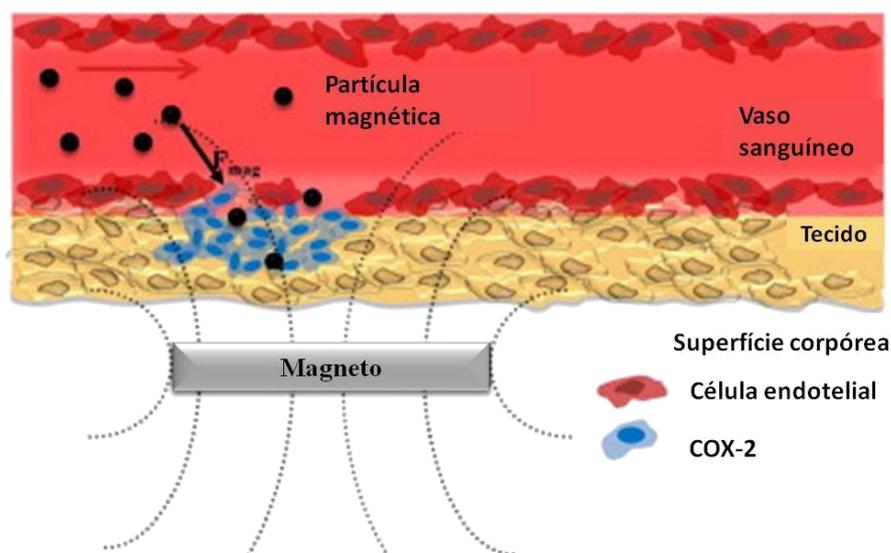


Figura 1.11. Adaptada de Knobel, 2004. Simulação de um vaso sanguíneo durante um processo inflamatório com a presença de COX-2 e o sistema de *drug delivery* com fármaco acoplado a partículas magnéticas sendo dirigido por um campo magnético externo.

No carregamento de fármacos, o uso de nanopartículas magnéticas favorece o transporte pelo sistema capilar do órgão e tecidos evitando a embolia dos vasos (LACAVA 2004), pois, conforme foi exemplificado anteriormente, a escala nanométrica do biodispositivo é compatível com o calibre do sistema circulatório. Na Figura 1.12, são exemplificadas mais duas aplicações terapêuticas com nanoimãs propostas por Knobel e colaboradores (2004), carregadas pelo corpo com ajuda de um campo magnético externo, sendo que um deles mostra o carregamento de fármacos para tratamento do câncer, no qual a agitação das partículas magnéticas por alteração do campo magnético gerariam uma hipertermia e consequente morte das células cancerosas.

No outro exemplo, o fármaco seria agregado a um polímero biodegradável e o carregamento magnético garantiria que o fármaco chegasse ao local desejado, respeitando a cinética farmacêutica de biodisponibilidade e bioequivalência, sem efeitos colaterais que poderiam ser gerados por uma ação inespecífica.

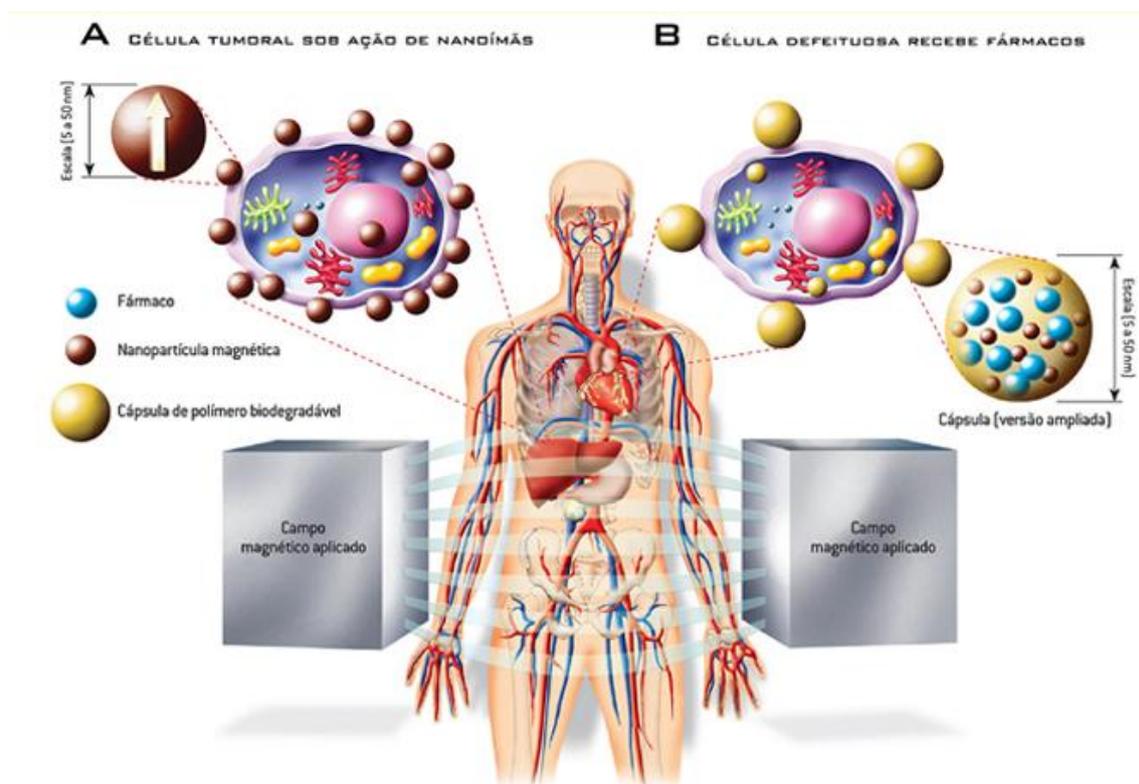


Figura 1. 12. Sistemas nanoparticulados como terapêutica de hipertermia magnética e *drug delivery* (KNOBEL et al., 2004).

Em pesquisas *in vitro* utilizando o grafite magnético foi possível observar uma vantagem adicional de resposta positiva frente à aplicação de um campo magnético externo, onde houve aumento dos níveis de liberação de fármacos quando o sistema era excitado e conseqüentemente, proporcionando uma liberdade maior na modulação da liberação de fármacos (RIBEIRO, 2013)

Como vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos em relação aos sistemas convencionais, podemos ressaltar algumas tais como: a) maior controle da liberação do princípio ativo, diminuindo o aparecimento de doses tóxicas e subterapêuticas; (b) utilização de menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo; (c) maior intervalo de administração; (e) melhor aceitação do tratamento pelo paciente; (f) possibilidade de direcionamento do princípio ativo para seu alvo específico (BERGMANN, 2008).

Alguns complexos inovadores sintetizados à base de alginato e nanopartículas de grafite magnético atuando como matrizes híbridas passíveis de incorporação de fármacos são estáveis mesmo em diferentes morfologias. Estudos foram realizados com o fármaco Ibuprofeno, e mostram que ele é responsável por retardar a liberação do anti-inflamatório, além de proporcionar uma liberação mais controlada (RIBEIRO, 2013)

A figura 1.13 mostra duas formas de administração de um medicamento. A situação A, onde um medicamento é liberado de forma controlada, mantendo um nível desejado no plasma por um longo período sem atingir um nível tóxico ou cair abaixo da concentração mínima para efeito e a situação B, em que é liberado de forma convencional e após sua ingestão, a concentração ultrapassa o nível desejável e então decai exponencialmente quando o fármaco é excretado ou metabolizado, implicando na administração de várias doses diárias, demonstrando então *in vitro* as vantagens de um sistema de liberação controlada (BEDÊ, 2010).

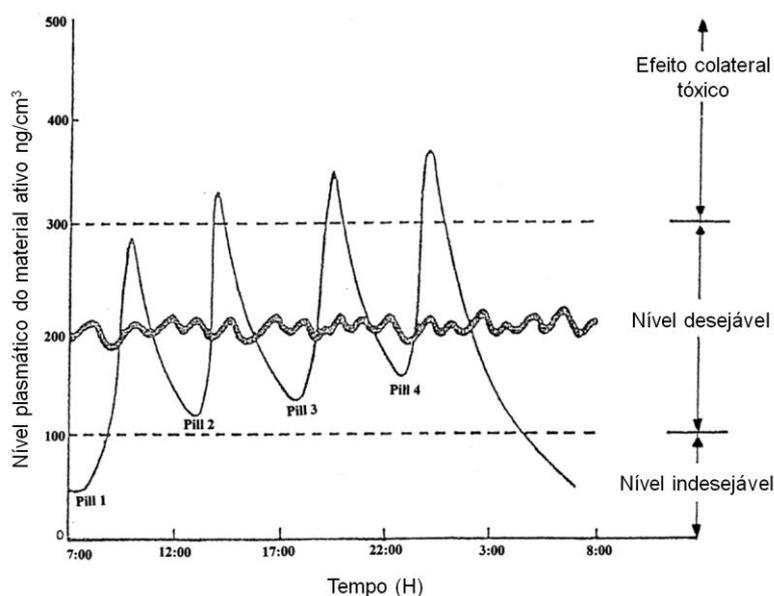


Figura 1.13. Adaptada de BEDÊ, 2010. Representação do perfil de concentração plasmática do Fármaco x Tempo. (A) Sistema de liberação controlada. (B) Fármaco administrado convencionalmente.

1.5 Compatibilidade Biológica.

Um dos problemas mais graves sobre a utilização de nanomateriais na medicina é a sua toxicidade, a qual é proveniente principalmente da alta reatividade relacionada à alta energia de superfície das nanopartículas e da liberação de metais tóxicos na corrente sanguínea. Esse aumento do uso de nanomateriais originou uma subárea chamada de nanotoxicidade (FISCHER et al., 2007).

As nanopartículas magnéticas representam uma classe que atuam com a influência de campos magnéticos, conforme foi exemplificado anteriormente. As nanopartículas de óxido de ferro magnética são as nanopartículas mais utilizadas em biomedicina, baseando-se em sua biocinética e seu tamanho de 10 a 100nm, sendo assim ideal para um sistema de *drug delivery* e apresentam uma fácil eliminação pelos rins (SHUBAYEV, 2009). Porém cientistas da universidade da Califórnia (UCSD), em San Diego (EUA), e o Veterans Affairs Medical Healthcare System, La Jolla, também em San Diego, concluíram recentemente que essas nanopartículas magnéticas podem constituir um risco para a saúde: as experiências revelaram que as partículas de óxido de ferro de menos de 10nm de diâmetro interferem negativamente no desenvolvimento das células nervosas (JOHNSON, 2007).

Devido à presença desses desvios de biocompatibilidade, a proposta do trabalho é a utilização de biodispositivos de carbono (grafite), onde o carbono está presente na porcentagem de 60 % em massa do organismo humano. Quando comparado com outros dispositivos de carbono, como os nanotubos de camadas simples e duplas e os fulerenos, o estudo de Schrand e colaboradores (2007), mostra que os nanodispositivos de carbono são até mais biocompatíveis com o corpo humano.

Além da biocompatibilidade devem-se levar em consideração as vias de aplicação no corpo humano, para o qual de acordo com Arruebo e colaboradores (2007) possui três vias de administração: Oral, Subcutânea ou Transdermal e Intravenosa. Não é possível destacar qual é a via ideal, pois cada caso deve ser analisado em particular sendo que cada via apresenta as suas vantagens e desvantagens como é possível verificar na Figura 1.14 (XIAOMING, 2012).

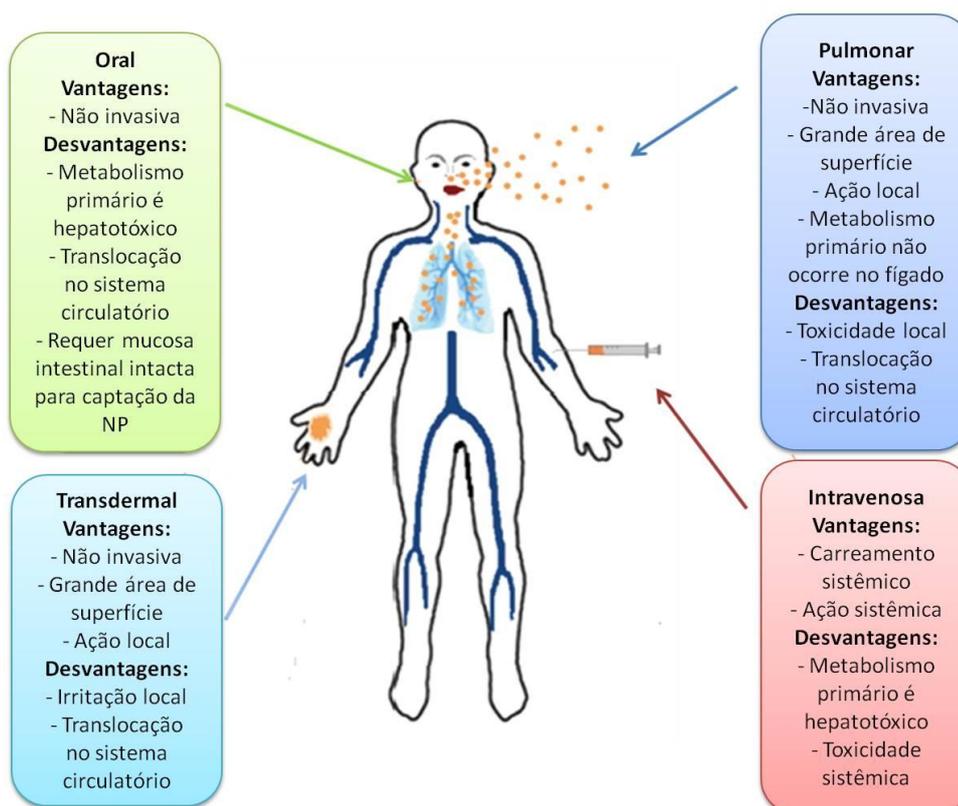


Figura 1.14. Vias de administração dos nanodispositivos: vantagens e desvantagens (XIAOMING, 2012).

Em estudos *in vitro* utilizando o grafite magnético foi possível constatar que ele pode ser disperso em água destilada, essencial para aplicações biomédicas, enquanto outros sistemas necessitam a utilização de surfactantes, ácidos fracos ou solventes orgânicos para

a obtenção de suas nanopartículas ou para uma dispersão estável (RIBEIRO,2013). Sendo assim destacado como mais um ponto diferencial com relação às demais nanopartículas existentes.

1.6. Sistema de *Drug Delivery* e *Docking* Molecular

Sistema de *drug delivery* pode ser definido como um sistema de “entrega” de fármacos ao local desejado de ação farmacológica. Agrega formulações, tecnologias e sistema para o transporte de um composto farmacêutico no organismo, para atingir com segurança o seu efeito terapêutico desejado, sem que haja efeitos colaterais que possam ser prejudiciais ao paciente (RODRIGUES et al, 2012).

O *docking* molecular é uma técnica que permite encontrar o melhor ajuste entre duas moléculas tridimensionais, sendo uma delas o receptor ou alvo (proteínas, enzimas, DNA) e a outra molécula o ligante (em geral, uma molécula pequena) (CARACELLI et al, 2012; CUNHA et al, 2006).

Com esse método de simulação computacional, é possível avaliar a formação de complexos receptor-ligante, e também fazer *screening* virtual e entender mecanismos de reação. Além disso, os cálculos de *docking* apresentam a vantagem de menor demanda de tempo para realização do experimento *in silico*, bem como menor custo em relação aos ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*, e por isso tem sido amplamente utilizado para descoberta de novos fármacos (CARACELLI, ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2006; CUNHA et al, 2006) .

Dessa forma, com o mesmo objetivo de se encontrar o melhor ajuste para compostos candidatos a fármacos em um determinado alvo, o *docking* tem sido utilizado para propor e entender um sistema de *drug delivery* de maneira rápida e com menores custos (RODRIGUES et al, 2012).

No presente trabalho foi realizado o *docking* de placas de grafeno e de grafite, os quais foram considerados como sistemas carreadores, e os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, os quais foram considerados como ligantes, a fim de se propor o melhor mecanismo para esse sistema de *drug delivery*.

1.7 Os Anti-inflamatórios

Anti-inflamatórios são substâncias químicas utilizadas com o intuito de aliviar os sintomas da inflamação e da dor (MONTEIRO et al, 2008). São conhecidos pela humanidade há mais de 100 anos e vêm sendo utilizados amplamente para solucionar problemas terapêuticos, tais como: inflamação, hipertermia, profilaxia contra doenças cardiovasculares (KUMMER e COELHO, 2002).

Apresentam-se em dois grupos principais: anti-inflamatórios esteroidais (conhecidos como corticoesteroides) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Estes são compostos pelos inibidores não específicos e específicos da enzima Ciclooxygenase. (MONTEIRO et al, 2008).

Os glicocorticoides atuam diretamente inibindo a fosfolipase A2 e, assim, impedem a formação dos metabólitos decorrentes da atuação dessa enzima. Os AINEs atuam nas enzimas Ciclooxygenases 1 e 2, impedindo assim a formação das Prostaglandinas. E os COXIBs atuam de forma seletiva na enzima Ciclooxygenase-2.

O processo inflamatório tem início diante de um trauma tissular ou infecção e envolve o acúmulo local de prostaglandinas, tromboxanos e outros mediadores químicos ocasionando a “sensibilização periférica”.

Nesse processo, ocorre a hidrólise de ácidos graxos presentes na membrana celular (principalmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina) pela enzima Fosfolipase A2 e conseqüentemente a liberação do ácido aracdônico (AA) (CARVALHO et al, 2004; KUMMER e COELHO, 2002). Este, por sua vez, atua como substrato das enzimas Ciclooxygenase 1 e 2, e é convertido em metabólitos intermediários instáveis do processo inflamatório: inicialmente à prostaglandina PGG₂, por meio da oxigenação do AA, sendo esta reduzida à PGH₂, a qual é inibida pelos AINEs (KUMMER e COELHO, 2002).

A PGH₂ é então convertida em prostanóides (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos), os quais desempenham diversas funções fisiológicas ou patológicas no organismo, tais como vasodilatação, vasoconstrição, contração da musculatura brônquica ou uterina, hipotensão, ovulação, proteção da mucosa gástrica, hiperalgesia, angiogênese, progressão da metástase, entre outras (CARVALHO et al, 2004; HILARIO et al, 2006).

Esses processos, bem como o local de atuação dos anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, estão apresentados na figura 1.15 a seguir.

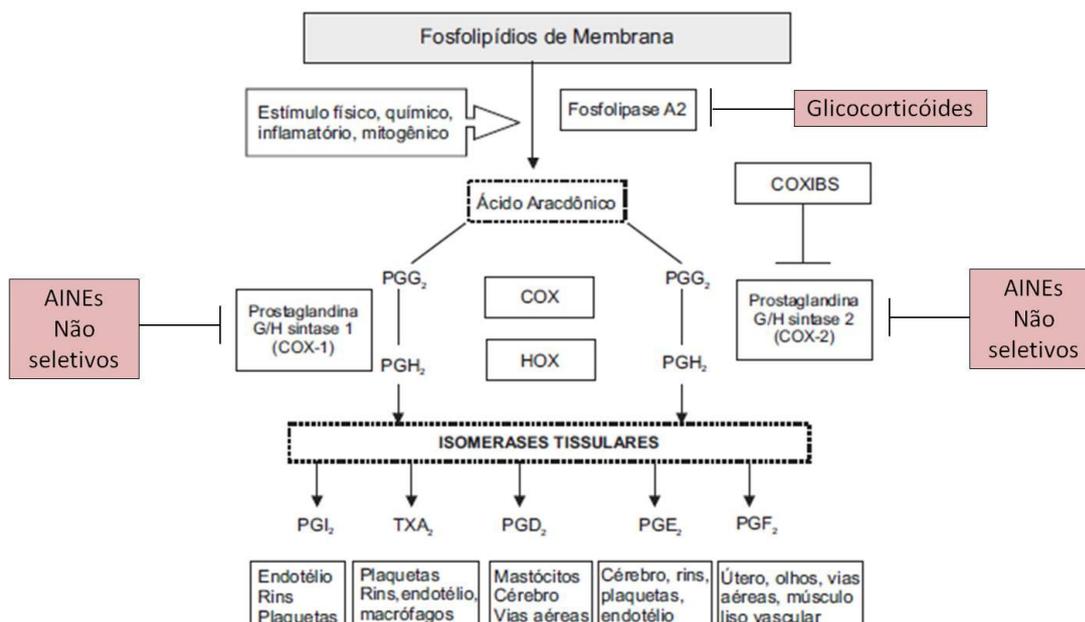


Figura 1.15. Etapas do processo inflamatório. As setas indicam os inibidores desse processo, bem como o local de atuação específico. Figura adaptada de Kummer e Coelho, 2002.

1.7.1 Anti-inflamatórios Esteroidais (AIEs)

Os anti-inflamatórios esteroidais representam uma classe de substâncias químicas que incluem os hormônios esteroides produzidos naturalmente no organismo. Análogos desses hormônios são produzidos em laboratório com o intuito de se obter novos fármacos (SIBILIA, 2003). Alguns dos principais corticosteróides são: dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona (SIBILIA, 2003).

Estão envolvidos em diversos processos fisiológicos: resposta imune, regulação da inflamação, metabolismo do carboidrato, entre outras (SIBILIA, 2003).

No processo inflamatório, agem inibindo a fosfolipase A2 e conseqüentemente impedem toda a cascata da inflamação. No entanto apresentam inúmeros efeitos adversos, tais como:

- aumento da pressão arterial, uma vez que são responsáveis pela retenção de sódio;
- uso prolongado pode causar supressão do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal, uma vez que são produzidos naturalmente pelo organismo;
- predisposição a diabetes e osteoporose, devido à supressão da produção de hormônios da glândula adrenal;

- predisposição à infecções, devido a ausência de qualquer reação inflamatória;
- doença péptica, uma vez que inibe a produção de prostaglandinas responsáveis pela citoproteção gástrica;
- distúrbios psiquiátricos, alterações oculares, ganho de peso, entre outras.

1.7.2 Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs)

Os AINEs representam um grupo heterogêneo de compostos, que consiste de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados (MONTEIRO et al, 2008).

O principal mecanismo de ação dos AINEs ocorre por meio da inibição inespecífica ou específica da COX e consequente redução da produção de prostaglandinas. Dessa forma, obtém-se o alívio dos sintomas da inflamação e da dor (MONTEIRO et al, 2008).

No entanto, a inibição inespecífica da COX pode causar efeitos indesejados devido à inibição de prostaglandinas que são responsáveis pela homeostase do organismo.

Como citado anteriormente, os AINEs podem agir inibindo especificamente a enzima COX-2 ou de forma inespecífica, inibindo tanto a COX-1 quanto a COX-2. Essas enzimas tem o ácido araquidônico como principal substrato e apresentam a mesma reação de catálise no sítio ativo, resultando na produção de prostanóides. Todavia, a enzima COX-1 atua principalmente de forma constitutiva no organismo, ou seja, as prostaglandinas produzidas por essa enzima são responsáveis por funções homeostáticas, tais como, citoproteção da mucosa gástrica, manutenção da função renal, integridade das plaquetas (CLÁRIA, 2003; MARNNET, 2009). Já a COX-2 se apresenta de forma principalmente indutiva no organismo, ou seja, durante processos patofisiológicos, como inflamação ou tumorigenese, essa enzima é ativada e as prostaglandinas produzidas são responsáveis pela resolução desses processos (MARNNET, 2009).

Sendo assim, a inibição inespecífica da COX pode ocasionar problemas como gastrite, ulcerações, disfunção plaquetária, comprometimento renal (MONTEIRO et al, 2008), uma vez que inibe também a COX-1. Esse fato limita a utilização dos AINEs não específicos a longo e médio prazo, no caso de pacientes com artrite reumatóide, por exemplo. A tabela 2 apresenta alguns AINEs não específicos e sua classificação.

Tabela 1.2. Classificação dos AINEs Não Específicos da COX.

Derivados do Ácido Salicílico: Salicilatos	Derivados do Ácido N-fenilalantranílico (fenamatos)
- Ácido Acetilsalicílico (Aspirina)	- Ácido Mefenâmico
- Salicilato de Sódio	- Ácido Meclofenâmico
- Salicilato de Metila	- Ácido Flufenâmico
- Diflunisal	- Ácido Tolfenâmico
- Flunfenisal	- Ácido Etofenâmico
- Sufasalazina	
- Olsalazina	
Derivados do Ácido Enólico (Oxicam)	Derivados do Ácido Arilpropiónico
- Piroxicam	- Ibuprofeno
- Meloxicam	- Naproxeno
- Tenoxicam	- Flurbiprofeno
- Sudoxicam	- Cetoprofeno
- Isoxicam	- Fenoprofeno
- Amipiroxicam	- Oxaprozino
- Droxicam	- Indoprofeno
- Lomoxicam	- Ácido Tiaprofênico
- Cinoxicam	
Derivados do Para-aminofenol	Derivado do Ácido Fenilacético
- Acetaminofeno (paracetamol)	- Diclofenaco
Derivados dos Ácidos Indolacético e Indenoacético	Derivados do Ácido Heteroarilacético
- Indometacina	- Tolmetino
- Sulindaco	- Cetoralaco
Derivados Pirazolônicos	- Etodolaco
- Antipirina	Alcanonas
- Aminopirinia	- Nabumetona
- Dipirona	- Proquazona
- Fenilbutazona	
- Apazona	Derivado do Ácido Carbâmico
- Sulfimpirazona	- Flupirtina

Tabela adaptada de Carvalho et al, 2004.

A inibição específica da COX-2 foi uma maneira encontrada para promover a ação anti-inflamatória e o alívio dos sintomas com uma diminuição dos distúrbios gastrointestinais, renais e plaquetários (CARVALHO et al, 2004). Alguns inibidores específicos estão apresentados da tabela a seguir.

Tabela 1.3. Classificação dos AINEs Específicos da COX-2 (Carvalho et al, 2004).

Derivado do Fenoximetanossulfanilida	Derivado do Ácido Indolacético
- Nimesulida	- Etodolaco
Derivado Furanona Diarilsubstituído	Derivado Pirazol Diarilsubstituído
- Rofecoxib (Vioxx)	- Celecoxib
Outros Coxibes	Derivado Aril-alcanóico
- Valdecoxib	- Lumiracoxib
- Parecoxib	
- Etoricoxib	

Tabela adaptada de Carvalho et al, 2004.

No entanto, o uso crônico desses anti-inflamatórios podem ocasionar problemas cardiovasculares e tromboembólicos (MONTEIRO et al, 2005). E, apesar de toda expectativa em torno dessa nova classe de medicamentos, diversos estudos clínicos trouxeram nova perspectiva a respeito desse grupo em relação às limitações de seu uso, como por exemplo, elevação do risco de eventos cardiovasculares, especialmente o aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). Esses fatos levaram à retirada do mercado o rofecoxib, em 2004, o valdecoxib, em 2005 e o lumiracoxib, em 2008, comercializados respectivamente como Vioxx, Bextra e Prexige (MONTEIRO et al, 2005; CARVALHO et al, 2004).

A tabela a seguir apresenta um resumo sobre as funções das prostaglandinas produzidas pelas Ciclooxygenases 1 e 2 em alguns órgãos e tecidos e os problemas causados pela inibição de cada uma.

Tabela 1.4. Resumo das funções das enzimas COX-1 e COX-2 e os distúrbios causados devido à inibição.

	COX-1	COX-2	Inibição
Classificação	Principalmente constitutiva: essencial para os processos fisiológicos e homeostase	Principalmente indutiva: presente nos processos inflamatórios e patofisiológicos	
Sistema Cardiovascular	Alta concentração em plaquetas e células endoteliais. Produção de TXA2: efeito pró-trombótico, agregação e adesão plaquetária, vasoconstricção	Formação de prostaciclina: efeito antitrombótico, vasodilatação e redução da agregação e adesão plaquetária	Aumento de eventos trombóticos e cardiovasculares; deficiência na coagulação sanguínea
Pulmão	Contração brônquica (PGF2, TXA) ou relaxamento (PGE)		Broncoespasmo e infiltrados pulmonares com eosinofilia
Rins (PGE1, PG1)	Mantém o fluxo sanguíneo renal e regula o metabolismo de sódio e potássio	Eleva a formação de PGI2 e PGE2, as quais estimulam a secreção da renina	Insuficiência Renal Aguda
Útero	Induz a contração uterina (PGE e PGF2 α)	Expressa no epitélio uterino em diferentes períodos da gestação e é importante na implantação do embrião e na angiogênese para o estabelecimento da placenta	
Sistema Nervoso Central	Modulação do sistema neurovegetativo e do processo sensorial (PGE2, PGD2, PGH2)	Presente no córtex, hipocampo, hipotálamo e medula espinhal	Meningite asséptica, psicose e disfunção cognitiva
Sistema Gastrointestinal	Citoproteção da mucosa gástrica (PGE2 e PGI2),		Dispepsia, gastrite, sangramento do

	inibindo a secreção ácida do estômago		estômago e do duodeno
Hiperalgisia	Potencializa a ação dos mediadores da dor e sensibiliza os nociceptores	Há aumento da imunorreatividade	Diminui a sensibilidade da dor

1.7.3 Uso prolongado dos AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroidais são utilizados para o controle da dor e do processo inflamatório articular no caso de pacientes que apresentem diagnóstico de artrite reumatoide. Embora os inibidores seletivos da COX-2 tenham vantagem em relação aos efeitos gastrintestinais, o uso prolongado desses medicamentos pode ocasionar ulcerações e sangramento no trato gastrintestinal, possíveis problemas cardíacos (LAURINDO et al, 2004), e também, mudanças na permeabilidade e inflamação do intestino, hemorragia e perfuração do íleo, duodeno e cólon (SINGH, 1998).

Além disso, os AINEs podem apresentar efeitos indesejados quando associados com outros fármacos. Os pacientes com artrite reumatoide, usualmente necessitam de corticosteroides, por exemplo, para o controle da doença, podendo aumentar o sangramento gastrintestinal e também causar o aumento das ulcerações (MAJITHIA e GERACI, 2007).

Também fazem uso prolongado dos AINEs, os atletas, com a finalidade de reduzir os sintomas do processo inflamatório decorrentes da lesão, tal como a dor muscular tardia (CORREA , BARONE e CADORE, 2010). Além disso, estudos mostram que o uso de AINEs pelos atletas pode melhorar o desempenho, bem como pode prevenir a dor (WARNER et al, 2002) e não vem a impossibilita-los de treinar e competir quando lesionados (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003).

Estudos feitos com atletas participantes dos Jogos Olímpicos de Signey, em 2000, analisaram a incidência do uso de AINEs e verificaram que esses medicamentos foram utilizados amplamente pelos atletas em diversas modalidades, sendo menor apenas que o uso de vitaminas (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003).

Outro estudo realizado durante a realização dos VII Jogos Desportivos Sul-Americanos apontou o uso desses medicamentos por atletas de alto rendimento, sendo 37% dos casos o uso de AINEs, seguidos pelos analgésicos com 24% das ocorrências (DE ROSE et al, 2006).

Diante dos fatos expostos, estudos (ARRUEBO et al, 2007; SCHLADT et al, 2010; FAGAN, 2003) vem sendo realizados a fim de se propor carreadores desses fármacos, de modo que possam atuar diretamente no local da inflamação e não ocasionar ou possa reduzir esses eventos que propiciam problemas aos pacientes de artrite reumatoide e de outras ocasiões em que o tratamento dependa do uso prolongado de AINEs.

O presente trabalho apresenta alguns inibidores não específicos e específicos da COX-2, amplamente utilizados para o tratamento de doenças, como a artrite reumatoide, ou por atletas lesionados, como meio de prevenção da dor, acoplados às placas de grafeno, as quais poderiam atuar como carreadores desses anti-inflamatórios. Para isso, foram realizados estudos de docking molecular, e foram analisadas as interações entre os compostos e as placas, com o objetivo de selecionar e propor o melhor modelo para esse sistema de *drug delivery*.

CAPÍTULO 2

Justificativa

2. Justificativa

Devido aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) estarem entre os fármacos mais prescritos em todo mundo e a sua relação à alta incidência de efeitos colaterais, é importante que se tenha alternativas para pacientes que necessitam do uso crônico ou por longos períodos desses fármacos. O presente trabalho tem como proposta o desenvolvimento de um novo sistema de carreadores de fármacos, utilizando de nanopartículas magnéticas de grafeno e grafite a fim de se propor uma redução desses efeitos indesejados em paralelo com a proposta de se obter uma liberação controlada dos fármacos. Para isso, foram realizados estudos de *docking* molecular, e foram analisadas as interações entre os ligantes e as placas, propondo o melhor modelo para o sistema de *drug delivery*. Dessa forma, posteriormente modificações nos ligantes podem ser realizadas para obtenção de fármacos mais potentes, mais específicos, a fim de proporcionar um melhor tratamento e qualidade de vida àqueles que necessitam desses anti-inflamatórios.

CAPÍTULO 3

Objetivos

3. Objetivos

3.1 Gerais

Realizar estudos preditivos *in silico* das interações moleculares envolvidas nas interações entre os fármacos selecionados e as placas de grafeno, com a proposta de um sistema de *drug delivery* para evitar os efeitos que esses fármacos causam por sua ação inespecífica, apontando também quais seriam os principais fármacos para o sistema para testes *in vitro*.

3.2 Específicos

- Obter modelos tridimensionais de complexos fármacos-placas de grafeno;
- Analisar e entender os mecanismos moleculares e estruturais na formação desses complexos;
- Estabelecer relação entre a estrutura molecular e a atividade do ligante;
- Buscar comportamentos em comum entre os complexos;
- Determinar características favoráveis ao sistema carreador e aos ligantes.

CAPÍTULO 4

Materiais e Métodos

4.1 Materiais e Métodos

Foram selecionadas as placas de grafeno, obtidas por modelagem molecular, bem como foram selecionados os ligantes de complexos com enzimas, os quais contêm as estruturas cristalográficas no PDB (*Protein Data Bank*) e também de banco de dados de pequenas moléculas, tais como CSD (*Cambridge Structural Database*) e SD (*Super Drug*).

Dois modelos foram propostos para formação de complexos entre as placas e os ligantes: o modelo denominado *sandwich* (duas placas paralelas com o ligante ao meio) e o modelo denominado *surf* (apenas uma placa com o ligante “surfando”). Esses modelos são apresentados posteriormente.

Então, tendo essas moléculas prontas para os estudos de *docking*, os cálculos foram realizados para simular a formação dos complexos, sendo que estes foram analisados posteriormente através da visualização gráfica. A sequência dos eventos citados está representada na figura a seguir.

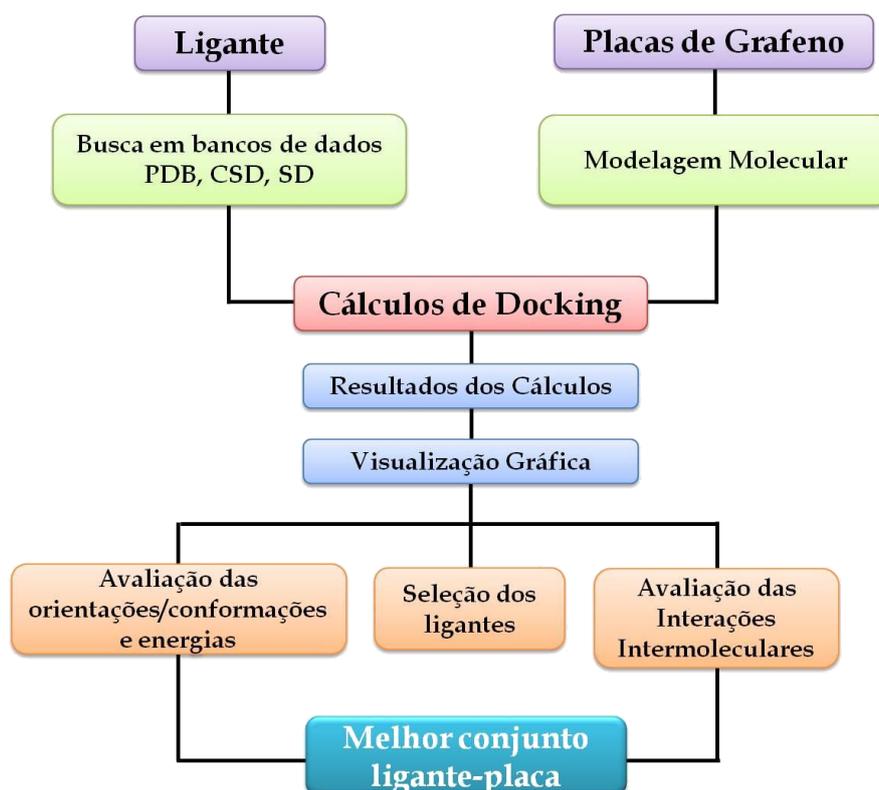


Figura 4.1. Sequência de eventos utilizados no trabalho para alcançar os resultados obtidos, contemplando as etapas, antes, durante e após o docking molecular.

4.2 Obtenção da Estrutura Tridimensional das Placas de Grafeno

As placas de grafeno foram obtidas por meio de modelagem molecular. Duas situações foram estudadas para cada ligante: 1) compostos ligados a somente uma placa de grafeno (Figura 2.2a), denominado *surf* e 2) compostos ligados interpondo-se entre duas placas de grafeno, denominado *sandwich* (Figura 2.2b).

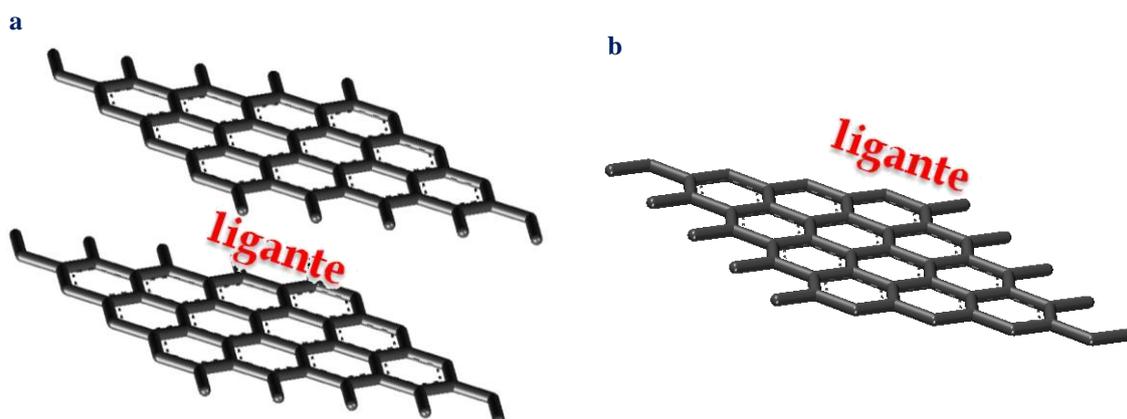


Figura 4.2. Placas de grafeno utilizadas para os cálculos. **a.** Modelo *Sandwich*. **b.** Modelo *Surf*.

4.3 Obtenção da Estrutura Tridimensional dos Ligantes

Os ligantes selecionados foram discriminados em dois conjuntos, sendo os ligantes do primeiro retirados de diferentes estruturas cristalográficas de enzimas encontradas no banco de dados *Protein Data Bank* (PDB), sob os códigos 1CX2, 3LN0, 3MQE, 3NTB, 3PGH, 3MQ0.

Os ligantes correspondentes ao outro conjunto são anti-inflamatórios comercializados e foram obtidos de bancos de dados de pequenas moléculas: *Cambridge Structural Database* (CSD), *Super Drug Database* (SD) e *Protein Data Bank* (PDB). Esses ligantes estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 4.1. Representação Tridimensional das Estruturas Cristalográficas dos Ligantes Estudados. Conjunto 1: Moléculas obtidas de complexos com estruturas cristalográficas de enzimas.

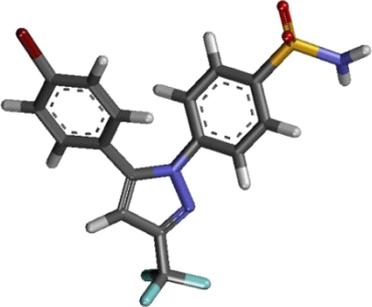
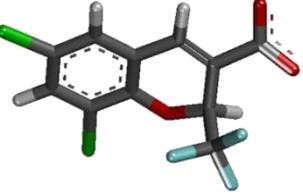
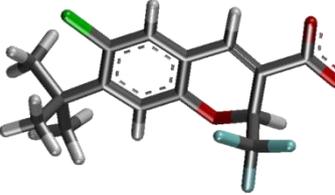
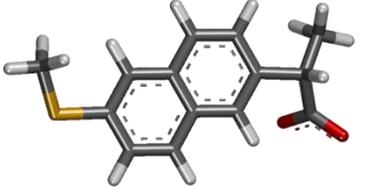
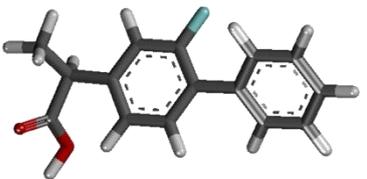
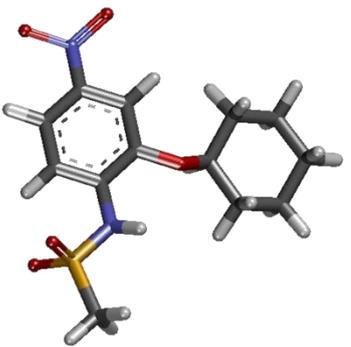
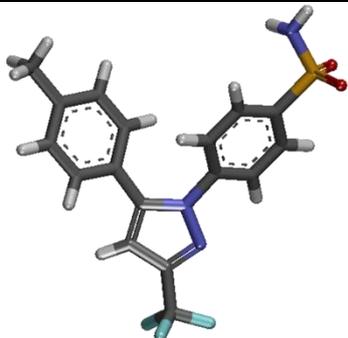
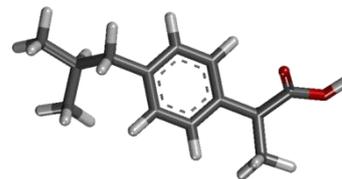
Enzima	Ligante
1CX2	
3LN0	
3MQE	
3NTB	
3PGH	
3MQ0	

Tabela 4.2. Representação Tridimensional das Estruturas dos Ligantes Estudados. Conjunto 2: Anti-inflamatórios comercializados obtidos do CSD, PDB e SD.

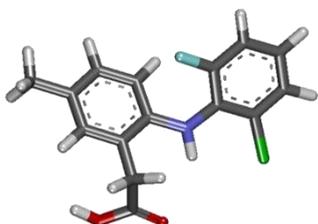
Celecoxib



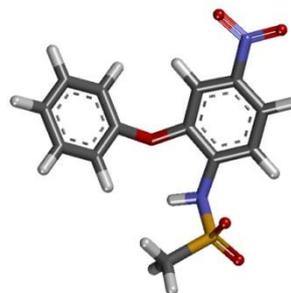
Ibuprofeno



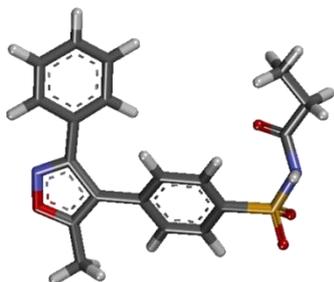
Lumiracoxib



Nimesulide



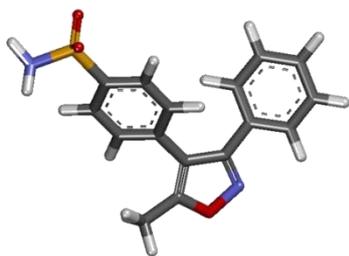
Parecoxib



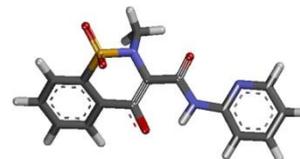
Indometacina

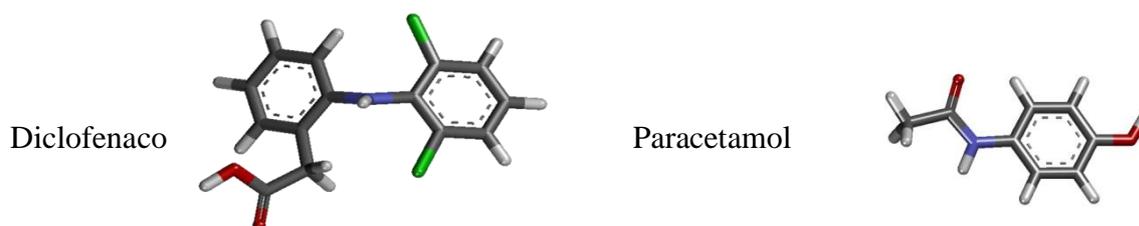


Valdecoxib



Piroxicam





4.4 Redocking

O redocking não foi realizado com as estruturas citadas, uma vez que ainda não há complexos de placas de grafenos e pequenas moléculas em bancos de dados de estruturas.

4.5 Docking Molecular

O *docking* molecular pode ser definido como a predição da estrutura de complexos receptor-ligante. Em outras palavras, é o estudo do melhor ajuste entre duas estruturas tridimensionais (BROOIJMANS e KUNTZ, 2003). Esse processo pode ser dividido em partes: planejamento do experimento *in silico* (ou seja, realizado utilizando programas e simulações computacionais); realização do experimento computacional com objetivo de formar complexos; validação do experimento (*redocking*); avaliação dos resultados obtidos no experimento.

O programa empregado nas simulações foi o GOLD 5.0.1 (*Genetic Optimization for Ligand Docking*), o qual utiliza um algoritmo genético na busca de uma população de possíveis soluções.

A função escore utilizada foi a *GoldScore*, a fim de se ordenar as diferentes soluções obtidas. *GoldScore* é uma função baseada em mecânica molecular, que possui quatro termos:

$$\text{GOLD Fitness} = S_{hb_ext} + 1.375 * S_{vdw_ext} + S_{hb_int} + S_{vdw_int} ,$$

onde S_{hb_ext} representa a contribuição da energia das ligações de hidrogênio entre a proteína e o ligante; S_{vdw_ext} a contribuição da energia de van der Waals do complexo proteína-ligante; S_{hb_int} é a contribuição da energia de ligação de hidrogênio intramolecular à função; e S_{vdw_int} a energia de van der Waals interna do ligante. A multiplicação do fator S_{vdw_ext} por 1.375 é uma correção empírica para encorajar os contatos hidrofóbicos fármaco-sistema de placas. Como o *GoldScore* é tomado como sendo o negativo da soma dos termos de energia componentes, quanto maior o valor do escore, melhor (JONES et al., 1997).

Para a simulação, foram consideradas as placas de grafeno obtidas por modelagem molecular e os ligantes foram obtidos dos bancos de dados PDB, SD e CSD e dos

complexos com estruturas cristalográficas de enzimas presentes no PDB, sob os códigos 1CX2, 3LN0, 3MQE, 3NTB, 3PGH, 3MQ0. Foram considerados para os cálculos dois modelos de placas de grafeno, *sandwich* e *surf*, citados anteriormente. Os experimentos de *docking* foram realizados utilizando a função *GoldScore* e os parâmetros evolucionários padrões; foi configurado para que o programa GOLD 5.0.1 (JONES, WILLETT e GLEN, 1995; JONES et al., 1997) gerasse 10 saídas (soluções) em cada cálculo.

O centro dos cálculos de *docking* foram os ligantes cristalográficos sendo considerada a região de 10Å ao redor desses ligantes, o que resultou na inclusão de 67 átomos para a placa com uma camada e 327 átomos para duas camadas. Como as estruturas depositadas no PDB não incluíam os átomos de hidrogênio estes foram adicionados. Para as placas é permitida a flexibilidade parcial e no caso dos ligantes é permitida flexibilidade total das ligações sigma.

Dessa forma, foram geradas orientações (saídas ou soluções) desses compostos, com valores de escore associados a cada complexo formado. Estes complexos foram analisados através do programa de visualização molecular DS Visualizer 3.0 (DS Visualizer 3.0, 2011).

Para se estabelecer os padrões de ligação dos compostos nas placas de grafeno estudadas, nos dois modelos propostos (*sandwich* e *surf*), uma série de parâmetros foi considerada: as orientações obtidas no cálculo de *docking* (saídas semelhantes em cada cálculo), as interações que os átomos dos inibidores fazem com átomos de resíduos de aminoácidos da enzima, os escores associados a cada orientação gerada e, por fim, se o modo de ligação é representativo para uma série de compostos (VEGA-TEIJIDO, CARACELLI e ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2006).

4.6 Cálculos das Interações

Após a simulação de *docking*, foi utilizada a metodologia de cálculo de interações, em desenvolvimento pelo aluno do grupo BioMat, Antonio César Silva Sacco (2013), para que todas as interações respeitassem a angulação e distâncias das interações químicas, pois os softwares disponíveis para visualização molecular, não realizam tal filtro, devido a nova metodologia estar em processo de patente, os parâmetros utilizados não estão detalhado no presente trabalho.

CAPÍTULO 5

Resultados e Discussão

5.1 Resultados e Discussões

Nos cálculos de *docking* foram geradas orientações de cada ligante nos modelos estudados, *sandwich* e *surf*, bem como seus respectivos escores associados. O primeiro parâmetro analisado foi o número de orientações semelhantes obtidas, a fim de se identificar modos de ligação dos ligantes com peso estatístico (VEGA-TEIJIDO, CARACELLI e ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2006). Todavia, em caso de não haver um padrão de orientações semelhantes significativo, pode-se considerar que não é provável a ligação desse ligante com as placas de grafeno. Essa primeira avaliação foi feita em tela gráfica, utilizando-se do programa de visualização DS Visualizer 3.0 (DS Visualizer 3.0, 2007).

Também foram analisados os escores associados a cada complexo formado, calculados por meio da função *GoldScore* presente no programa GOLD 5.0.1 (JONES, WILLETT e GLEN, 1995; JONES et al., 1997), além das interações entre átomos dos ligantes e átomos da placa de grafeno, possíveis de serem analisadas também com a utilização de programas de visualização molecular, como DS Visualizer 3.0 (DS Visualizer 3.0, 2011).

5.1.1 Análise dos Resultados para o Modelo *Sandwich*

Os estudos de *docking* dos compostos foram realizados utilizando como receptores as placas de grafeno em modelo *sandwich*. As tabelas de interações, bem como as figuras que mostram algumas das interações entre os ligantes e os receptores são apresentadas no apêndice.

Após ter sido selecionada a melhor solução para cada ligante do complexo placa-ligante, foi possível fazer uma comparação entre estas soluções, verificando similaridades e diferenças entre esses compostos. Foi possível observar que os ligantes ocuparam a região central da placa, sendo exceção para os ligantes Indometacina e Piroxicam, os quais apresentaram uma porção fora das placas, como apresentado na Figura 5.1.

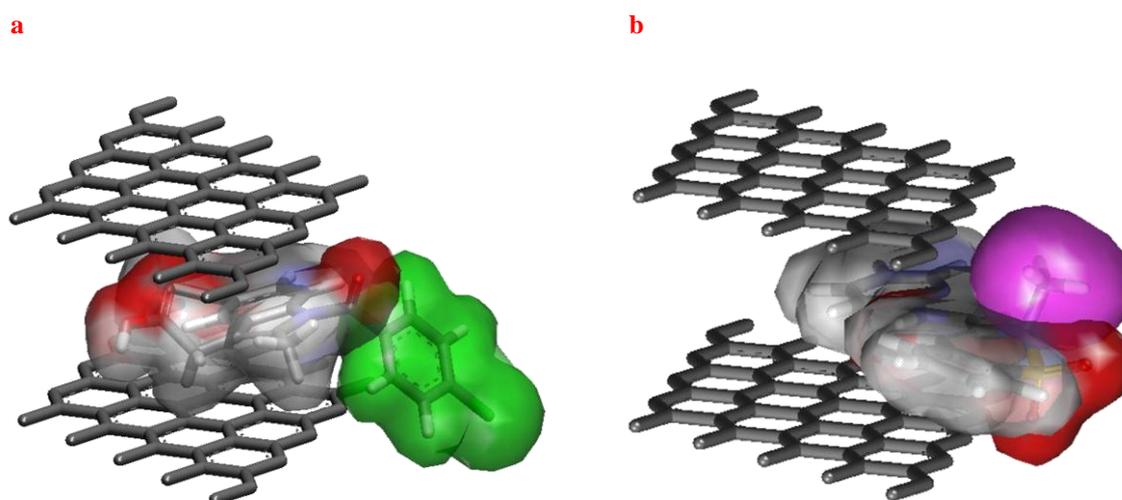


Figura 5.1. Representação dos ligantes em superfície entre as placas de grafeno. **a.** Indometacina, com a porção Cl-benzeno (em superfície verde) para fora das placas. **b.** Piroxicam, com a porção N-metila (em superfícies rosa) para fora das placas.

Na figura a seguir são apresentados os escores de cada pose para cada ligante. Pode-se observar que o Parecoxibe obteve maior escore entre os ligantes, e o Paracetamol, o menor escore. Também é possível observar que a classe dos COXIBEs obteve maior escore entre os compostos estudados.



Figura 5.2. Gráfico dos escores obtidos por cálculos de *docking* molecular das poses selecionadas por visualização molecular.

E, na Figura 3.3 estão apresentados os ligantes sobrepostos entre as placas.

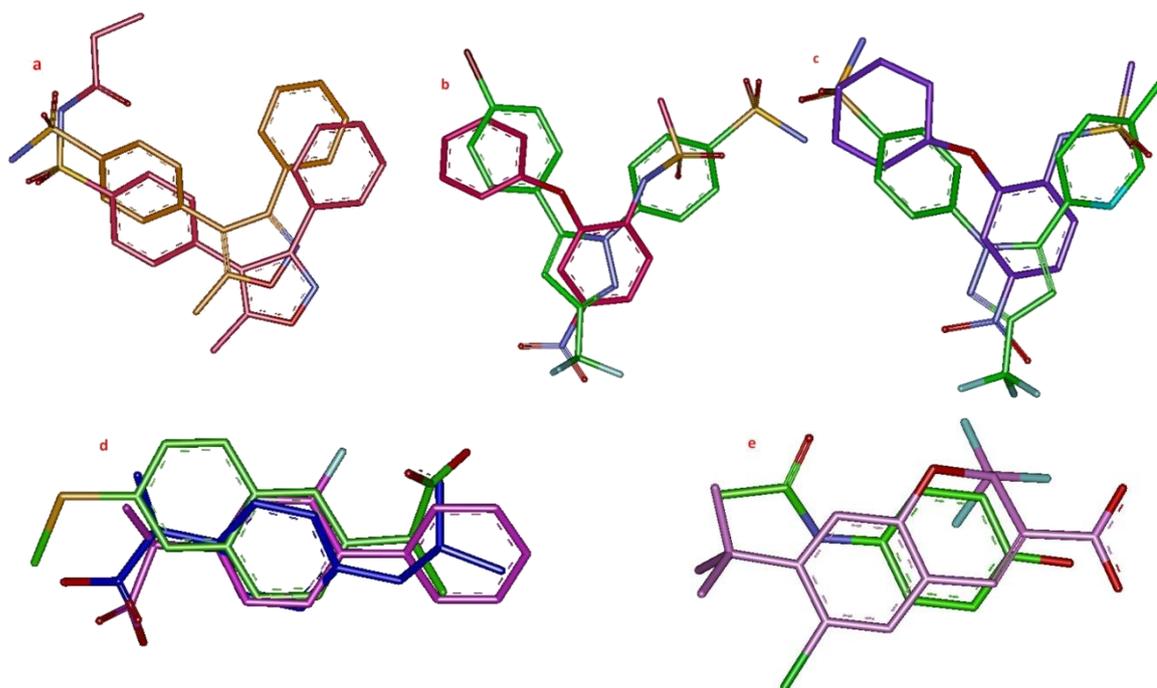


Figura 5.3. Representação dos ligantes, sem os hidrogênios, sobrepostos nas placas em *sandwich*. **a.** Parecoxib, em rosa, e Valdecoxib, em laranja. **b.** Nimesulide, em rosa, e o ligante da estrutura 1CX2, em verde. **c.** Celecoxib, em verde, e o ligante da estrutura 3MQO, em roxo. **d.** Ibuprofeno, em azul, o ligante da estrutura 3NTB, em verde, e o ligante da estrutura 3PGH, em rosa. **e.** Paracetamol, em verde, e o ligante da estrutura 3MQE, em lilás. Os compostos estão apresentados sem os Hidrogênios e em cores diversas para facilitar a visualização.

A sobreposição desses ligantes mostra que possuem comportamento semelhante quanto as interações e orientação entre as placas.

Foi observado maior número de interação do tipo C-H... π e π ... π , seguido por interações do tipo O... π e N... π . A Figura 3.4 apresenta a relação dessas interações entre os ligantes. Também foram observadas interações, em menor proporção, mais específicas para cada ligante, por exemplo, os ligantes das estruturas 1CX2 e 3MQO apresentaram interação do tipo S... π , a qual não foi observada para outros ligantes embora alguns tenham o Enxofre em sua estrutura. Além dessas, foram também observadas interações do tipo N-H... π , F... π , S-O... π , Br... π e Cl... π .

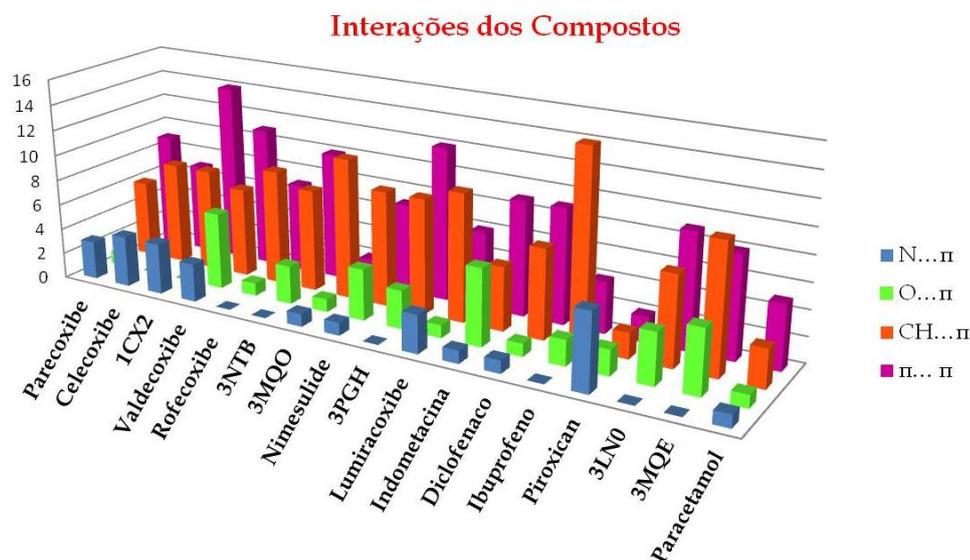


Figura 5.4. Gráfico mostrando as principais interações observadas entre os ligantes e as placas de grafeno.

5.1.2 Análise dos Resultados para o Modelo *Surf*

Para o modelo *surf* também foi observado que os ligantes ocuparam a região central da placa. Os ligantes Indometacina e Piroxican, que apresentaram uma porção externa às placas no modelo *sandwich*, não apresentaram essa característica nesse modelo. Todavia, essas porções também não obtiveram interações com a placa, como representado na figura a seguir.

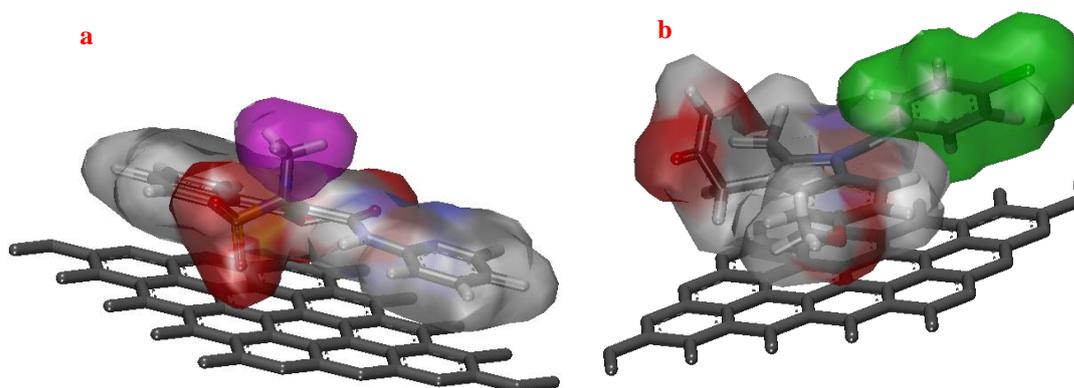


Figura 5.5. Representação dos ligantes em superfície entre as placas de grafeno. **a.** Piroxican, com a porção N-metila (em superfícies rosa) para fora das placas. **b.** Indometacina, com a porção Cl-benzeno (em superfície verde) para fora das placas.

Também foi selecionada a melhor solução para cada ligante, e foi possível observar que os ligantes formam grupos em relação às orientações selecionadas, conforme mostrado na Figura 5.6.

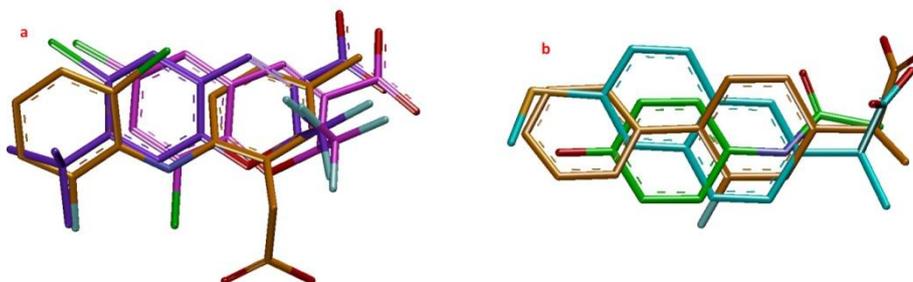


Figura 5.6. Representação dos ligantes, sem os hidrogênios, no modelo *surf*. **a.** O ligante da estrutura 3LN0, em rosa, o ligante da estrutura 3MQE, em azul escuro, e o Lumiracoxib, em laranja. **b.** O ligante da estrutura 3NTB, em azul claro, o ligante da estrutura 3PGH, em laranja e o Paracetamol, em verde.

Os escores estão apresentados na Figura 3.7 e pode-se observar que o Parecoxib também obteve o maior escore para o modelo *surf*.

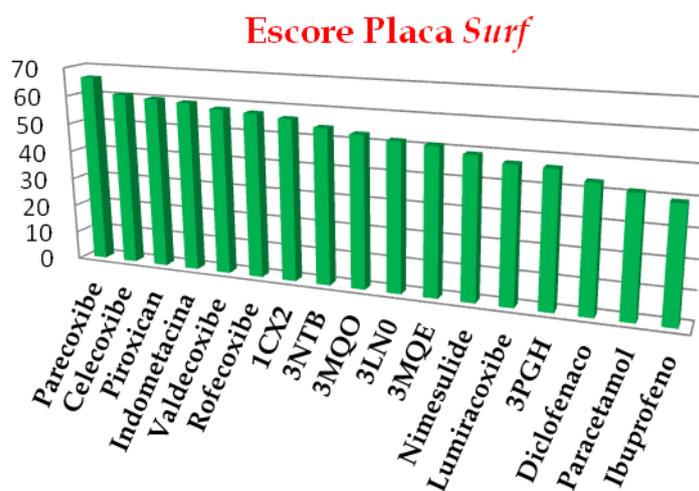


Figura 5.7. Gráfico dos escores obtidos por cálculos de docking molecular das poses selecionadas por visualização molecular.

Foi observado maior número de interação do tipo C-H... π , seguido por interações do tipo O... π e N... π . A Figura 3.8 apresenta a relação dessas interações entre os ligantes. Também foram observadas interações, em menor proporção, mais específicas para cada ligante, por exemplo, os ligantes das estruturas 1CX2 e 3MQO apresentaram interação do tipo S... π , a qual não foi observada para outros ligantes embora alguns tenham o Enxofre em sua estrutura.

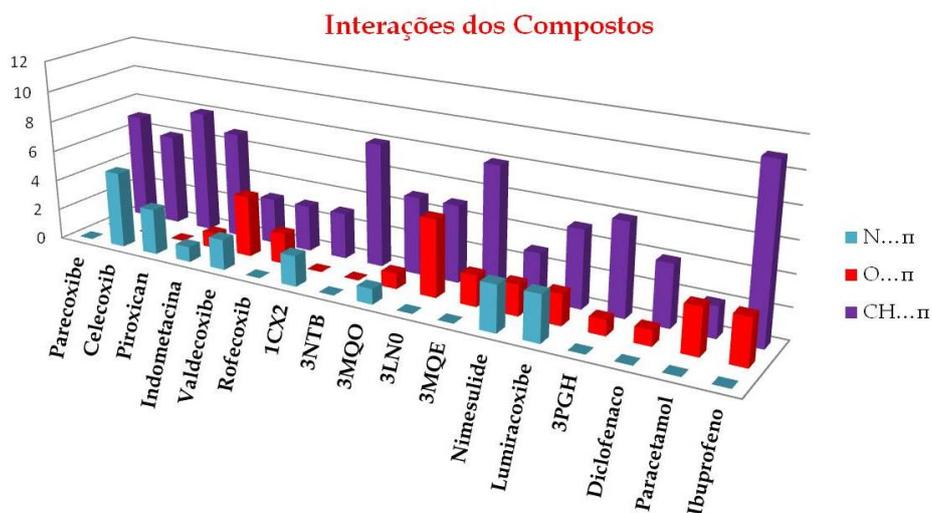


Figura 5.8. Gráfico mostrando as principais interações observadas entre os ligantes e a placa de grafeno.

As tabelas de interações, bem como as figuras que mostram as interações entre os ligantes e os receptores são apresentadas no Apêndice do trabalho.

5.1.3 Considerações

De acordo com a proposta de um sistema de *drug delivery*, de diminuir os efeitos colaterais e potencializar a ação do princípio ativo, estima-se que os sistemas entregadores de drogas utilizem uma quantidade 100 vezes menor do agente ativo e sejam 100 vezes mais eficientes (JAIN, 2008). Por intermédio dos dois sistemas de grafeno propostos como carreadores de fármacos, o sistema *sandwich* e o sistema *surf*, é possível evidenciar que o sistema *sandwich* apresenta uma maior viabilidade com relação à biodisponibilidade do fármaco, pois por meio do sistema duplo de placas, conseguimos aumentar a proteção do ligante (no caso, os anti-inflamatórios não esteroidas estudados), de forma que não ocorra interações indesejadas com outras substâncias do organismo, até o local desejado (onde há inflamação), conforme mostra a figura a seguir.

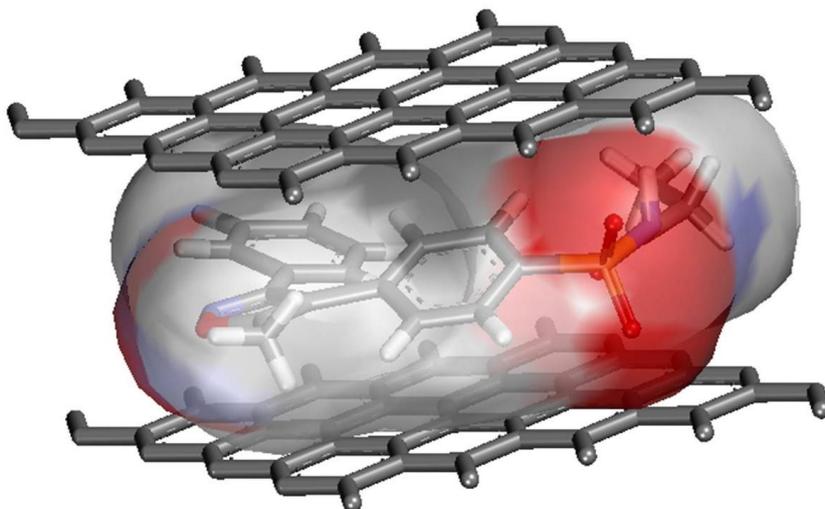


Figura 5.9. Representação da ocupação de um ligante entre as placas de grafeno, as quais “protegem” o fármaco de possíveis ligações externas ao sistema de *drug delivery* proposto.

A figura a seguir apresenta o Δ Score para cada ligante. Este é a diferença entre o escore obtido para o complexo placa-ligante, da placa dupla e da placa simples, a fim de comparar os dois modelos.

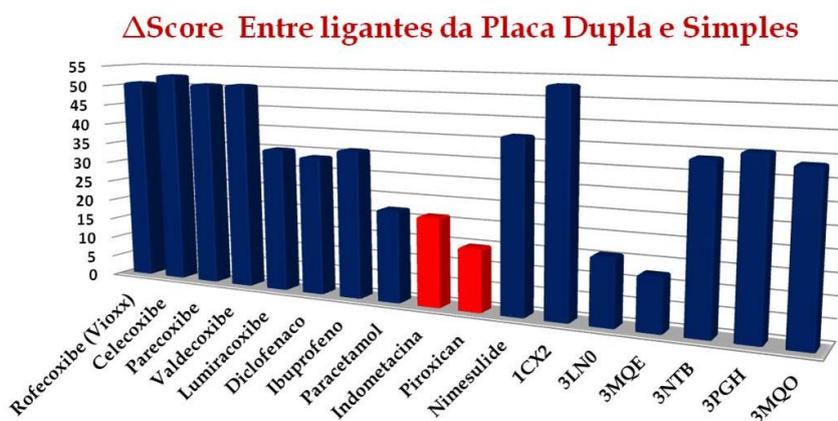


Figura 5.10. Gráfico do Δ Score dos ligantes.

Após analisar as interações de cada modelo, elas foram classificadas da seguinte maneira:

- H... π
- π ... π
- O... π
- N... π
- NH.. π

- **S.. π**
- **SO... π**
- **Br... π**
- **F... π**
- **Cl... π**

Conforme pudemos evidenciar através na análise dos onze fármacos estudados e as seis estruturas moleculares, as quais são fármacos potenciais, a Indometacina e o Piroxican apresentaram um comportamento interessante com relação aos demais ligantes. Devido ao tamanho dos ligantes e da sua pose na placa de grafeno foi possível observar que partes da estrutura desses compostos ficaram para fora da placa como é possível visualizar nas figuras 5.1a. e 5.1b.

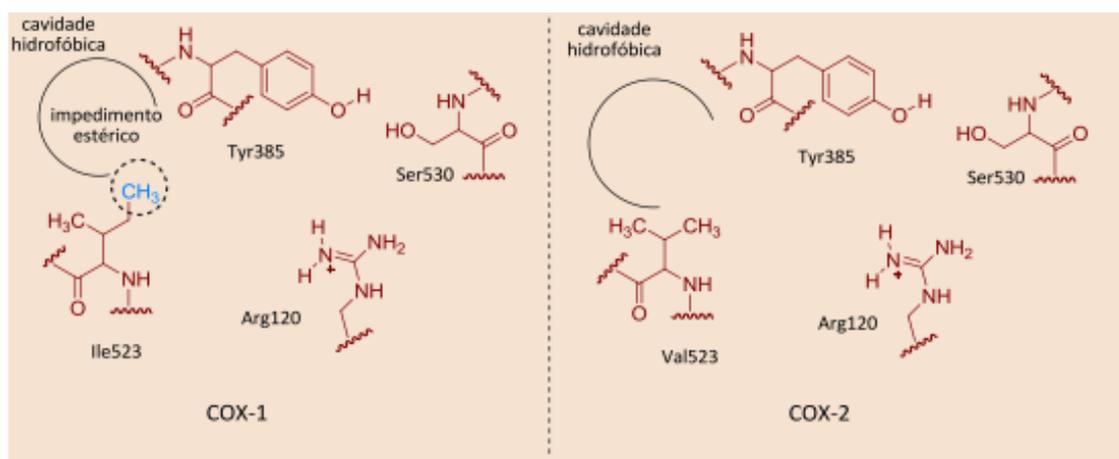
No caso do Piroxican, a extremidade do ligante que ficou para fora da placa se trata de um cloro-benzeno e no caso da Indometacina, um grupamento metila, para as quais poderiam ser trabalhadas inserções ou substituições de forma que seja potencializada a ligação com a COX-2 e, facilitando o seu desprendimento da placa.

A tabela 5.1 mostra o número e o tipo de interações presentes entre cada ligante e as placas de grafeno do sistema. Também é possível verificar que entre os ligantes Piroxican e Indometacina, o Piroxican apresenta a vantagem, pois o menor número de interações também refletirá em seu desligamento com o sistema carreador. Ainda com base na facilidade de desprendimento do sistema considerando o número de interações, podemos sugerir os fármacos Rofecoxibe e Paracetamol como importantes candidatos, uma vez que também apresentam poucas interações com as placas.

Tabela 5.1. Principais interações entre os ligantes e as placas de grafeno.

Ligantes	Interações	CH... π	π ... π	O... π	S... π	SO... π	N... π	NH... π	F... π	Cl... π
3MQE		10	8	5	0	0	0	0	3	2
Valdecoxibe		7	11	6	0	0	3	0	0	0
3PGH		9	12	3	0	0	0	0	2	0
3LN0		7	9	4	0	0	0	0	2	3
Lumiracoxibe		10	6	1	0	0	3	1	1	1
Celecoxibe		8	7	0	0	2	4	1	0	0
Diclofenaco		7	9	1	0	0	1	1	0	3
Nimesulide		9	7	4	0	0	1	1	0	0
Ibuprofeno		15	4	2	0	0	0	0	0	0
Indometacina		5	9	6	0	0	1	0	0	0
3NTB		8	10	3	0	0	0	0	0	0
Parecoxibe		6	9	1	0	0	3	1	0	0
3MQO		11	2	1	1	2	1	2	0	0
Rofecoxibe		9	7	1	0	2	0	0	0	0
Piroxican		2	2	2	0	0	6	0	0	0
Paracetamol		3	5	1	0	0	1	1	0	0

Considerando o sítio catalítico das enzimas COX-1 e da COX-2, conforme figura 5.11, a principal diferença entre os sítios ativos dessas enzimas consiste em um resíduo de aminoácido na posição 523, ocupada por um resíduo de isoleucina na COX-1 e por um resíduo de valina na COX-2. Com uma cadeia lateral com um átomo de carbono a menos, a valina possui um volume menor, permitindo acesso a uma cavidade hidrofóbica no sítio catalítico da COX-2, condição que torna possível o planejamento de inibidores seletivos para essa isoforma (FITZGERALD, 2003).

**Figura 5.11.** Sítio catalítico das enzimas COX-1 e da COX-2. Figura extraída de Miranda, 2011.

Embora o sistema de carregamento conduza o fármaco para o local desejado, independente desse medicamento ser ou não seletivo para a COX-2 e evitar a inibição inapropriada da COX-1, poderão ocorrer casos nos quais a COX-1 estará presente na

mesma região de inflamação. Sendo assim, o principal fármaco indicado para o sistema seria o Rofecoxibe, devido sua seletividade para COX-2 e menor número de interações com as placas, facilitando sua liberação.

Para posteriores estudos do desligamento dos fármacos, devem ser considerados alguns pontos. Baseando-se nos 100 compostos mais seletivos (seletividade > 1000 para COX-2), foram propostas as melhores distâncias entre as quatro principais regiões de interação dos inibidores com o sítio ativo da enzima COX- 2: P1, P2, P3 e P4. Sendo que P1 e P2 são grupos doadores e receptores de ligações de hidrogênio, e P3 e P4 são grupos que fazem interações hidrofóbicas conforme figura 5.12. (RODRIGUES et al., 2002).

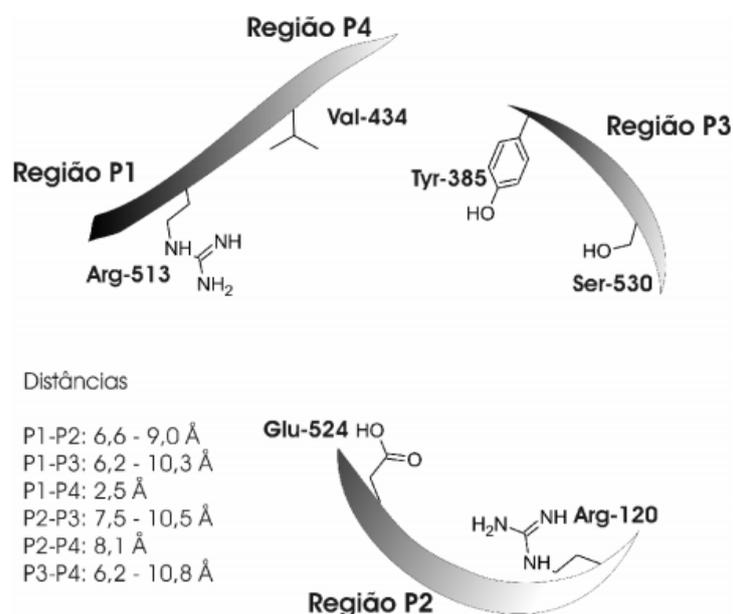


Figura 5.12. Regiões do sítio catalítico da COX-2, propostas por Rodrigues e colaboradores (2002).

Com base nestas distâncias, Santos e colaboradores (2007) mediram as dimensões das estruturas e assim fizeram a comparação dentro do modelo farmacofórico, com os fármacos Celecoxibe e Lumiracoxibe conforme figura 5.13.

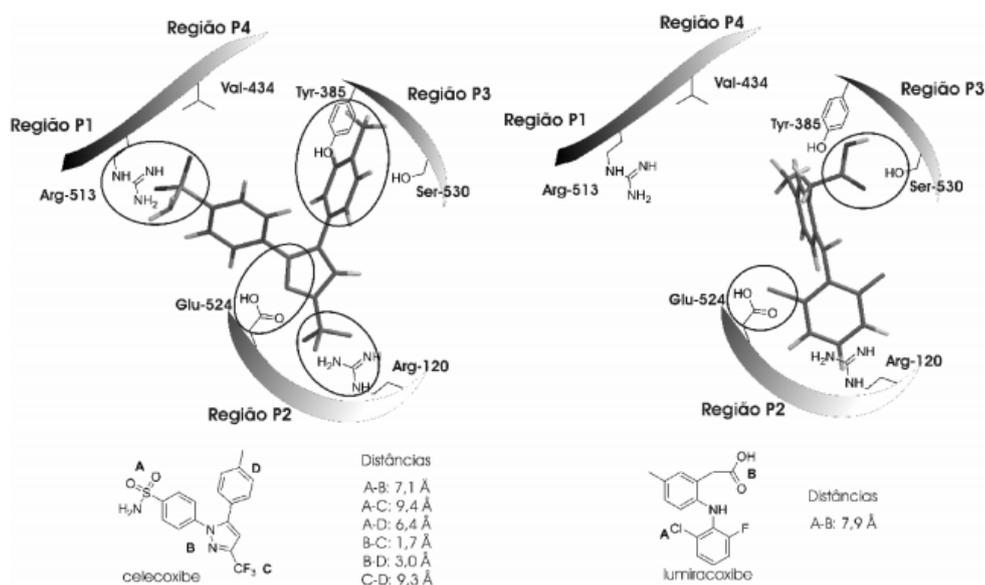


Figura 5.13. Interação dos fármacos AINES com o modelo farmacofórico da COX-2, proposto por Rodrigues e colaboradores, 2002.

Observou-se que o Celecoxibe apresenta uma seletividade pelo COX-2 = 375 vezes (Rodrigues et al., 2002) e interage com três dentre as quatro regiões de interação propostas (P1, P2 e P3), enquanto que o Lumiracoxibe apresenta uma seletividade pela COX-2 = 1428 vezes (BLOBAUM e MARNETT, 2007) e liga-se apenas a duas regiões (P2 e P3). As posições em que as moléculas foram adicionadas ao modelo são baseadas em estruturas cristalinas de COX-2 com os respectivos fármacos (GARG et al., 2003). Por meio da comparação das seletividades destes dois fármacos fica evidenciado que as futuras modificações para liberação do fármaco devem interagir com o receptor COX-2, porém não necessariamente nas quatro regiões propostas.

CAPÍTULO 6

Conclusões

Este capítulo reúne as conclusões obtidas com os experimentos *in silico* realizados neste trabalho.

6.1 Mecanismo de Ligação e Ligantes

Entre os modelos estudados, o mais indicado para o sistema de *drug delivery* proposto é o modelo *sandwich*, uma vez que os compostos ficam mais protegidos e estabilizados entre as placas, evitando possíveis interações ao longo do percurso até o local de atuação desejado. Do ponto de vista da aplicabilidade em futuros estudos *in vivo*, do ponto de vista do uso do campo magnético externo para o direcionamento do fármaco o modelo *sandwich* pode ser significativamente melhor devido a maior superfície de contato.

Os compostos estudados apresentaram orientação e conformação semelhante entre as placas, nos dois sistemas tanto no *surf* quanto no *sandwich* indicando que esse sistema de *drug delivery* pode ser considerado adequado para esses fármacos.

Dentre os compostos estudados, foi observado que Indometacina e Piroxicam apresentaram porções no exterior das placas tanto para o modelo *surf* quanto para o modelo *sandwich*, e assim, são os mais indicados para os testes *in vivo* e *in vitro*, uma vez que poderiam se desprender mais facilmente dessas placas e assim atuarem no local desejado com maior potencial. Além disso, é possível sugerir o acoplamento a essas partes de grupos químicos mais eletronegativos, os quais poderiam interagir mais facilmente com os aminoácidos mais importantes para inibição da enzima COX-2 (alvo dos anti-inflamatórios estudados), sendo eles Arg120, His90, Tyr355 e Arg513.

Ainda com base na facilidade de desprendimento do sistema considerando o número de interações, é possível sugerir os fármacos Rofecoxib e Paracetamol como importantes candidatos, uma vez que também apresentam poucas interações com as placas.

6.2 Perspectiva

Os resultados obtidos e apresentados neste trabalho permitiram descrever complexos entre compostos anti-inflamatórios e as placas de grafeno nos modelos propostos (*sandwich* e *surf*) quanto ao modo de ligação e interações, sugerindo modificações para fármacos estratégicos, bem como o modelo mais indicado para o sistema de *drug delivery* entre os sistemas de grafeno apresentado, e os compostos mais promissores para o acoplamento com as placas e o desligamento no local de atuação desejado, evitando assim os efeitos adversos causados pelos anti-inflamatórios em questão.

Como perspectiva tais informações permite um direcionamento para trabalhos posteriores, *in vivo* e *in vitro*.

Entre os fármacos que seriam os melhores candidatos para o sistema de *drug delivery* temos o Rofecoxib (Vioxx) que em 2004 foi proibido sua comercialização pela *Food and Drug Administration* (FDA), onde mais de 80 milhões de pacientes faziam uso do medicamento e o faturamento das vendas anuais chegavam aos US \$ 2,5 bilhões. A retirada do fármaco se deu por um excesso de risco de infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, mas com a possibilidade com a proposta de um sistema de *drug delivery* ensaios poderiam ser retomados para um possível retorno da comercialização.

REFERÊNCIAS

- AI, J., et al. Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs. *Int J Nanom*, 6, 1117-1127, 2011.
- ARRUEBO, M., et al. Magnetic nanoparticles for *drug delivery*. *Nano Today*, 2, 3, 22-32, 2007.
- ASMATULU, R.; ZALICH, M.A.; CLAUS, R.O.; RIFFLE, J.S. Synthesis, characterization and targeting of biodegradable magnetic nanocomposite particles by external magnetic fields. *J. Magn. Magn. Mater.* v. 292, p.108–119, 2005.
- BEDÊ, P.M. Produção e caracterização de nanopartículas polimérico-magnéticas para utilização biomedical. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais). Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, 2010.
- BLOBAUM, A.L.; MARNETT, L.J. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J Med Chem*, 50,7,1425-1438, 2007.
- BROOIJMANS, N., AND I. D. KUNTZ. "Molecular Recognition and Docking Algorithms." *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 32, 335-73, 2003.
- CARACELLI, I., et al. A tellurium-based cathepsin B inhibitor: Molecular structure, modelling, molecular docking and biological evaluation. *J. Mol Struct*, 1013, 11-18, 2012.
- CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. *Rev Bras Anesthesiol*, 54, 3, 448 – 464, 2004.
- CHENG, F.Y.; SU, C.H.; YANG, Y.S.; YEH, C.S.; TSAI, C.Y.; WU, C.L. Characterization of aqueous dispersions of Fe₃O₄ nanoparticles and their biomedical applications. *Biomaterials*. v. 26, p.729–738, 2005.
- CERVENKA, J., et al. Room-temperature ferromagnetism in graphite driven by two-dimensional networks of point defects nature *Physics* 5, 840 2009
- CLÀRIA, J. Cyclooxygenase-2 Biology. *Curr Pharm Des*, 9, 2177-2190, 2003.
- CLARK, M., R. D. CRAMER, AND N. VANOPDENBOSCH. "Validation of the General-Purpose Tripos 5.2 Force-Field. *J Comp Chem*, 10, 8, 982-1012, 1989.
- CORREA, C.S.; BARONI, B.; CADORE, E. L. Ação ergogênica e utilização de antiinflamatórios não esteroidais e ibuprofeno no esporte. *EFDeportes*, Buenos Aires. n. 144, .maio 2010. Disponível em < <http://www.efdeportes.com/>>. Acesso em 10 abr. 2013.
- CORRÊA, F.A.P. Avaliação da biocompatibilidade de fluído magnético à base de nanopartículas de maghemita recobertas por polifosfato em camundongos. Dissertação (Pós-Graduação em Patologia Molecular). Universidade de Brasília, 2007.
- CORRIGAN, B.; KAZLAUSKAS, R. Medication Use in Athletes Selected for Doping Control at the Sydney Olympics (2000). *Clin J Sport Med*, 13, 1, 33-40, 2003.
- CUNHA, R.L.O.R., et al . Revisiting the addition reaction of TeCl₄ to alkynes: The crystal structure and docking studies of 1-chloro-2-trichlorotelluro-3-phenyl-propen-2-ol. *Organometallic Chem*, 691, 4807-4815, 2006.
- CSD - Cambridge Structural Database – <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/>
- DE ROSE, E. H. et al. Uso referido de medicamentos e suplementos alimentares nos atletas selecionados par controle de doping nos Jogos Sul-Americanos. *Revi Bras Med Esporte*, 12, 5, 239-242, 2006.

- DRESSELHAUS, M. S. Grafite fibers and filaments. Berlin: Springer –Verlag, 1988.
- DS Visualizer 3.0. Discovery Studio Visualizer 2.0, *Accelrys Inc., San Diego*, 2011. Disponível em: <<http://accelrys.com>>.
- FAGAN, S. B. et al. *Funcionalização de nanotubos de carbono: uma abordagem de Primeiros Princípios*. 2003. Tese Doutorado UFSM, Santa Maria.
- FISCHER, H. C.; CHAN, W. C. Nanotoxicity: The growing need for in vivo study. *Curr Opin Biotechnol*, 18, 6, 565- 571, 2007.
- GARG, R.; KURUP, A.; MEKAPATI, S.B.; HANSCH, C. Cyclooxygenase (COX) inhibitors: a comparative QSAR study. *Chem Rev*, 103, 703-731, 2003.
- GUIMARÃES, A. P. *Magnetismo e ressonância magnética em sólidos*. São Paulo, EDUSP, 2009.
- GUO, S.; LI, D.; ZHANG, L.; LI, J.; WANG, E. Monodisperse mesoporous superparamagnetic single-crystal magnetite particles for *drug delivery*. *Biomaterials*. v. 30, p. 1881-1889, 2009.
- GUPTA, R.B.; KOMPPELLA, U.B. Nanoparticle technology for *drug delivery*. Taylor & Francis Group, New York, 2006.
- HAFELI, O.; CHASTELLAIN, M. Nanoparticulates as drug carriers. Imperial College Press, Londres, 2006.
- HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *J Pediatr*, 82, 5, 206-212, 2006.
- JAIN, K. K. Handbook of Nanomedicine. In :Nanomolar Diagnostic and Nano-Oncology. Ed. Humana Press. Estados Unidos, 2008.
- JOHNSON, R. C. Studies warn of nanoparticle health effects. *J EETimes*, 3, 34, 2007.
- JONES, G.; WILLETT, P.; GLEN, R. C. A Genetic Algorithm for Flexible Molecular Overlay and Pharmacophore Elucidation. *J Comput -Aided Mol Des*, 9, 6, 532-49, 1995.
- JONES, G., et al. Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Ligand Docking. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 214, 154, 1997.
- KHANA, S.N. Handbook of nanophase materials. New York: Marcel Dekker, 1997.p.1.
- KIM, D.K.; MIKHAYLOVA, M.; WANG, F.H.; KEHT, J.; BJELKE, B.; ZHANG, Y., et al. Magnetic core-bilayer shell nanoparticle: A novel vehicle for entrapment of poorly water-soluble drugs. *Chem. Mater*. v. 15, p. 4343–4351, 2003.
- KNOBEL, M.; GOYA, G. F. Ferramentas magnéticas na escala do átomo. *Scien Am Brasil*, 58-66, 2004.
- KOHLER, N.; SUN, C.; WANG, J.; ZHANG, M. Methotrexate-modified superparamagnetic nanoparticles and their intracellular uptake into human cancer cells. *Langmuir*. v. 21, p. 8858–8864, 2005.
- KROTO, H.W. et al. C60—The Third Man. *Nature*, 318-162, 1985.
- KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Ver Bras Anesthesiol*, 52, 4, 498-512, 2002.
- LACAVAL, Z. G. M.; MORAIS, P. C. Aplicações Biomédicas de nanopartículas. *Revista Parcerias Estratégicas*, 18, 73-86, 2004.
- LAMBIN, P., et al. Structure of carbon nanotubes probed by local and global probes. *Carbon*, 40, 1635-1648, 2002.
- LAURINDO, I.M.M. et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reumatol*, 44, 6, 435-442, 2004.
- LAWACZECK, R.; MENZEL, M.; PIETSCH, H. Superparamagnetic iron oxide particles contrast media for magnetic resonance imaging. *Appl. Organomet. Chem*. v. 18, p. 506–513, 2004.

- LI, X., et al. Biocompatibility and Toxicity of Nanoparticles and Nanotubes. *J Nanom*, 1-19, 2012.
- LIBERTI, P.A.; RAO, C.G.; TERSTAPPEN, L.W.M.M. Optimization of ferrofluids and protocols for the enrichment of breast tumor cells in blood. *J. Magn. Magn. Mater.* v. 225, p. 301–307, 2001.
- LODHIA, J., et al. Development and use of iron oxide nanoparticles (part 1): Synthesis of iron oxide nanoparticles for MRI. *Biom Imag Interv J*, 6, 2, 1-11, 2010.
- MAHMOUDI, M., et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 63, 24-46, 2011.
- MAJITHIA, V.; GERACI, S.A. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *Am J Med*, 120, 936-939, 2007.
- MARNNET, L. J. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. *Annu. Ver. Pharmacol. Toxicol.* v. 49, p. 265-290, 2009.
- MARTÍNEZ, L. Nanotubos e grafeno: os primos mais jovens na família do carbono. *Quim*, 128, 21-27, 2013.
- MATTIS, D. C. The theory of magnetism made simple: na introduction to physical concepts and to some useful mathematical methods. New Jersey: Worl Scientific, 565, 2006.
- MIRANDA, A.S. O Efeito da Metilação na Química. In: Atualidades na Química Brasileira. 2011.
- MOMBRÚ, A. W. et al. Multilevel ferromagnetic behavior of room-temperature bulk magnetic graphite. *Phys Rev*, 71, 10, 404, 2005.
- MONTEIRO, E. C. A. et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). *Temas de Reumatologia Clínica*. 9, 2, 2008.
- NOVOSELOV, K. S. et al. Electric Field Effect in Atomically Thin Carbon Films. *Science*, 306, 5696, 666-669, 2004.
- OEIRAS, R. Y. S. *Monovacâncias em grafite por cálculos de primeiros princípios*. 20007. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Física) – UFSCar, São Carlos, 2007.
- OH, W.-K.; YOON, H; JANG, J. Size control of magnetic carbon nanoparticles for *drug delivery*. *Biom*, 31, 1342–1348, 2010.
- PANKHURST, Q.A.; CONNOLLY, J.; JONES, S.K.; DOBSON, J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D.* v.36, p. 167-181, 2003.
- PARDO, H., et al. Synthesis and characterization of stable room temperature bulk ferromagnetic graphite. *Carbon*, 44, 565, 2006.
- MARTÍNEZ, L. Nanotubos e grafeno: os primos mais jovens na família do carbono. *Quim*, 128, 21-27, 2013.
- PDB - Protein Data Bank (PDB): www.rcsb.org/pdb.
- RAO, C.N.R., et al. A study of the synthetic methods and properties of graphenes. *Sci Technol Adv Mater*, 11, 1-15, 2010.
- RIBEIRO, L. N. M *Síntese e caracterização de bionanocompósitos magnéticos para liberação controlada de fármacos* 2013. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2013.
- RODRIGUES, C.R; VELOSO, M.P.; VERLI, H.; FRAGA, C.A.M.; MIRANDA, A.L.P.; BARREIRO, E.J. Selective PGHS-2 inhibitors: a rational approach for treatment of the inflammation. *Curr Med Chem*, 9, 1867-1885, 2002.
- RODRIGUES, M.O., et al. Metal organic frameworks for *drug delivery* and environmental remediation: A molecular docking approach. *Int J Quant Chem*, 112, 20, 3346-3355, 2012.
- ROGER, J.; PONS, J.N.; MASSART, R.; HALBREICH, A.; BACRI, J.C. Some biomedical applications of ferrofluids. *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* v. 5, p. 321–325, 1999.
- ROUZER, C.A.; MARNETT, L. J. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J Lipid Res*, 50,

- 529-534, 2009.
- ROSSI-BERGMANN, B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Cienc Cult*, 60, 2, 54-57, 2008.
- SACCO, A. C. S. *Mapeamento vetorial de interações eletrostáticas para biomoléculas*. 2013. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2013.
- SCHLADT, T.D., et al. Synthesis and bio-functionalization of magnetic nanoparticles for medical diagnosis and treatment. *Dalton Trans*, 40, 6315-6343, 2011.
- SCHRAND, A.M. et al. Differential biocompatibility of carbon nanotubes and nanodiamonds. *Diamond Relat Mater*, 16, 12, 2118-2123, 2007.
- SERCHELI, M.S., et al. Evidence for Internal Field in Graphite: a Conduction Electron Spin Resonance Study. *Solid State Comm*, 121, 579, 2002.
- SHUBAYEV, V. I.; PISANIC, T. R.; JIN, S. Magnetic nanoparticles for theragnostics. *Adv Drug Deliv Ver*, 61, 6, 467-477, 2009.
- SIBILIA, J. Corticosteroids and inflammation. *La Revue du Praticien*, 53, 5, 495-501, 2003.
- SINGH, G. Recent Considerations in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Gastropathy. *Am J Med*, 105, 31-38, 1998.
- SONVICO, F.; MORNET, S.; VASSEUR, S.; DUBERNET, C.; JAILLARD, D.; DEGROUARD, J. et al. Folate-conjugated iron oxide physicochemical characterization and in vitro experiments. *Bioconjugate Chem*. v. 16, p. 1181–1188, 2005.
- SOUZA, N.S. *Síntese e caracterização de nanopartículas de Óxido de ferro e de Grafite Magnética Fluida (GMF)*. 2008. Dissertação Mestrado, (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2018.
- SPALDIN, N.A. *Magnetic materials: Fundamentals and device application*. Cambridge: Cambridge university Press, 2003. 1-23, 42-88.
- TAN, S.T.; WENDORFF, J.H.; PIETZONKA, C.; JIA, Z.H.; WANG, G.Q. Biocompatible and biodegradable polymer nanofibers displaying superparamagnetic properties. *Chem. Phys. Chem*. v. 6, p. 1461–1465, 2005.
- THASSU, D.; DELEERS, M.; PATHAK, Y. *Nanoparticulate drug delivery systems*. Informa Healthcare, New York, 2007.
- TERRONES, M., et al. Graphene and graphite nanoribbons: Morphology, properties, synthesis, defects and applications. *Nano Today*, 5, 351-372, 2010.
- VO-DINH, T.; *Nanotechnology in biology and medicine: methods, devices and applications*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2007.
- TOPOL E.J. Failing the Public Health — Rofecoxib, Merck, and the FDA *Engl J Med*, 351, 1707-1709, 2004.
- UGEDA, M.M., et al. Missing Atom as a Source of Carbon Magnetism *Phys. Rev. Lett.* 104, 096804 2010.
- WAKABAYASHI, K; SIGRIST, M. Zero-conductance resonances due to flux states in nanographite ribbon junctions. *Phys Rev Let*, 82, 3391, 2000.
- XIAOMING, L.; WANG, L.; FAN, Y.; FENG, Q.; CUI, F. Biocompatibility and Toxicity of Nanoparticles and Nanotubes. *J. Nanomater.* p. 1-19, 2012.
- WARNER, D.C. et al. Prevalence, Attitudes, and Behaviors Related to the Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Student Athletes. *J Adolesc Health*, 30, 150–153, 2002.
- ZHANG, Y.; ZHANG, J. Surface modification of monodisperse magnetite nanoparticles for improved intracellular uptake to breast cancer cells *J. Colloid Interface Sci.* v. 283, p. 352–357, 2005.

APÊNDICE

Nesta seção estão descritos os resultados do *docking* molecular, apresentando as interações dos ligantes com a placa no modelo *sandwich*.

7.1.1 Celecoxib

Tabela 7.1.1a. Interações do celecoxib com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtE1	3,71	Ct5	H3	2,50	Ct1
CtE1	3,55	Ct10	H2	2,45	Ct6
CtE2	3,55	Ct11	H9	2,48	C12
CtE3	3,67	Ct7	H10	2,59	Ct8
			H13	3,30	Ct3
Interações N...π			Interações F...π		
N2	3,51	Ct11	F1	2,18	Ct4
Outras Interações					
F1	2,06	H			
F2	2,44	H			

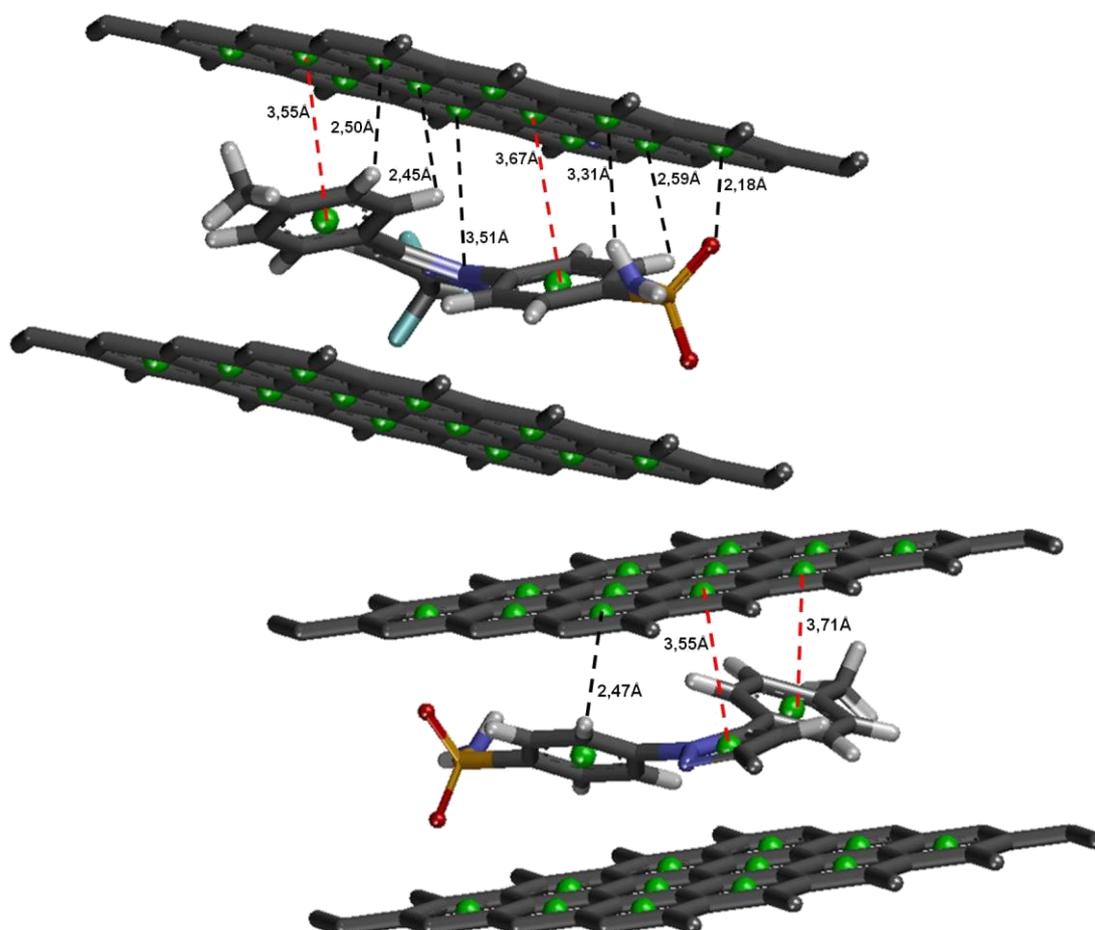


Figura 7.1.1a. Principais interações entre a placa 1 e o Celecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

Tabela 7.1.1b. Interações do celecoxib com a placa 2 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtE1	3,72	Ct18	H4	2,90	Ct21
CtE2	3,71	Ct23	H5	2,67	Ct22
CtE3	3,57	Ct20	H11	2,41	Ct15
			H12	2,46	Ct19
Interações N...π			Interações O...π		
N2	3,54	Ct23	O1	2,22	Ct16
N2	3,76	Ct24			
N1	3,78	Ct24			
Outras Interações					
F3	2,34	H			
F3	2,11	H			

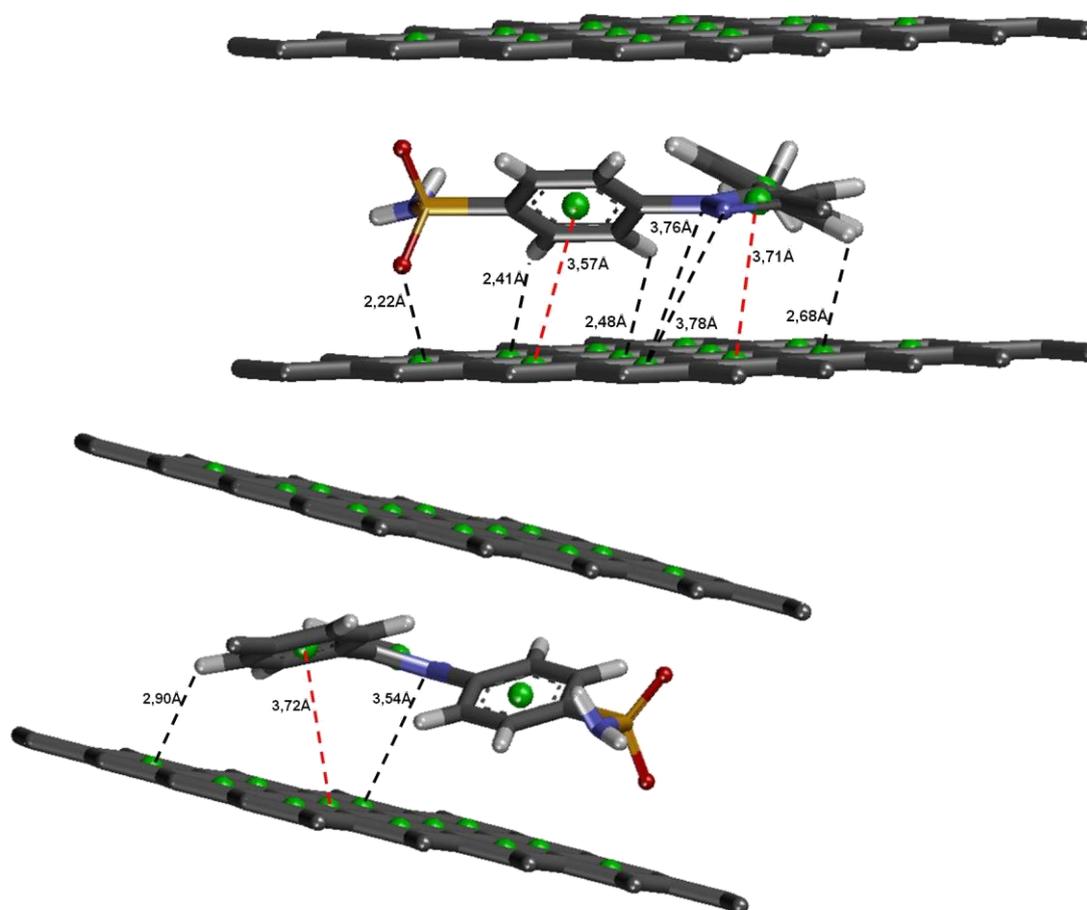


Figura 7.1.1b. Principais interações entre a placa 2 e o Celecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.1.2 Diclofenaco

Tabela 7.1.2a. Interações do diclofenaco com a placa 1 do grafeno.					
Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtD1	3,51	Ct5	H3	2,25	Ct9
CtD1	3,49	Ct9	H9	2,29	Ct2
CtD1	3,36	Ct10	H8	2,26	Ct3
CtD2	3,28	Ct7	H7	2,41	Ct9
Ligações de Hidrogênio					
O1	2,24	H			
O1	2,57	H			

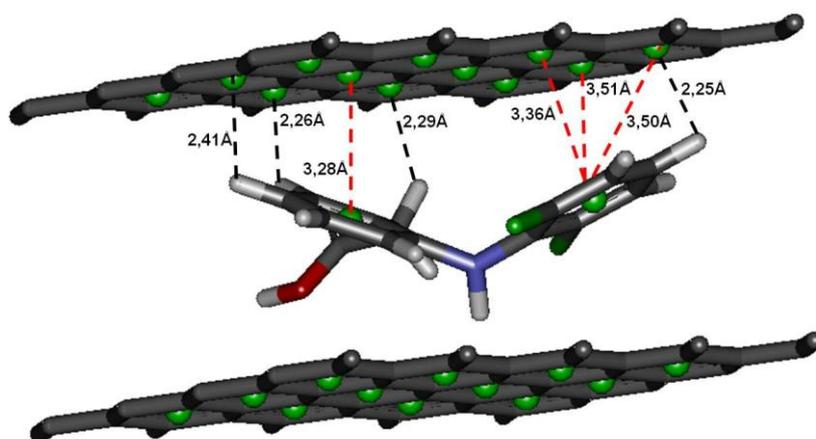


Figura 7.1.2a. Principais interações entre a placa 1 e o Diclofenaco. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.2b. Interações do diclofenaco com a placa 2 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtD1	3,96	Ct21	H4	1,55	Ct18
CtD1	3,98	Ct17	H5	2,59	Ct23
CtD1	3,84	Ct28	H10	2,84	Ct14
CtD2	3,59	Ct19	Interações O...π		
CtD2	4,06	Ct24	O2	2,80	Ct15
Interações Cl...π			Interações N...π		
Cl4	3,26	Ct13	N1	2,53	Ct18
Cl4	3,47	Ct17			

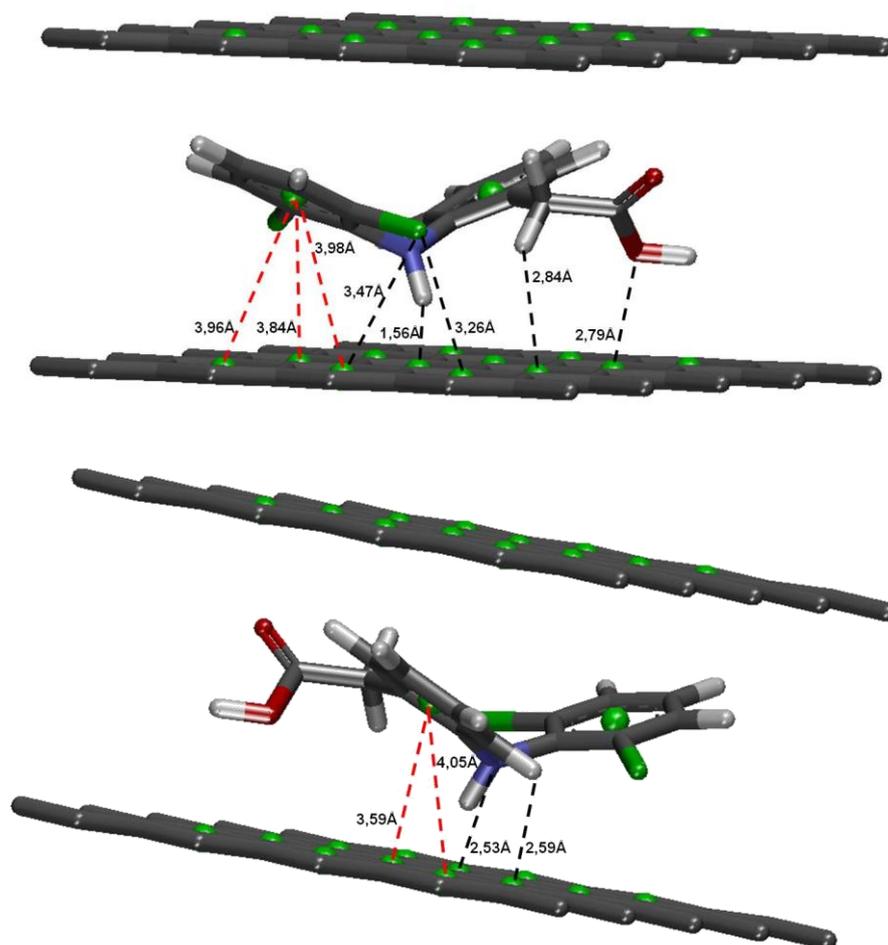


Figura 7.1.2b. Principais interações entre a placa 2 e o Diclofenaco. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.1.3 Ibuprofeno

Tabela 7.1.3a. Interações do Ibuprofeno com a placa 1 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ct11	3,46	Ct7	H6	2,65	Ct3
Ct11	3,59	Ct6	H6	2,88	Ct2
Interações O...π			H2	2,87	Ct2
O1	3,68	Ct4	H7	2,62	Ct6
O2	3,49	Ct8	H11	1,83	Ct10
			H13	3,08	Ct9
			H16	2,93	Ct5

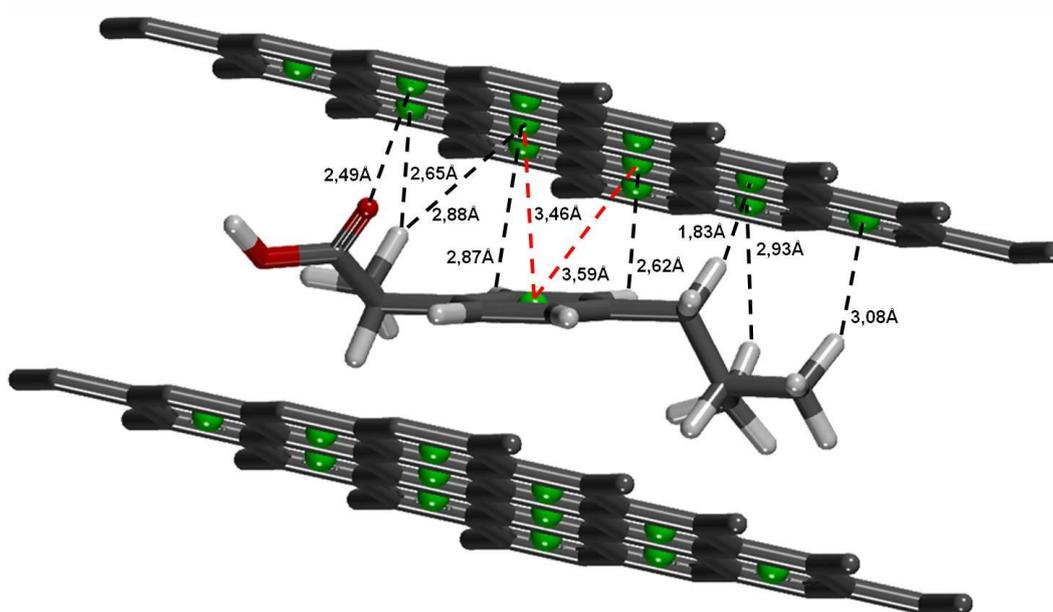


Figura 7.1.3a. Principais interações entre a placa 1 e o Ibuprofeno. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.3b. Interações do ibuprofeno com a placa 2 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ct11	3,65	Ct19	H1	1,96	Ct15
Ct11	3,78	Ct18	H3	3,01	Ct19
Interações O...π			H3	2,94	Ct24
O1	3,13	Ct16	H8	3,16	Ct 23
			H12	1,94	Ct 22
			H14	2,71	Ct 21
			H18	2,61	Ct 21
			H17	2,56	Ct 17

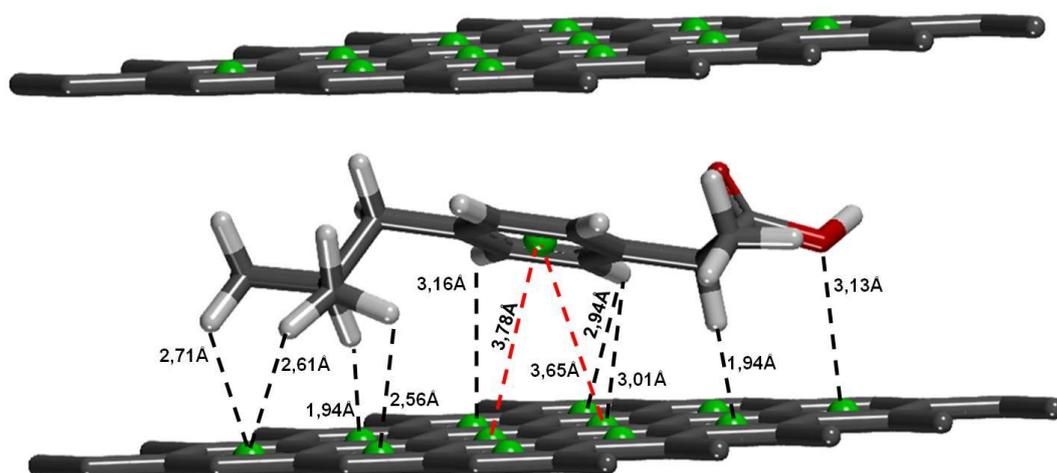


Figura 7.1.3b. Principais interações entre a placa 2 e o Ibuprofeno. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

5.2.4 Indometacina

Tabela 7.1.4a. Interações da indometacina com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtM2	3,47	Centroide 5	H14	2,67	Ct17
CtM3	3,93	Ct33**	H7	2,97	Ct9
CtM3	3,74	Centroide 1			
CtM3	3,88	Centroide2**			
Ligações de Hidrogênio			Interações N...π		
O1	2,10	H	N1	3,64	Ct1
O1	2,34	H			
O3	2,56	H			
O3	2,62	H			

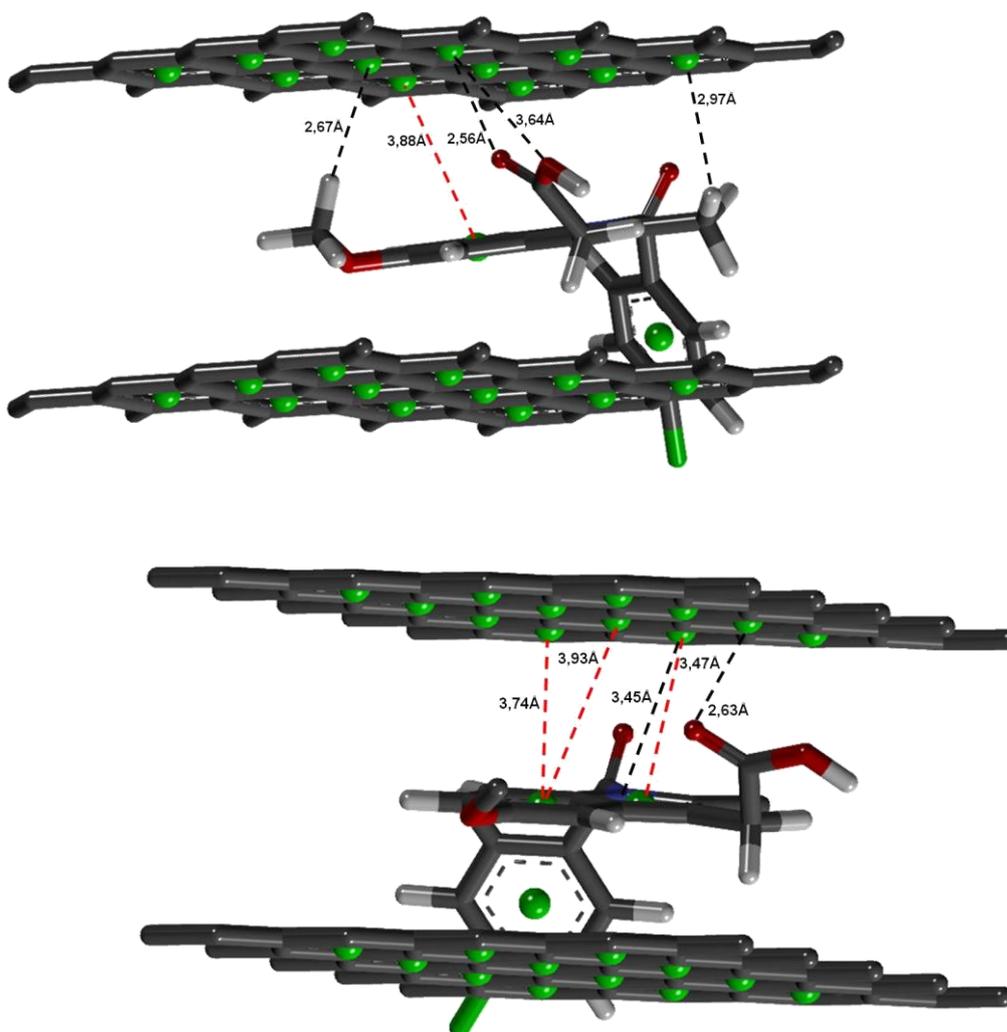


Figura 7.1.4a. Principais interações entre a placa 1 e o Indometacina. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.4b. Interações da indometacina com a placa 2 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ct M2	3,83	Ct 13	H2	2,93	Ct18
CtM2	3,46	Ct 17	H5	1,92	Ct 22
CtM3	3,42	Ct 13	Interações O...π		
CtM3	3,63	Ct 18	O2	3,08	Ct 14
CtM3	3,58	Ct 14	O2	3,08	Ct 15
Interações C-H...π			O2	3,23	Ct19
CtM1	2,42	H			

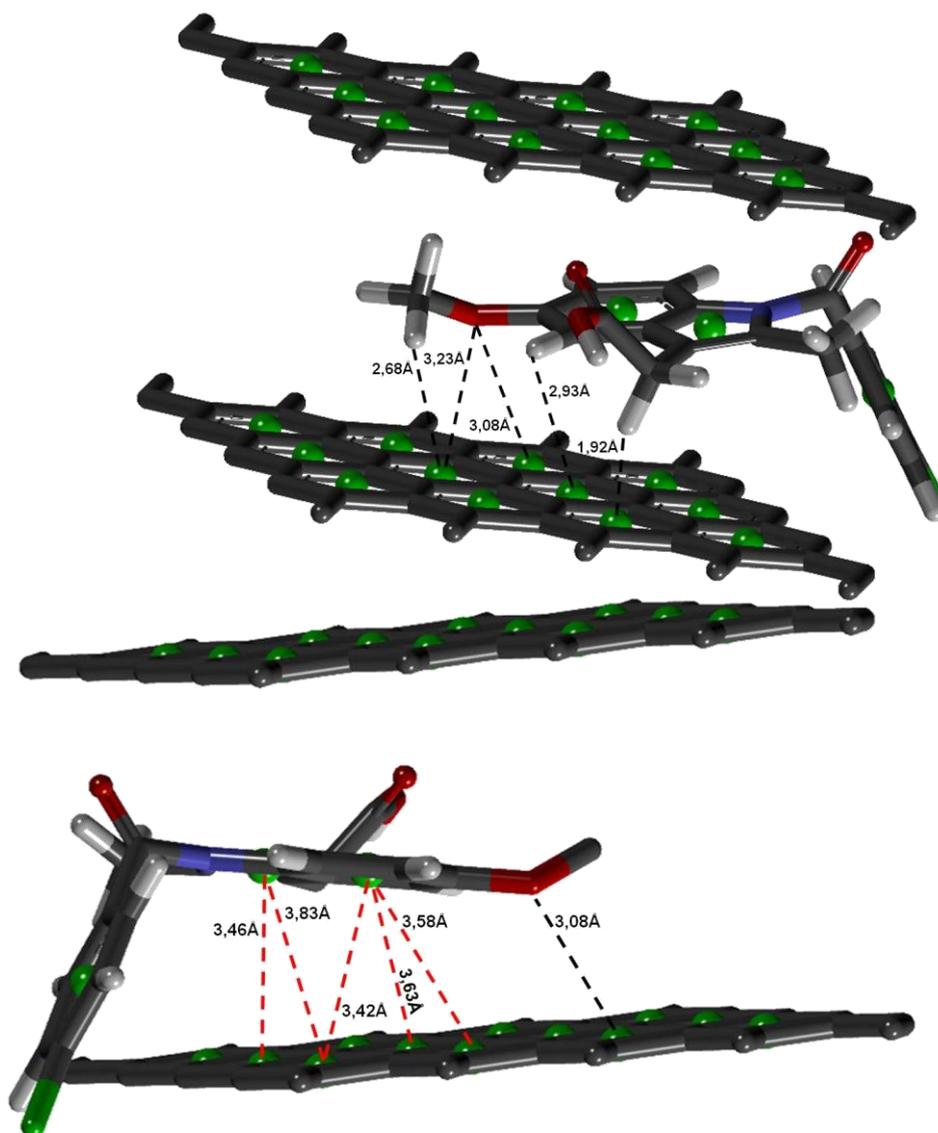


Figura 7.1.4b. Principais interações entre a placa 2 e o Indometacina. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

3.1.5 Lumiracoxib

Tabela 3.1.5a. Interações da Lumiracoxib com a placa 1 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtL1	3,86	CtL1	H8	2,79	Ct4
CtL1	3,94	CtL1	H3	2,93	Ct8
CtL2	3,56	Ct L2	H4	2,08	Ct12
CtL2	3,50	Ct L2	H5	2,47	Ct11
			H13	2,37	Ct1
Interações F...π					
F1	2,44	Ct 2			

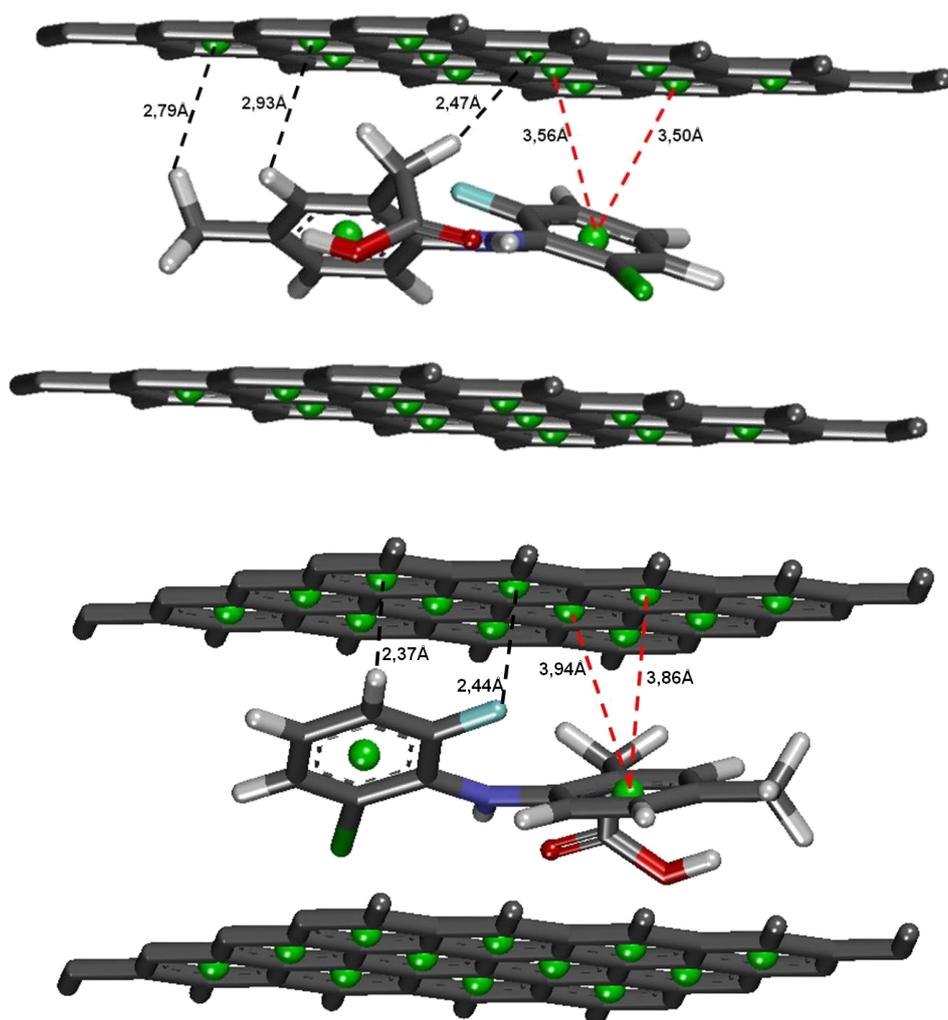


Figura 7.1.5a. Principais interações entre a placa 1 e o Lumiracoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

Tabela 7.1.5b. Interações do Lumiracoxib com a placa 2 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtL1	3,52	Ct20	H11	3,11	Ct17
CtL2	3,82	Ct13	H1	2,34	Ct14
Interações CH-π			H10	3,16	Ct23
H1	2,34	Ct14	H2	2,52	Ct15
Ligação de Hidrogênio			H7	3,14	Ct16
O1	2,76	H	H9	2,43	Ct16
Interações N...π			Interações O...π		
N1	3,47	Ct 19	O2	2,74	Ct 24
N1	3,61	Ct23			
N1	3,41	Ct 18			

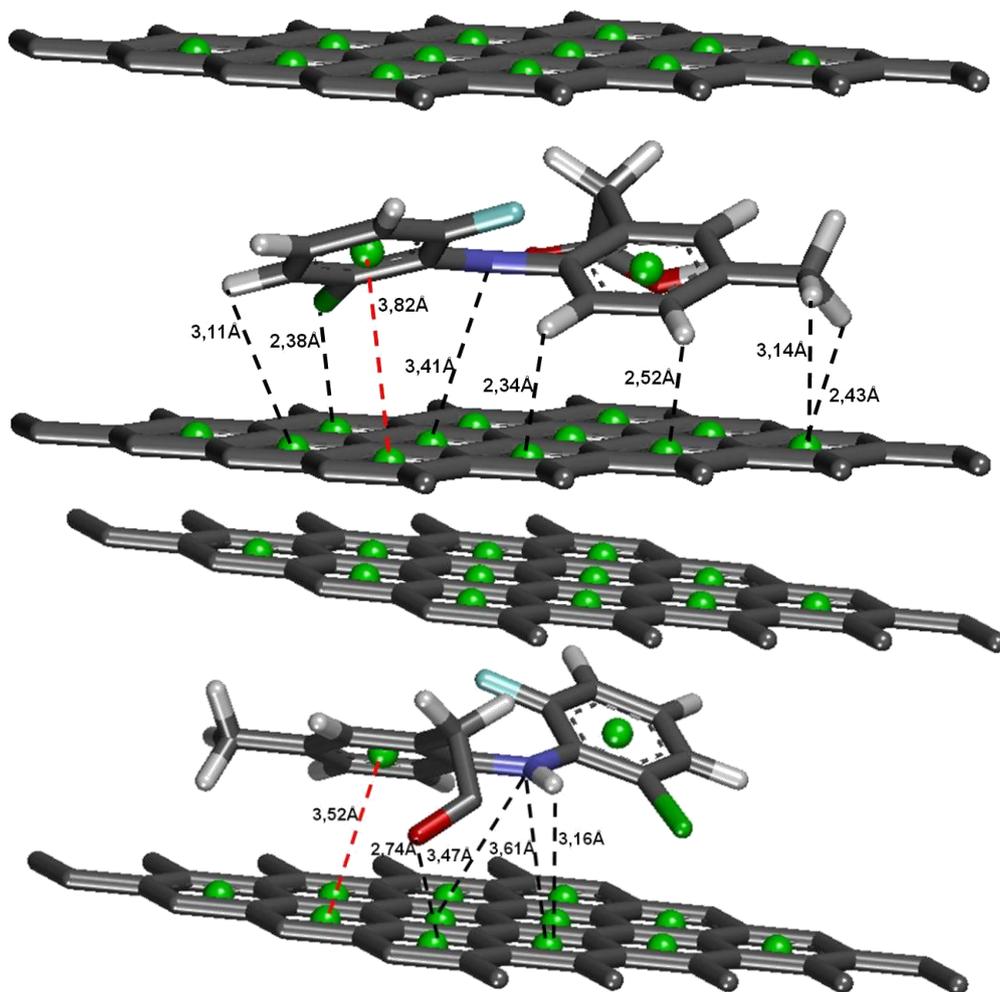


Figura 7.1.5b. Principais interações entre a placa 2 e o Lumiracoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.1.6 Nimesulida

Tabela 7.1.6a. Interações do Nimesulida com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtNi1	3,45	Ct 3	H8	3,38	Ct 4
CtNi1	3,90	Ct2	H8	3,81	Ct3
CtNi2	3,42	Ct 11	H7	2,32	Ct8
Interações O...π			H6	3,05	Ct12
O5	2,23	Ct 7	H6	3,36	Ct 8
O2	2,77	Ct 9	H11	3,54	Ct 2
O2	2,86	Ct10	H12	2,22	Ct 6
Interações N...π			H3	2,63	Ct 5
N1	2,86	Ct10			

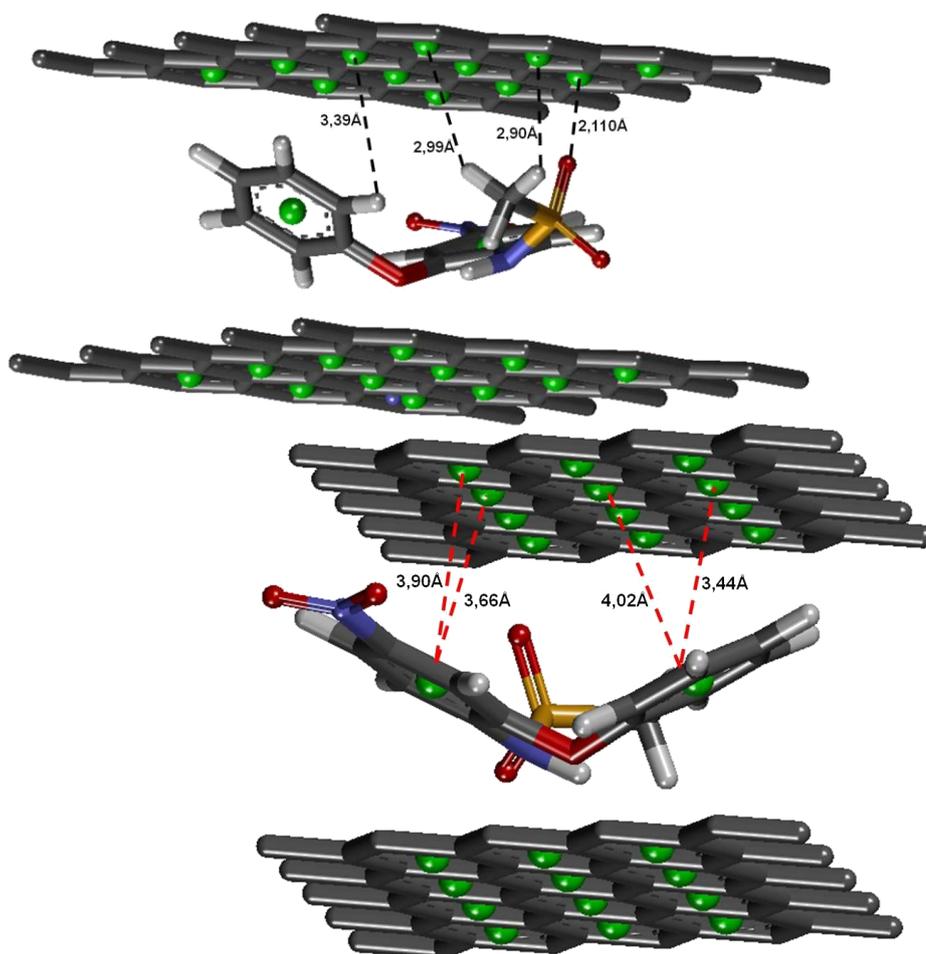


Figura 7.1.6a. Principais interações entre a placa 1 e o Nimesulida. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

Tabela 7.1.6b. Interações do Nimesulida com a placa 2 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
Ct Ni1	3,44	Ct 15	H2	2,90	Ct17
Ct Ni2	3,90	Ct 24	H1	2,99	Ct17
Ct Ni2	3,66	Ct 23	H1	2,99	Ct13
Ligacoes de H			H11	3,39	Ct14
O4	2,25	H	Interações O...π		
			O1	2,11	Ct22

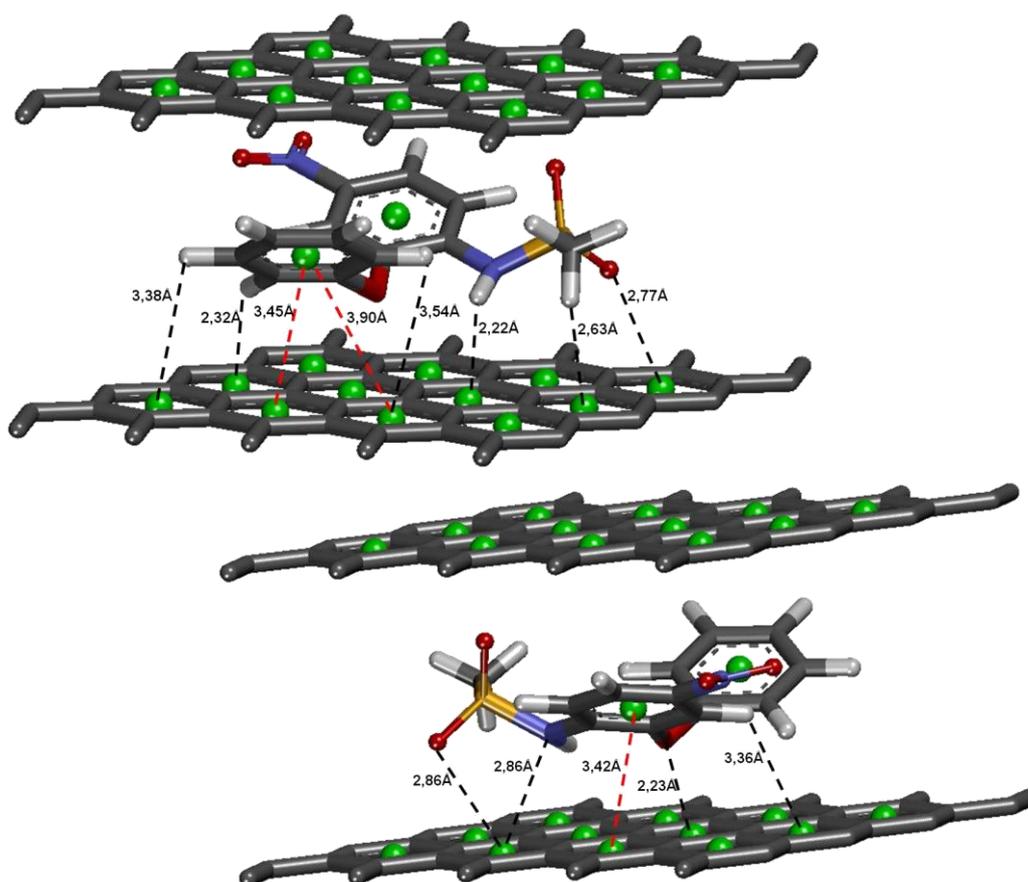


Figura 7.1.6b. Principais interações entre a placa 2 e o Nimesulida. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.1.7 Paracetamol

Tabela 7.1.7a. Interações do Paracetamol com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtT1	3,69	Ct 6	H7	3,03	Ct3
CtT1	3,73	Ct 10	H8	2,83	Ct3
Interações O...π			Interações N...π		
O2	3,57	Ct 9	N1	3,60	Ct7
O1	2,63	Ct2			

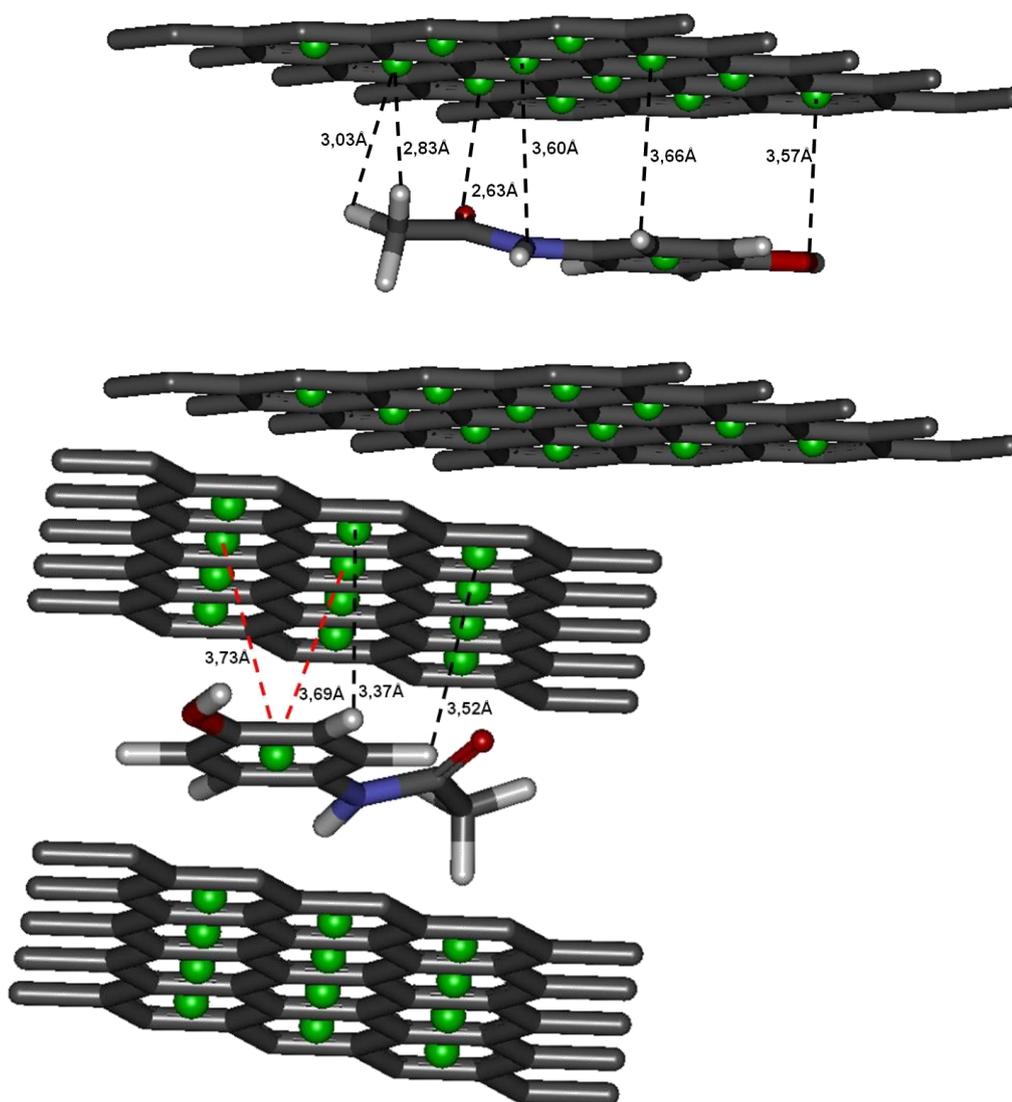


Figura 7.1.7a. Principais interações entre a placa 1 e o Paracetamol. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

Tabela 7.1.7b. Interações do Paracetamol com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H... π		
CtT1	3,50	Ct18	H3	2,91	Ct19
CtT1	3,54	Ct22	H6	2,50	Ct16
CtT1	3,90	Ct23			
Interações N... π			Interações O... π		
N1	3,34	Ct19	O2	3,47	Ct21

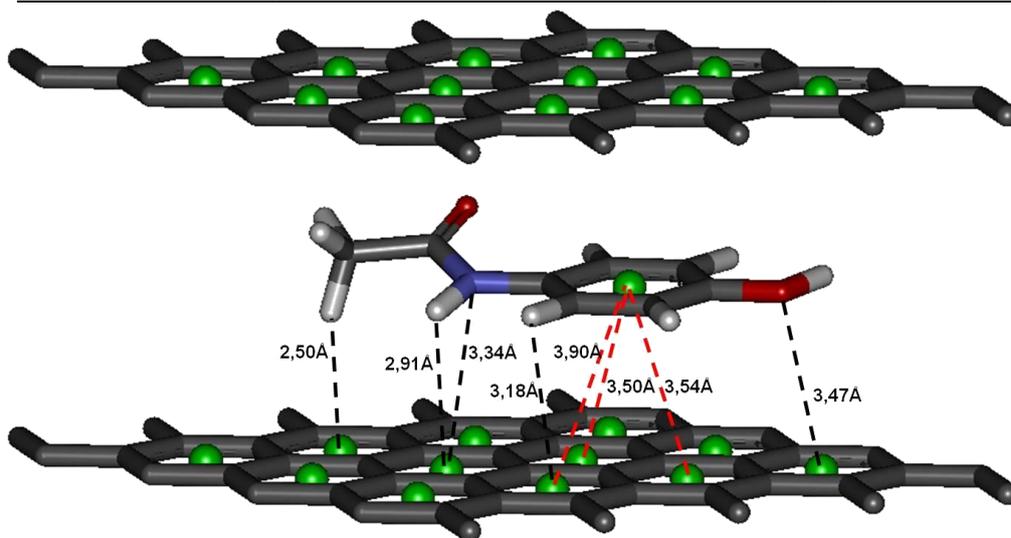


Figura 7.1.7b. Principais interações entre a placa 2 e o Paracetamol. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.1.8 Parecoxib

Tabela 7.1.8a. Interações do Parecoxib com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtP1	3,62	Ct10	H6	2,16	Ct4
CtP2	3,62	Ct 5	H7	2,63	Ct7
CtP3	3,29	Ct2	H8	2,59	Ct6
Interações de Hidrogênio			Interações N...π		
O14	2,05	H	N8	3,17	Ct4
			N39	3,64	Ct5

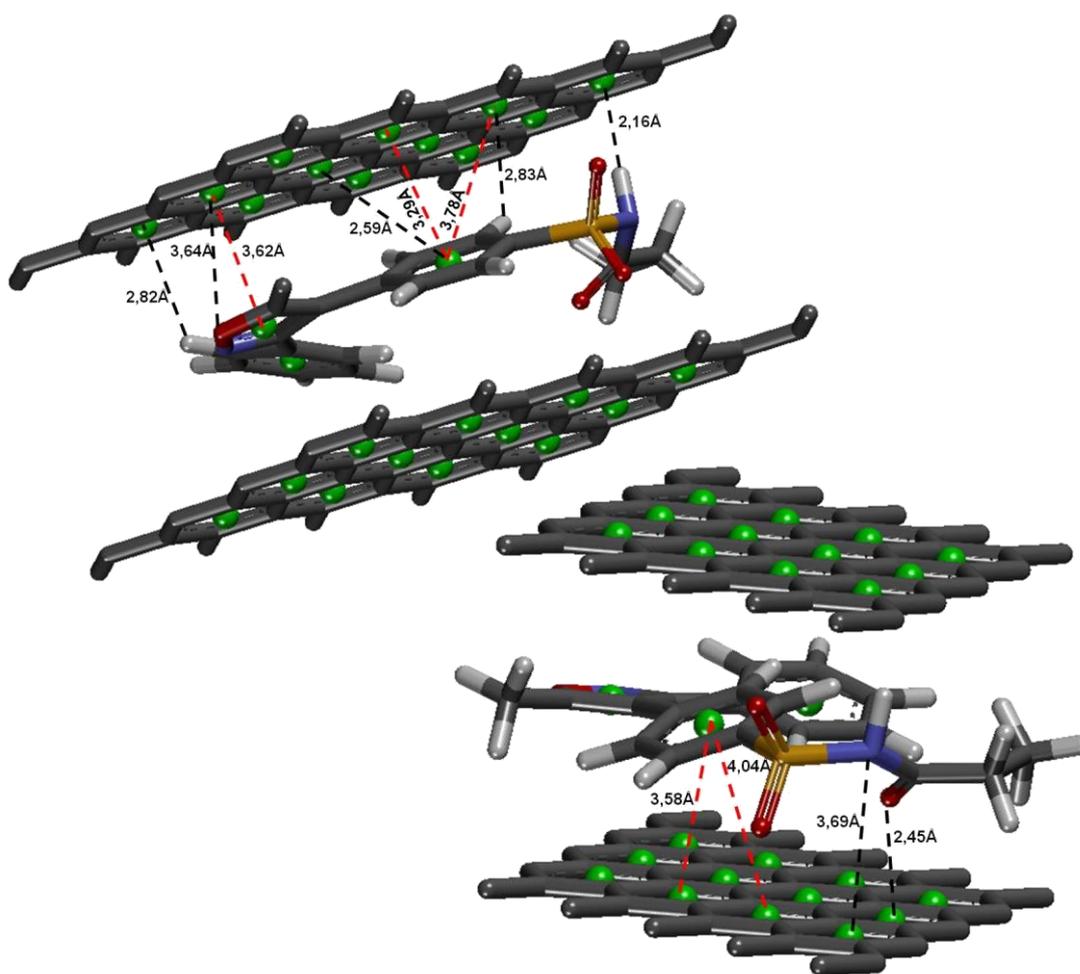


Figura 7.1.8a. Principais interações entre a placa 1 e o Parecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

Tabela 7.1.8b. Interações do Parecoxib com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtP1	3,34	Ct 22	H15	2,84	Ct18
CtP2	3,50	Ct 17	H15	2,81	Ct23
CtP2	3,69	Ct 13	Ligação de Hidrogênio		
CtP3	3,58	Ct14	O16	2,14	H
Interação N...π			Interações O...π		
N39	3,31	Ct 17	O6	2,45	Ct20

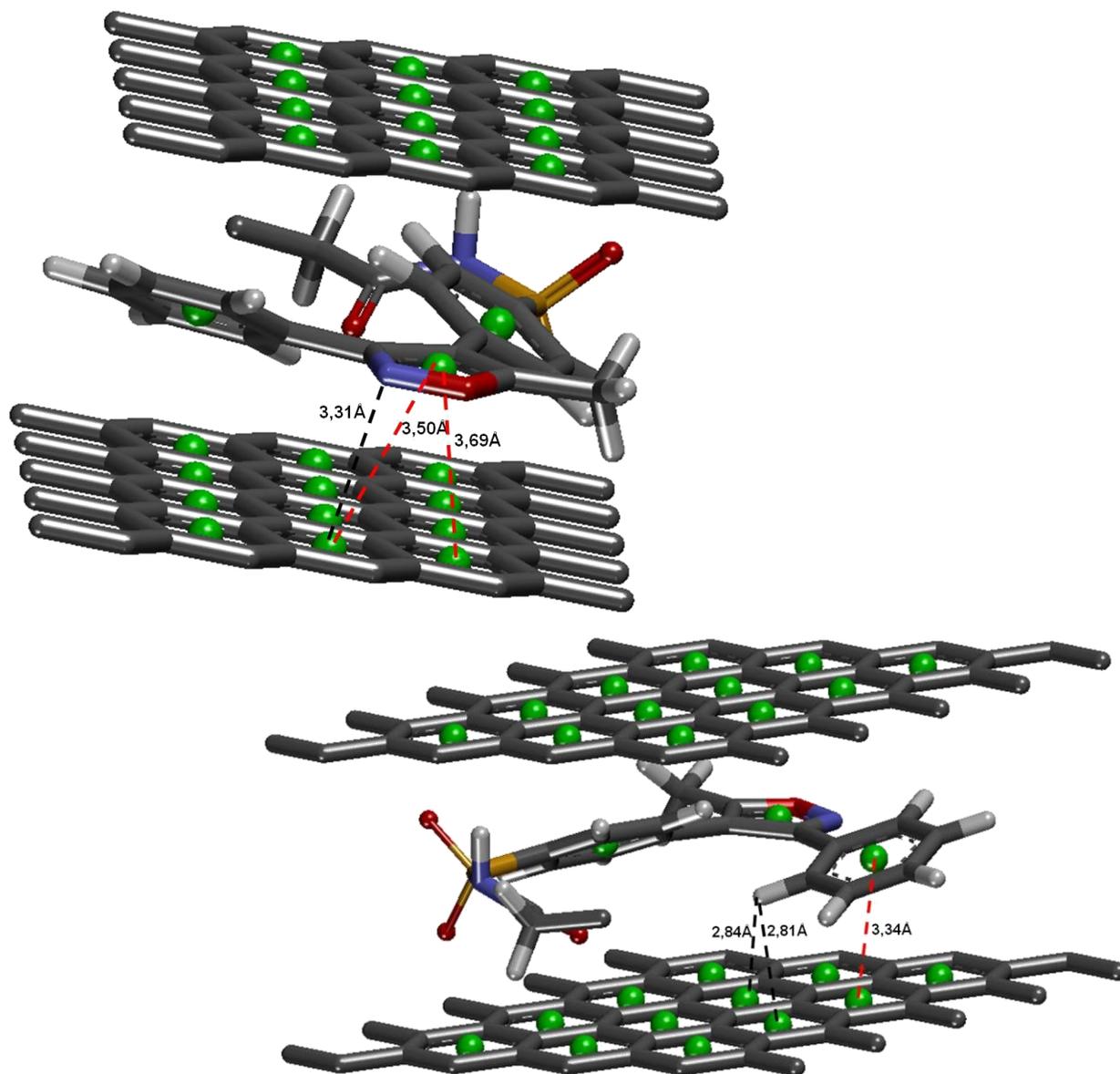


Figura 3.1.8b. Principais interações entre a placa 2 e o Parecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.1.9 Piroxican

Tabela 7.1.9a. Interações do Piroxican com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtX1	3,65	Ct 2	N3	3,61	Ct1
			N2	3,78	Ct1
Interações de C-H...π			N2	3,76	Ct5
CtX2	2,81	H			

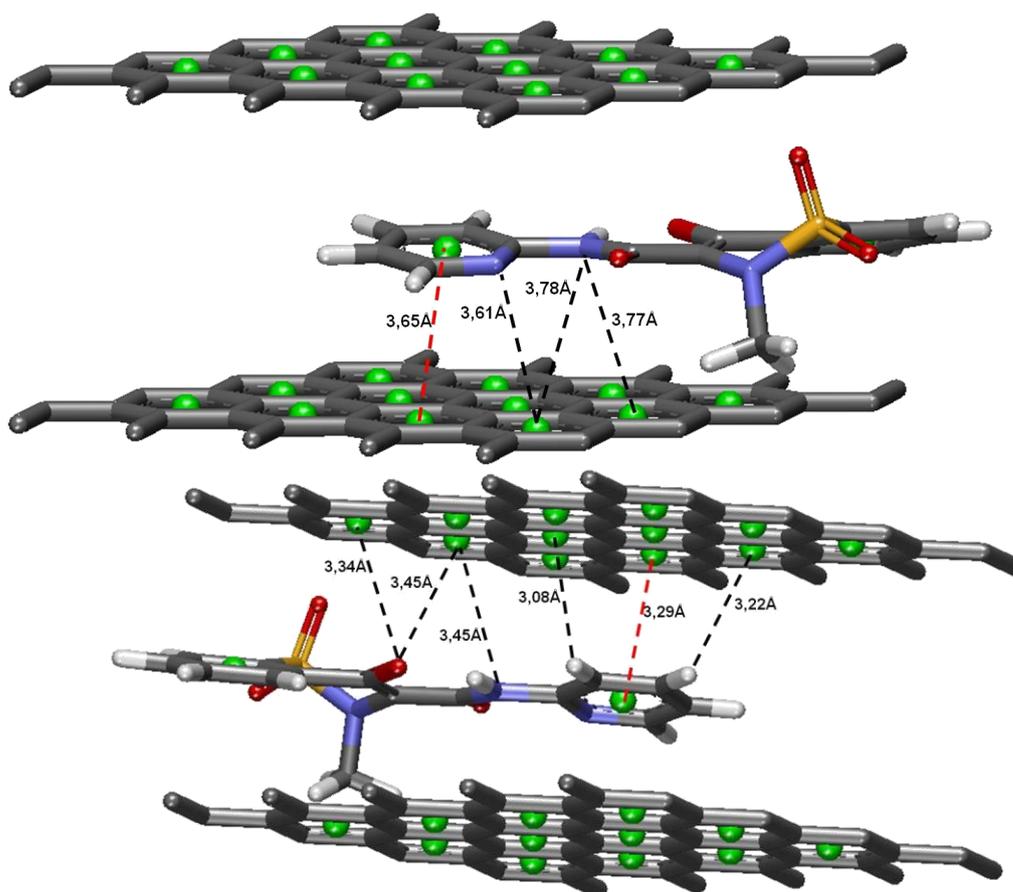


Figura 7.1.9a. Principais interações entre a placa 1 e o Piroxican. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

Tabela 7.1.9b. Interações do Piroxicam com a placa 2 do grafeno					
Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtX1	3,29	Ct2	H12	3,08	Ct 18
Interações N...π			Interações O...π		
N2	3,45	Ct 17	O3	3,34	Centroide 21
N2	3,45	Ct 13	O3	3,45	Centroide 17
N3	3,49	Ct 13			
Ligação de Hidrogênio			Interações C-H...π		
O2	1,98	H	Ct X2	2,52	H
O2	2,00	H			

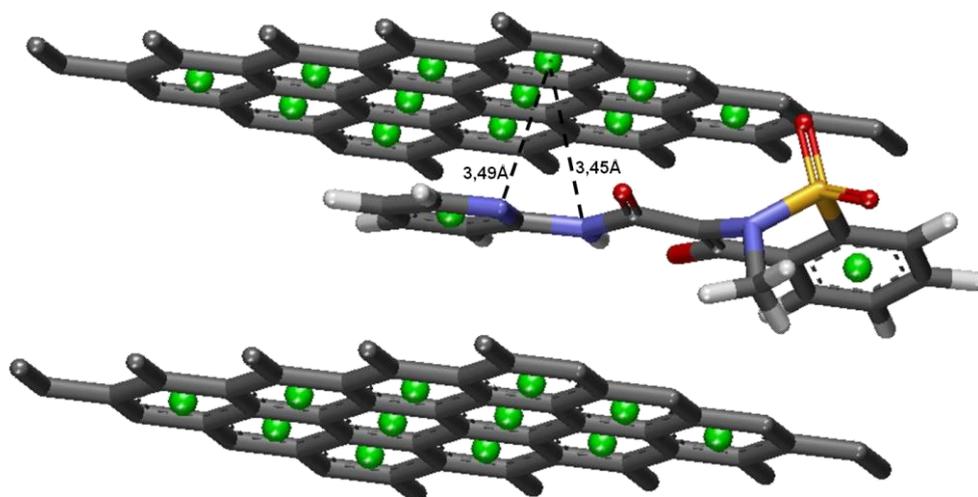


Figura 7.1.9b. Principais interações entre a placa 2 e o Piroxicam. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.1.10 Valdecoxib

Tabela 7.1.10a. Interações do Valdecoxib com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtV2	3,72	Ct 1	H6	2,88	Ct12
CtV2	3,61	Ct 5	H5	2,73	Ct7
CtV2	3,65	Ct6	H5	2,63	Ct11
CtV3	3,82	Ct 7	H1	2,57	Ct2
Interações de O...π			Interações N...π		
O1	3,61	Ct 5	N1	3,35	Ct5
O1	3,69	Ct1	N2	3,46	Ct4
O3	2,40	Ct 4			

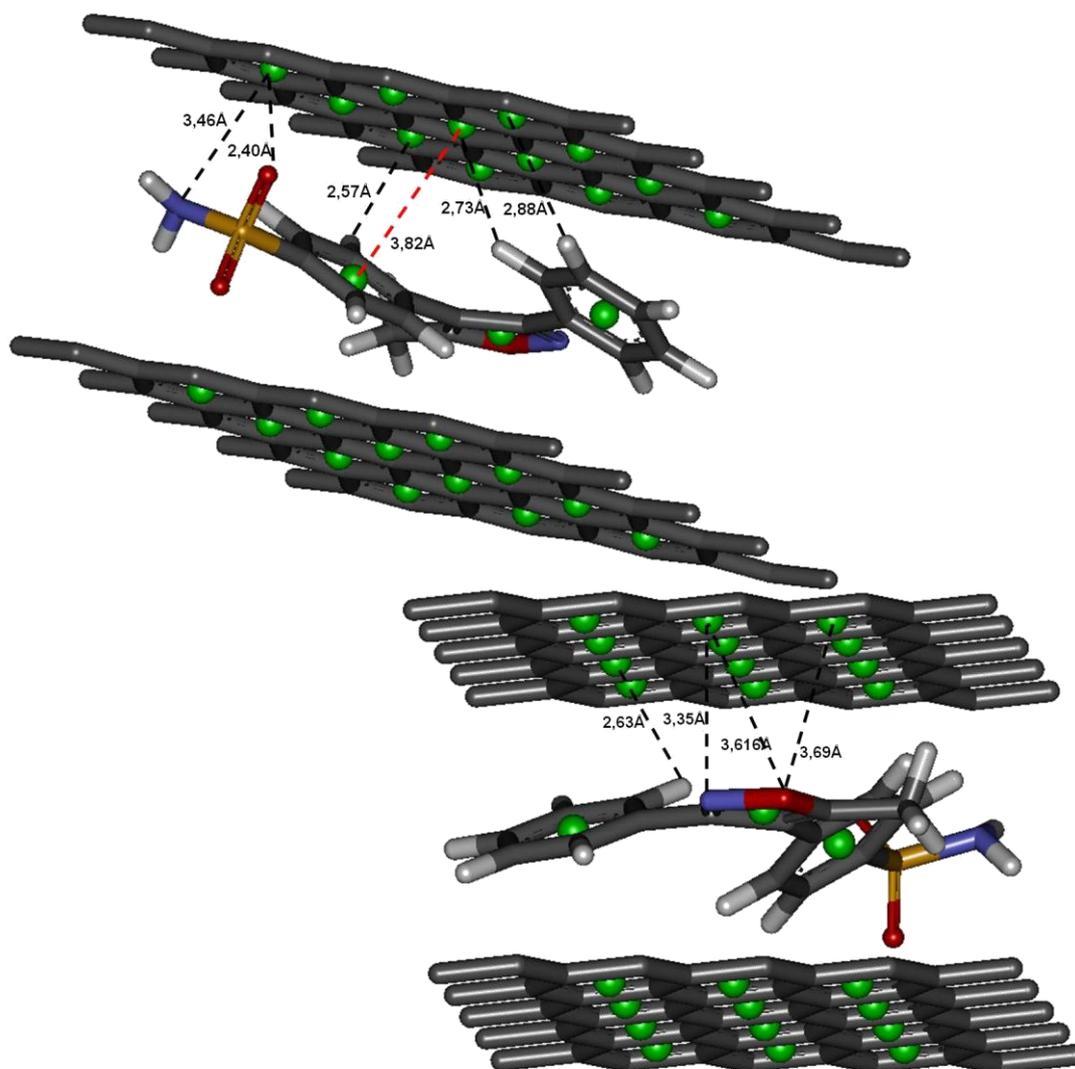


Figura 7.1.10a. Principais interações entre a placa 1 e o Valdecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto

Tabela 7.1.10b. Interações do Valdecoxib com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ct X1	3,29	Ct2	H9	2,82	Ct22
CtV1	3,76	Ct 23	H4	2,30	Ct19
CtV2	3,71	Ct 13	H3	2,28	Ct20
CtV2	3,63	Ct 18	Interações O...π		
CtV2	3,69	Ct17	O1	3,59	Ct17
CtV3	3,48	Ct15	O1	3,65	Ct13
CtV3	3,68	Ct19	O2	2,12	Ct16
CtV3	3,72	Ct 14	Interações N...π		
			N1	3,54	Ct17

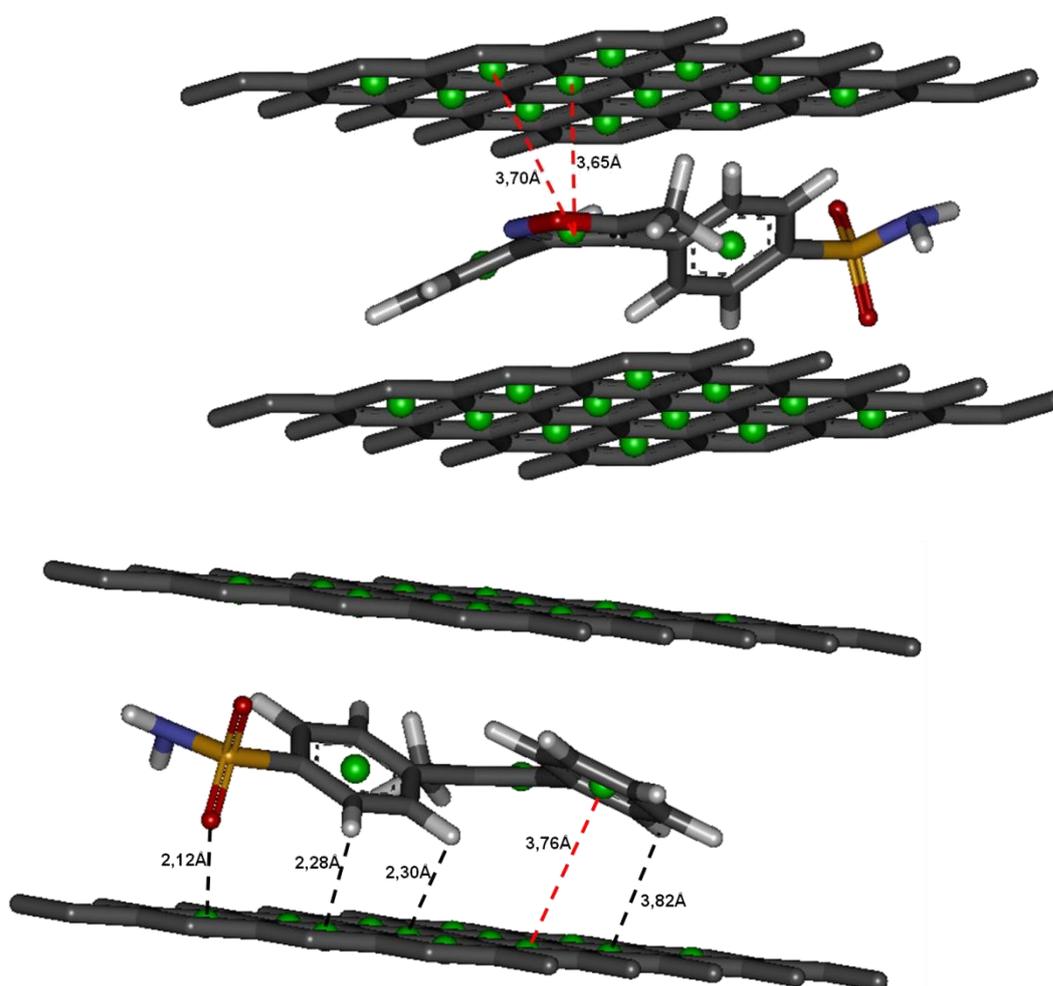


Figura 7.1.10b. Principais interações entre a placa 2 e o Valdecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.1.11 Vioxx

Tabela 7.1.11a. Interações do Vioxx (Rofecoxib) com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtV1	3,51	Ct5	H7	2,33	Ct10
CtV1	3,83	Ct1	H6	2,37	Ct6
CtV2	3,65	Ct 2	H4	2,76	Ct8
CtV3	3,72	Ct7	H5	2,68	Ct3
Interações de O...π					
O4	2,19	Ct 9			

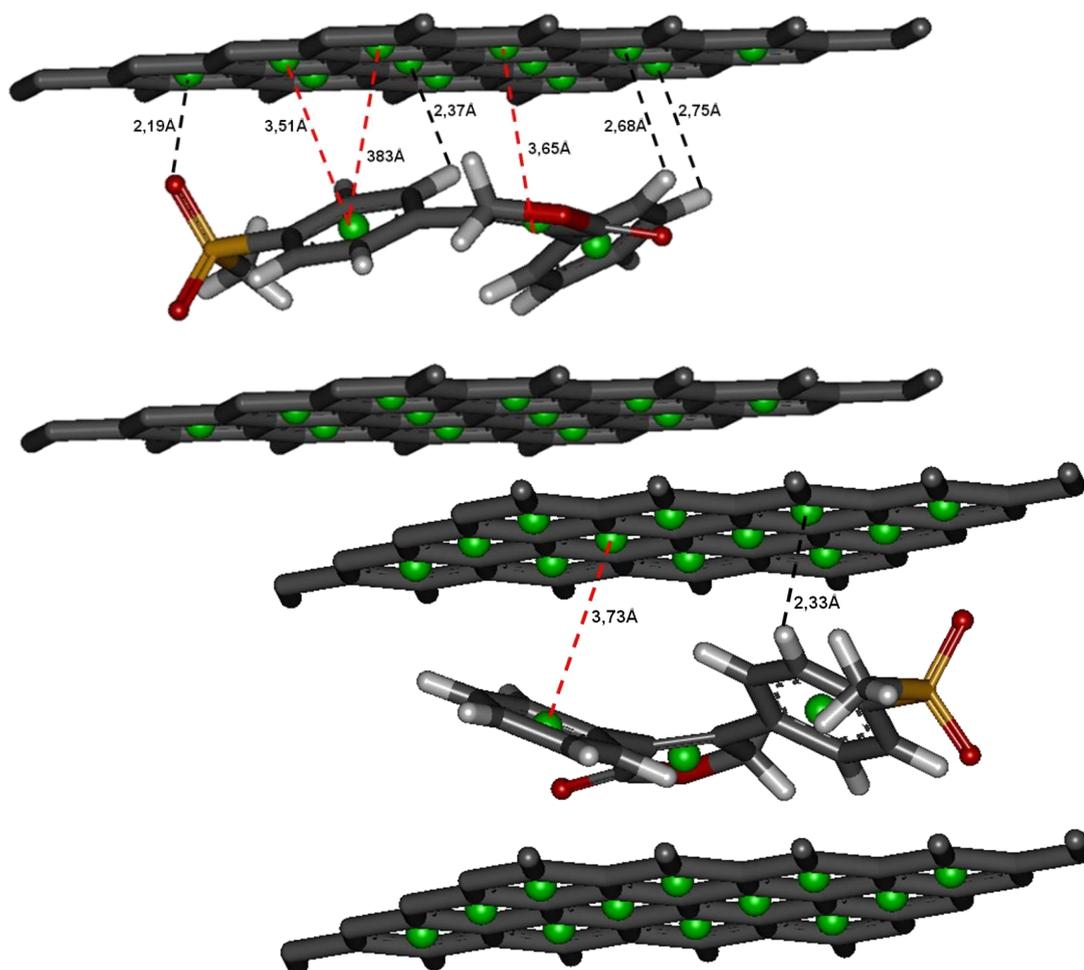


Figura 7.1.11a. Representação das principais interações entre a placa 1 e o Vioxx (Rofecoxib). A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.11b. Interações do Vioxx (Rofecoxib) com a placa 2 do grafeno					
Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtV1	3,72	Ct 18	H8	2,64	Ct17
CtV2	3,47	Ct 14	H9	2,55	Ct13
CtV3	3,52	Ct 20	H1	2,48	Ct19
Interações O...π			H2	2,52	Ct24
O3	2,20	Ct21	H12	2,92	Ct22
O2	3,34	Ct15	Ligações de Hidrogênio		
			O2	2,52	H
			O1	2,60	H

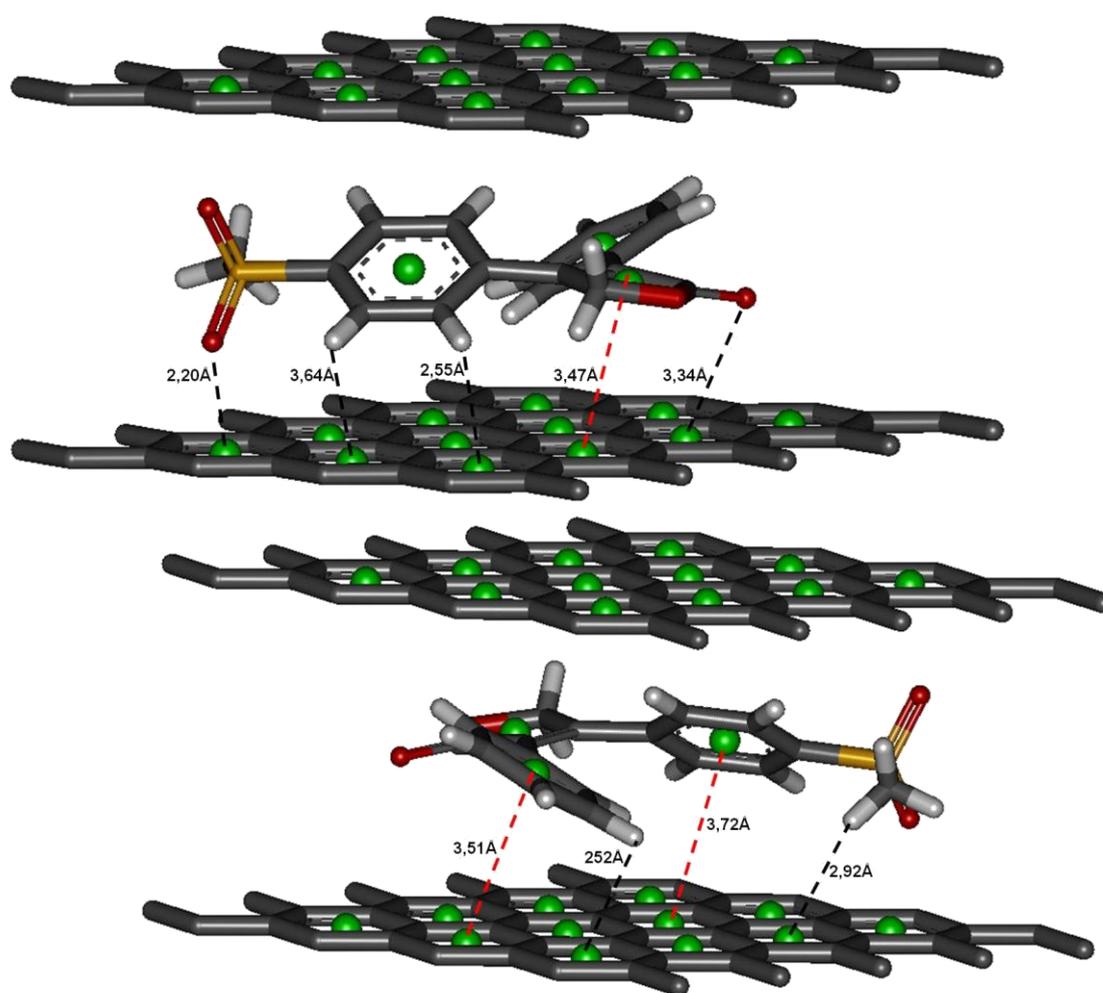


Figura 7.1.11b. Principais interações entre a placa 2 e o Vioxx (Rofecoxib). A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.1.12 1cx2

Tabela 7.1.12a. Interações do ligante da estrutura 1CX2 com a placa 1 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtCo1	3,66	Ct7	H9	2,58	Ct2
CtCo1	3,57	Ct 3	H8	2,30	Ct6
CtCo1	3,41	Ct2	H3	3,17	Ct12
CtCo2	3,59	Ct12	H3	3,24	Ct8
CtCo3	4,12	Ct6	Ligações de Hidrogênio		
CtCo3	3,54	Ct 10	F1	2,54	H
CtCo3	4,18	Ct 5	F3	2,66	H
CtCo2	3,56	Ct11	F3	2,64	H
Interações de O...π			Ligação S...π		
O1	2,72	Ct 9	S1	3,55	Ct9

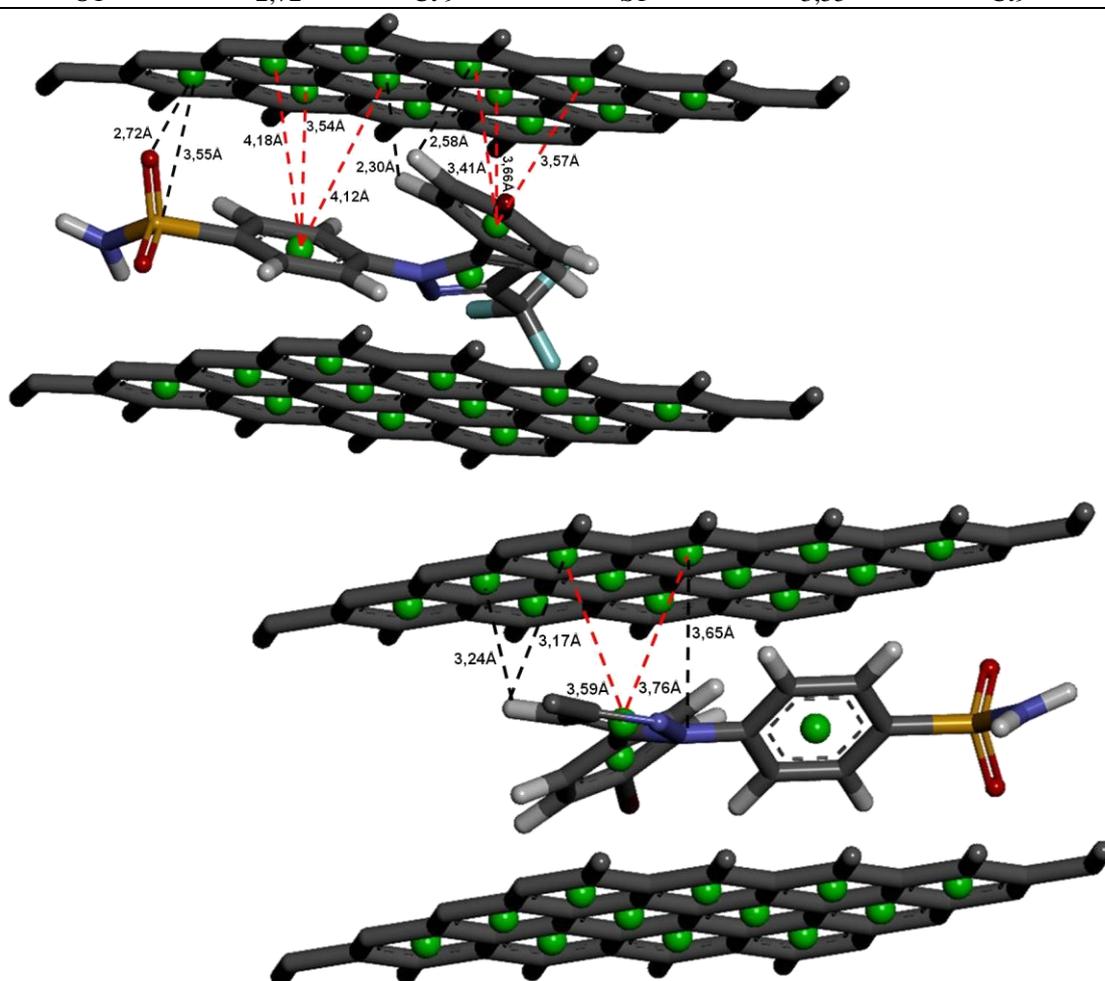


Figura 7.1.12a. Representação das principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 1CX2. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.12b. Interações do ligante da estrutura 1CX2 com a placa 2 do grafeno.

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtCo1	3,87	Ct 15	H10	2,82	Ct15
CtCo1	3,72	Ct 14	H11	2,80	Ct20
CtCo1	3,95	Ct 19	H7	2,15	Ct18
CtCo2	3,49	Ct24	H6	2,22	Ct17
CtCo2	3,67	Ct 23	Interações N...π		
CtCo3	3,28	Ct 22	N1	3,18	Ct 23
CtCo	3,87	Ct 15	N2	3,48	Ct23
Ligação de Hidrogênio			N3	3,58	Ct21
Br1	2,56	H	Interação S...π		
Br1	2,89	H	S1		Centroide 9
F1	2,61	H			
F2	2,57	H			
F2	2,41	H			

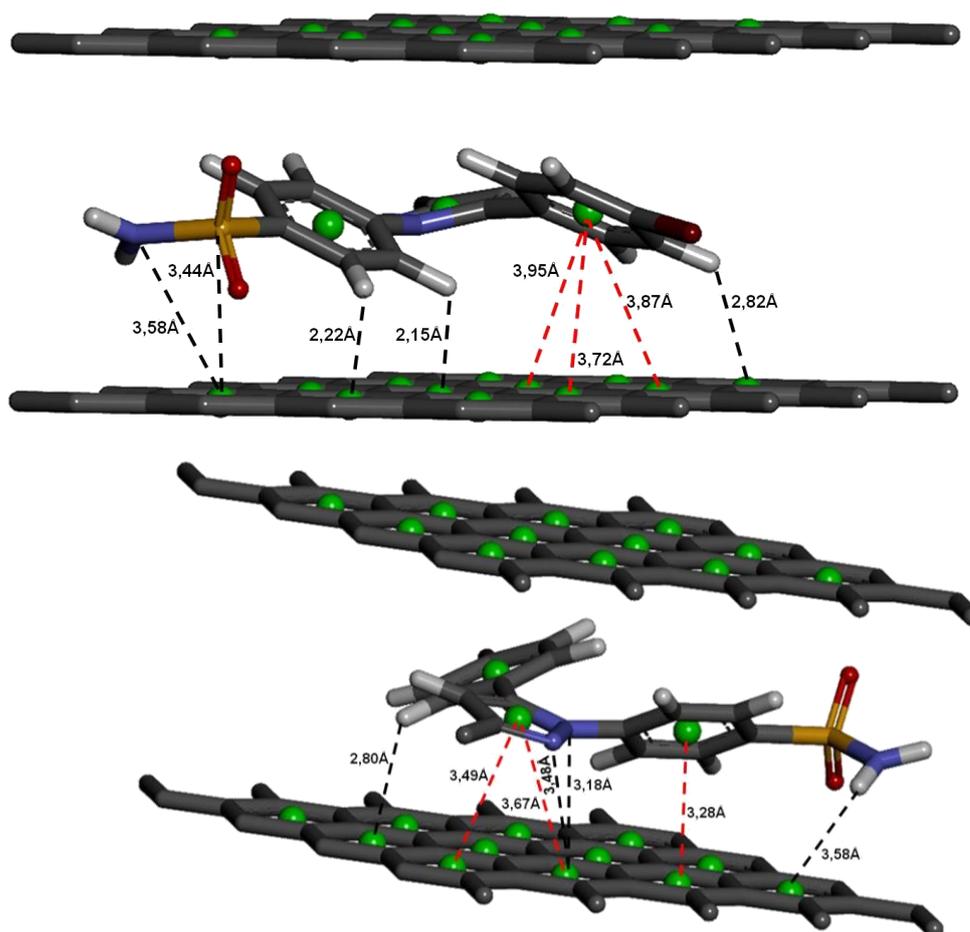


Figura 7.1.12b. Representação das principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura ICX2. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.1.13 3LN0

Tabela 7.1.13a. Interações do ligante da estrutura 3LN0 com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtLn1	4,24	Ct 11	H2	3,55	Ct8
CtLn1	4,28	Ct 7	H1	2,97	Ct2
CtLn1	3,79	Ct 6	H3	3,62	Ct1
CtLn2	3,96	Ct 3	H11	4,37	Ct11
CtLn2	3,59	Ct7			
Interação Cl...π			Interações de O...π		
Cl1	3,21	Ct 4	O12	O12	O12
Ligações de Hidrogênio			O13	O13	O13
F1	1,96	Ct10	O13	O13	O13
F3	1,79	Ct11			

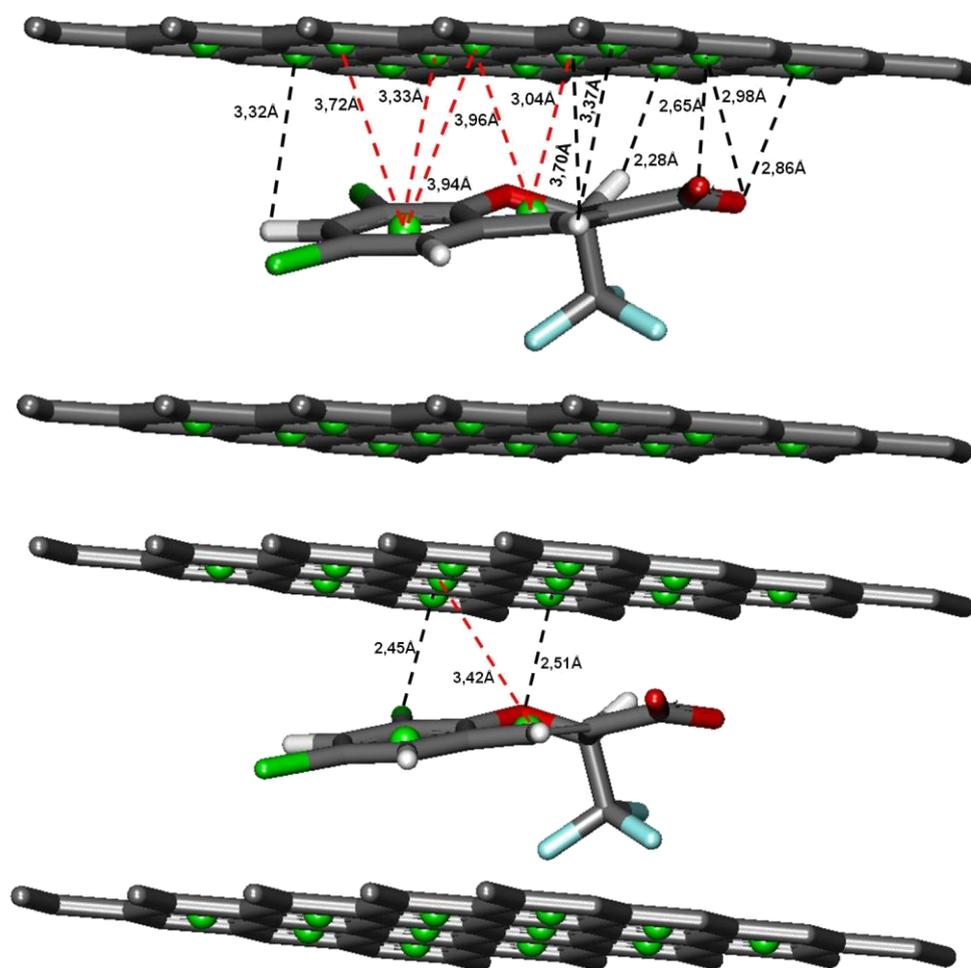


Figura 7.1.13a. Representação das principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3LN0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.13b. Interações do ligante da estrutura 3LN0 com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtLn1	3,04	Ct18	H2	3,32	Ct20
CtLn1	3,96	Ct 14	H3	3,37	Ct13
CtLn1	3,42	Ct 19	H4	2,28	Ct 22
CtLn2	3,33	Ct 19	Interação O...π		
CtLn2	3,94	Ct14	O11	2,51	Ct 23
CtLn2	3,72	Ct15	O13	2,86	Ct21
Interação Cl...π			O13	2,98	Ct17
Cl2	2,45	Ct24	O12	2,65	Ct 17

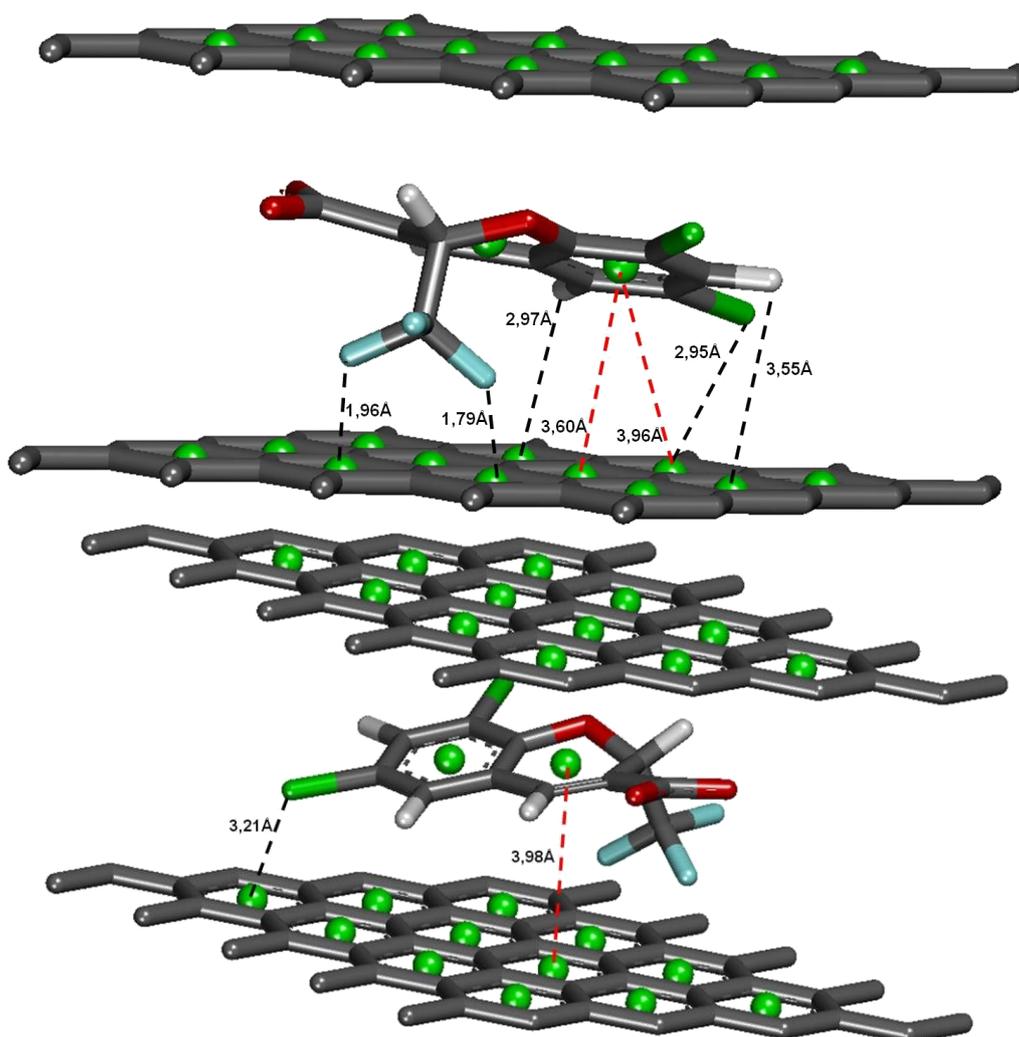


Figura 3.1.13b. Representação das principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3LN0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.1.14 3MQE

Tabela 7.1.14a. Interações do ligante da estrutura 3MQE com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ctmq1	3,49	Ct 7	H5	2,80	Ct2
Ctmq1	3,57	Ct11	H5	2,15	Ct3
Ct mq2	3,49	Ct 5	H9	2,00	Ct8
Ctmq2	3,29	Ct 6	H8	2,05	Ct4
Ctmq2	3,34	Ct 10	H3	2,97	Ct10
			H13	2,77	Ct5
Interações O...π			Interação Cl...π		
O1	3,32	Ct 1	Cl1	3,64	Ct12
O1	3,36	Ct 5	Outras interações		
O1	3,16	Ct6	O3	2,54	H
O2	2,72	Ct 9			
O3	2,91	Ct 9			

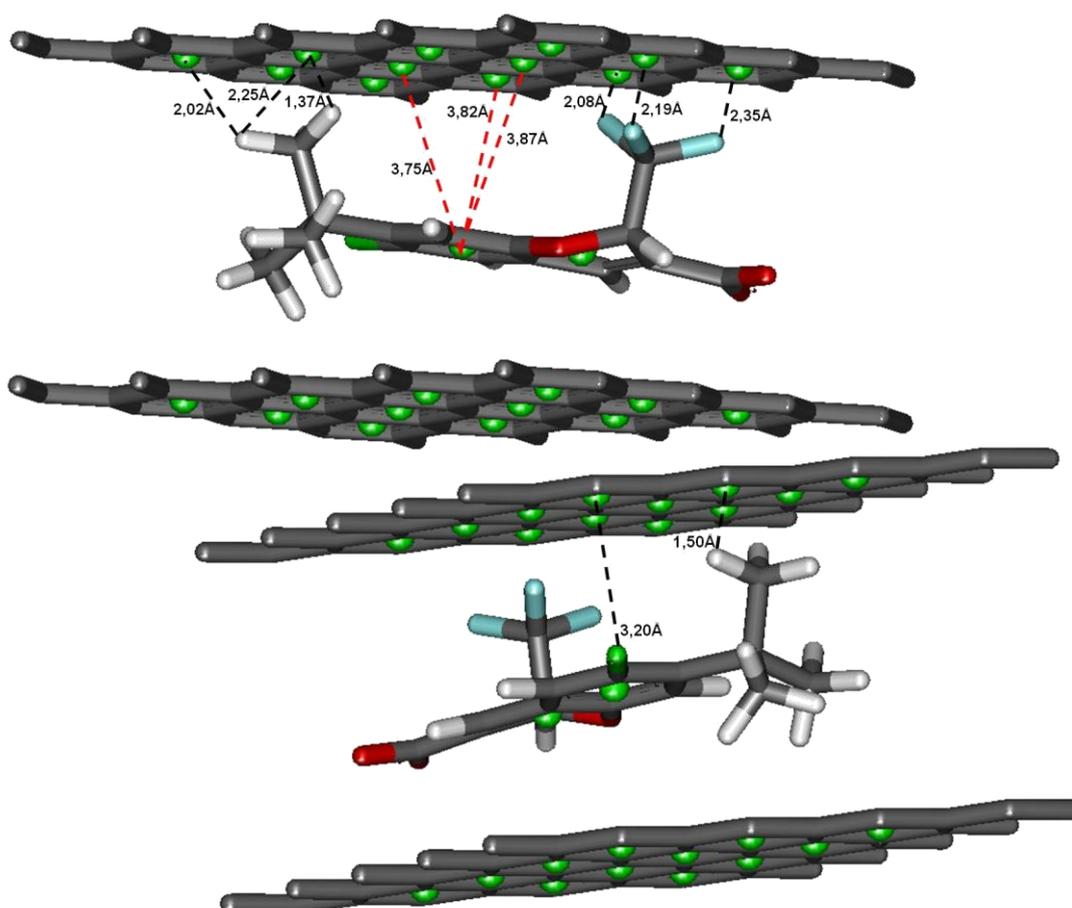


Figura 7.1.14a. Representação das principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3MQE. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.14b. Interações do ligante da estrutura 3MQE com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtMQ1	3,87	Ct18	H11	1,50	Ct20
CtMQ1	3,75	Ct 19	H12	1,37	Ct15
CetMQ1	3,82	Ct 23	H10	2,02	Ct16
			H10	2,26	Ct15
Interação F...π			Interação Cl...π		
F1	2,08	Ct 22	Cl1	3,20	Ct 24
F2	2,35	Ct21			
F3	2,19	Ct17			

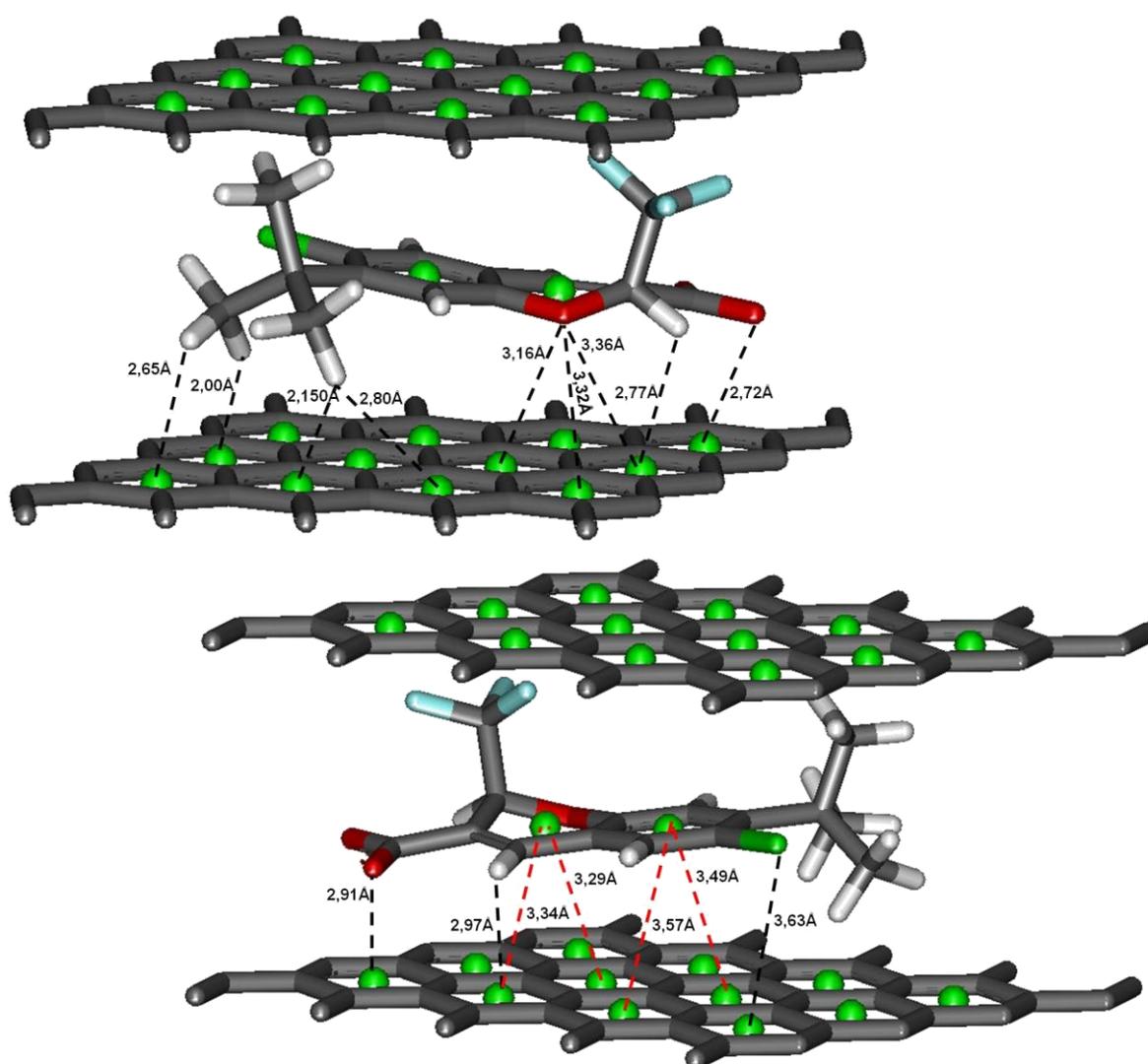


Figura 7.1.14b. Representação das principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3MQE. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.1.15 3NTB

Tabela 7.1.15a. Interações do ligante da estrutura 3NTB com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi \dots \pi$			Interações H...π		
CtN1	3,54	Ct2	H5	2,26	Ct10
CtN1	3,73	Ct3	H8	3,30	Ct11
CtN2	3,72	Ct7	H10	3,20	Ct12
CtN2	3,66	Ct6	H11	3,15	Ct8
Interação O...π					
OAC	2,25	Ct5			

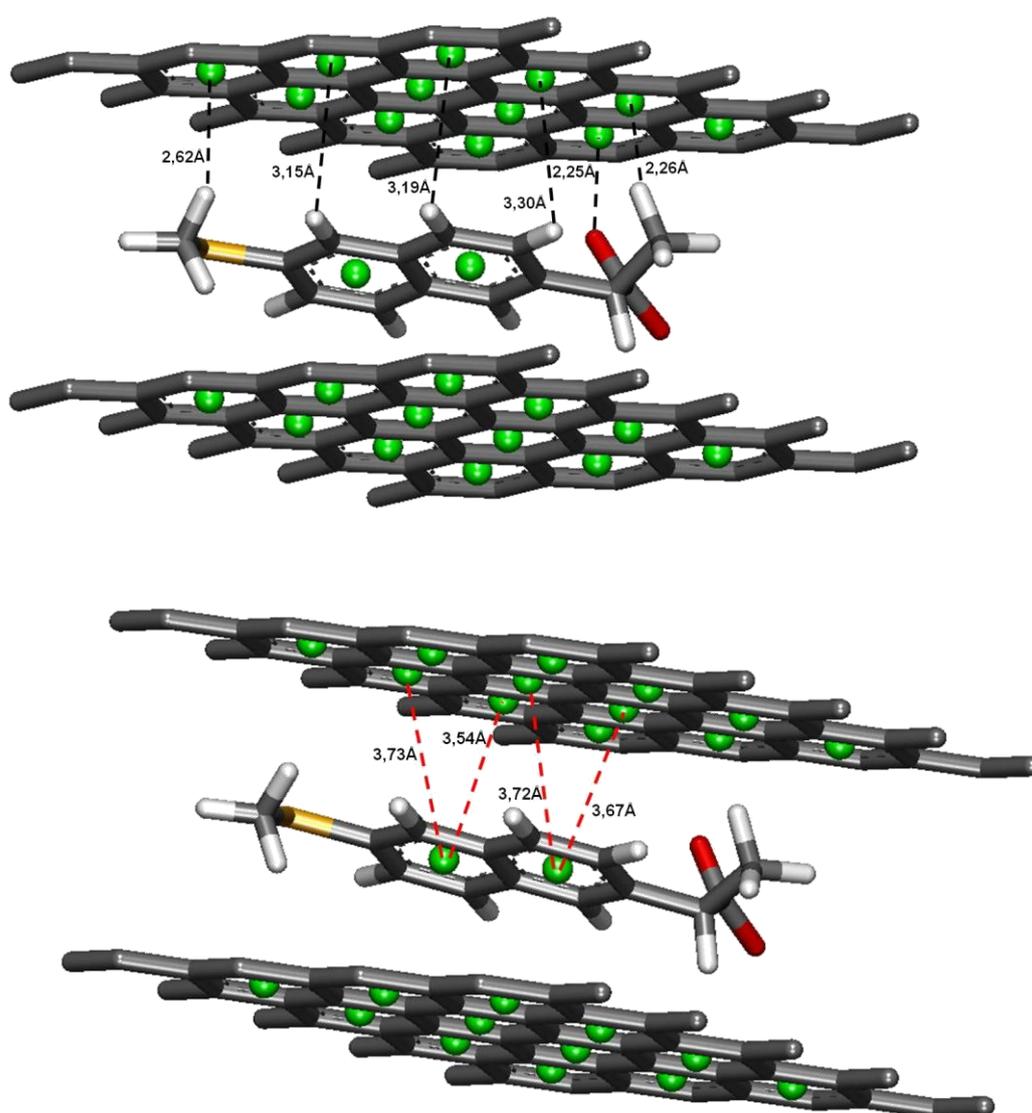


Figura 7.1.15a. Representação das principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3NTB. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi \dots \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.15b. Interações do ligante da estrutura 3NTB com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtN1	3,52	Ct14	H13	1,95	Ct22
CtN1	3,70	Ct15	H12	3,07	Ct13
CtN1	3,98	Ct19	H2	2,45	Ct16
CtN2	3,51	Ct18	Interação O...π		
CtN2	3,57	Ct19	OAD	3,06	Ct17
CtN2	3,91	Ct23	OAD	3,15	Ct21

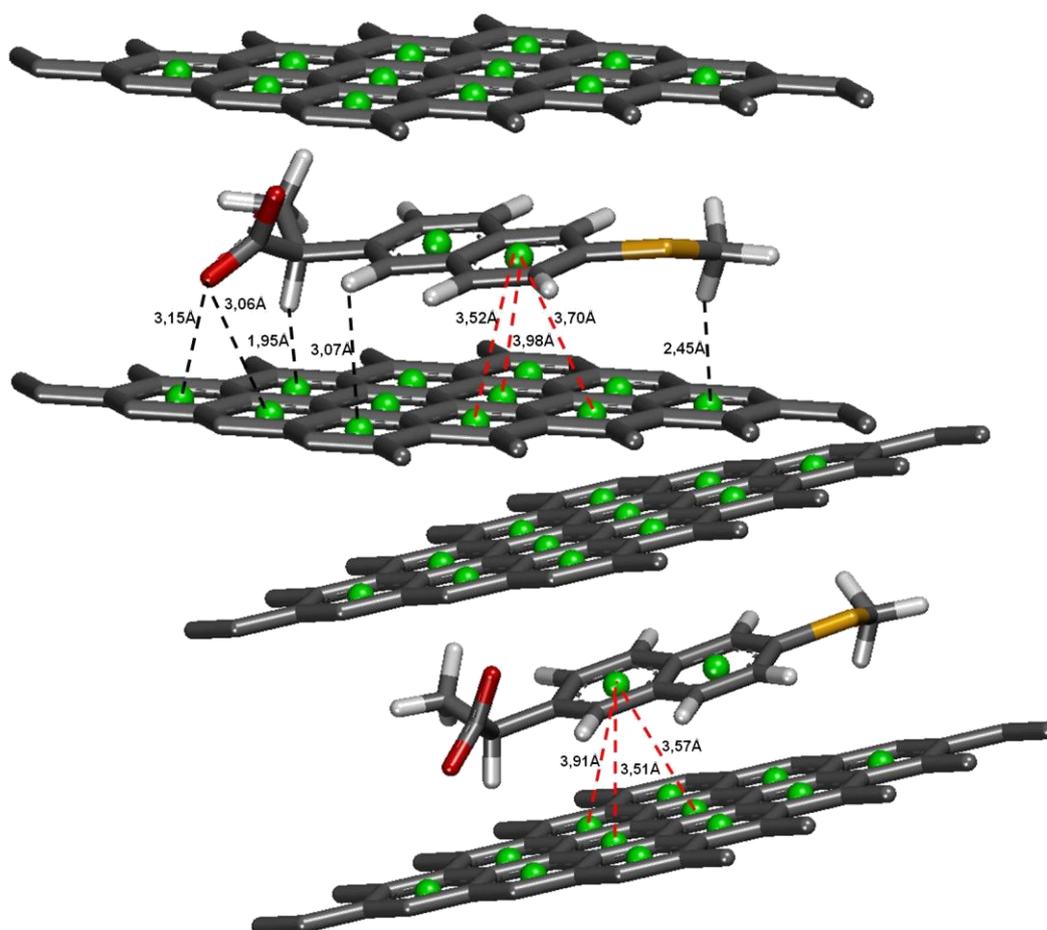


Figura 7.1.15b. Representação das principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3NTB. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.1.16 3PGH

Tabela 7.1.16a. Interações do ligante da estrutura 3PGH com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtPg1	3,65	Ct9	H1	2,70	Ct9
CtPg1	3,46	Ct 10	H2	2,68	Ct5
CtPg2	3,81	Ct 6	H6	2,73	Ct11
CtPg2	3,72	Ct7	H7	3,07	Ct12
CtPg2	4,21	Ct2	H7	3,30	Ct8
Interações O...π			H7	3,23	Ct7
O	2,92	Ct4	H10	1,92	Ct3
O	2,92	Ct 8			

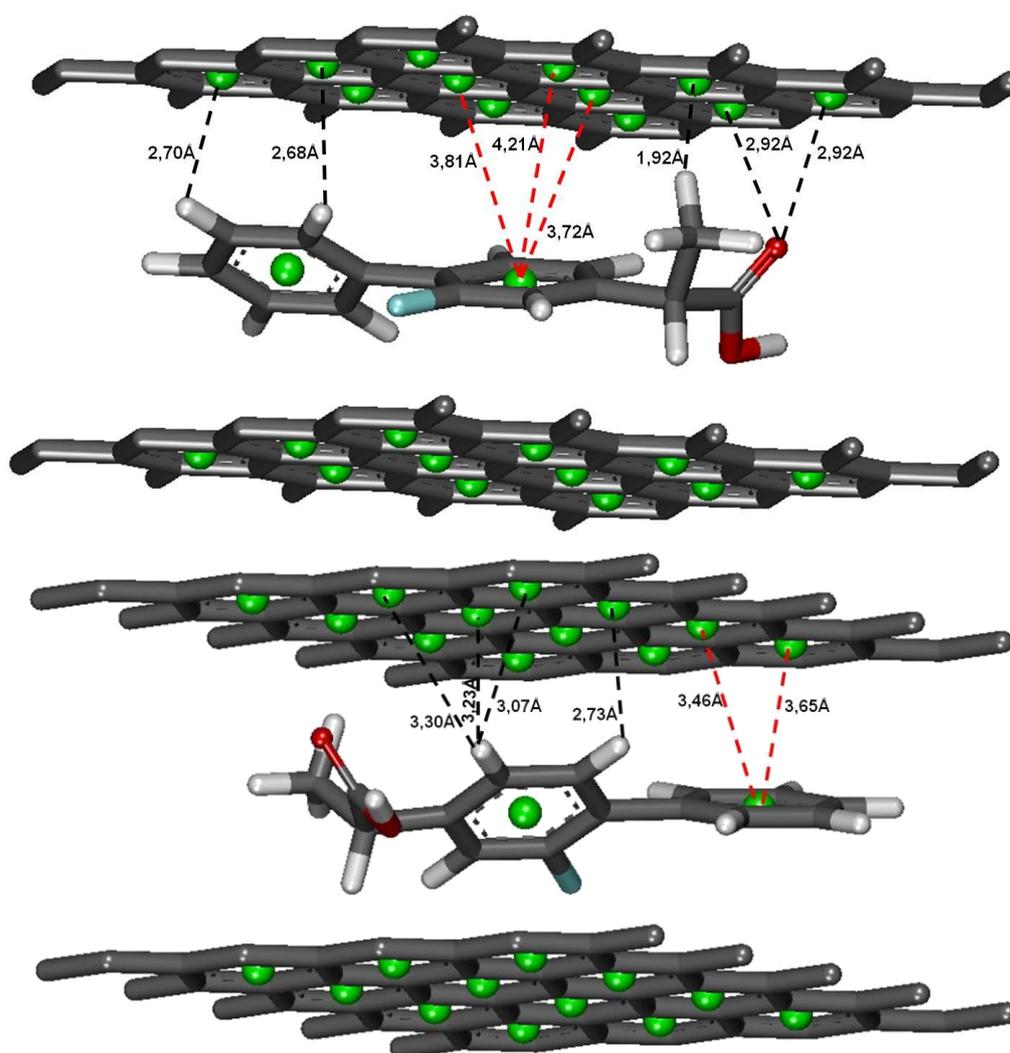


Figura 7.1.16a. Representação das principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3PGH. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.16b. Interações do ligante da estrutura 3PGH com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtPg1	3,65	Ct 22	H8	2,40	Ct14
CtPg1	3,82	Ct 21	H9	1,90	Ct15
CtPg1	4,35	Ct17	H13	3,05	Ct20
CtPg2	4,48	Ct24	Interações F...π		
CtPg2	3,82	Ct 23	F	2,81	Ct18
CtPg2	3,52	Ct 18	F	2,75	Ct13
CtPg2	3,42	Ct19	Interação O...π		
			O1	2,44	Ct20

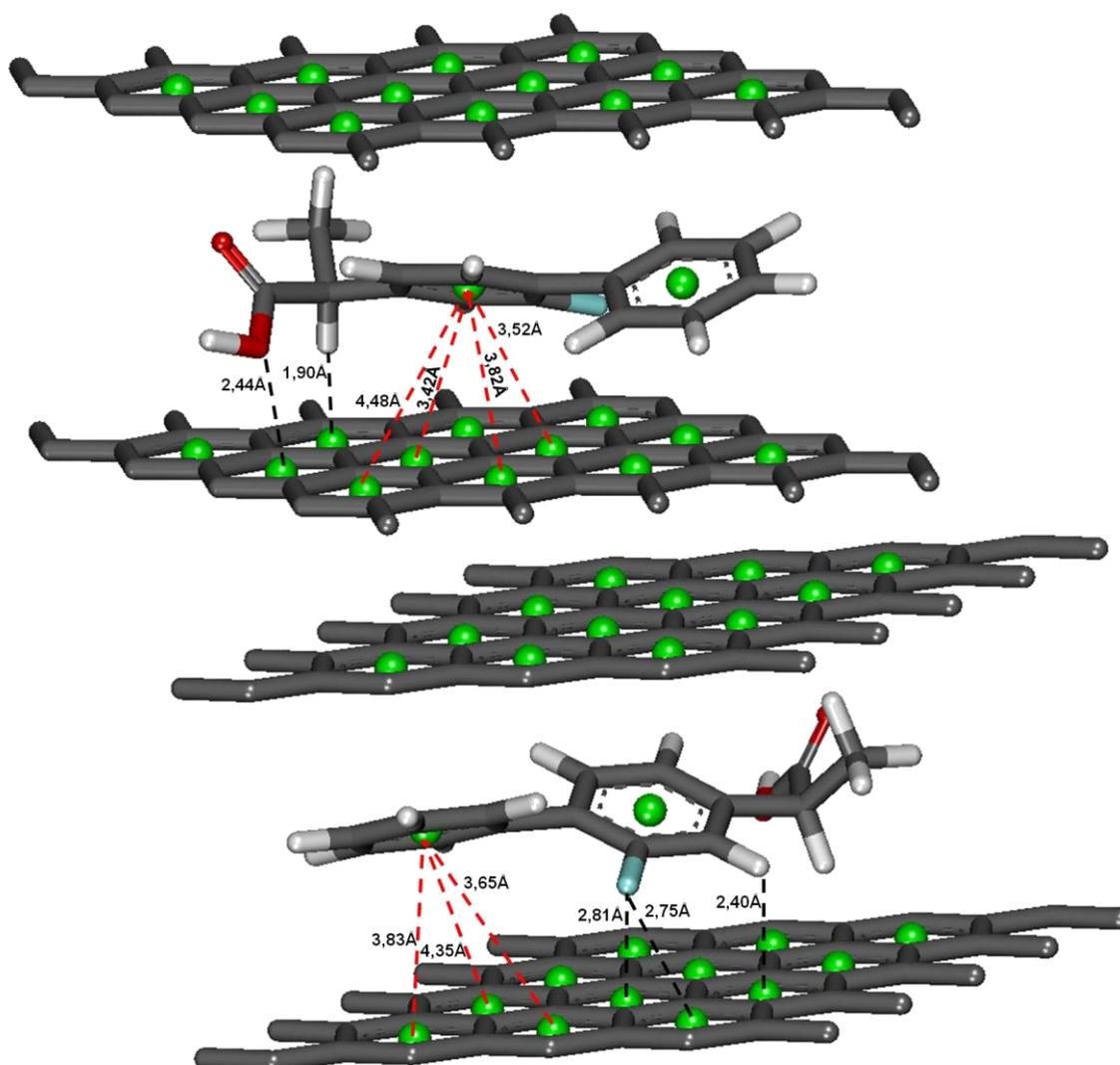


Figura 7.1.16b. Principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3PGH. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.1.17 3MQ0

Tabela 7.1.17a . Interações do ligante da estrutura 3MQ0 com a placa 1 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ctmq1	3,36	Ct11	H6	2,39	Ct1
Ct mq1	4,33	Ct 12	H18	2,08	Ct18
Interações O...π			H13	2,13	Ct 4
O5	2,69	Ct 7	H9	2,17	Ct3
O1	2,34	Ct 5	H1	2,70	Ct 6
Outras interações			H1	3,03	Ct2
O3	2,45	H	H2	2,71	Ct12
O4	2,65	H			

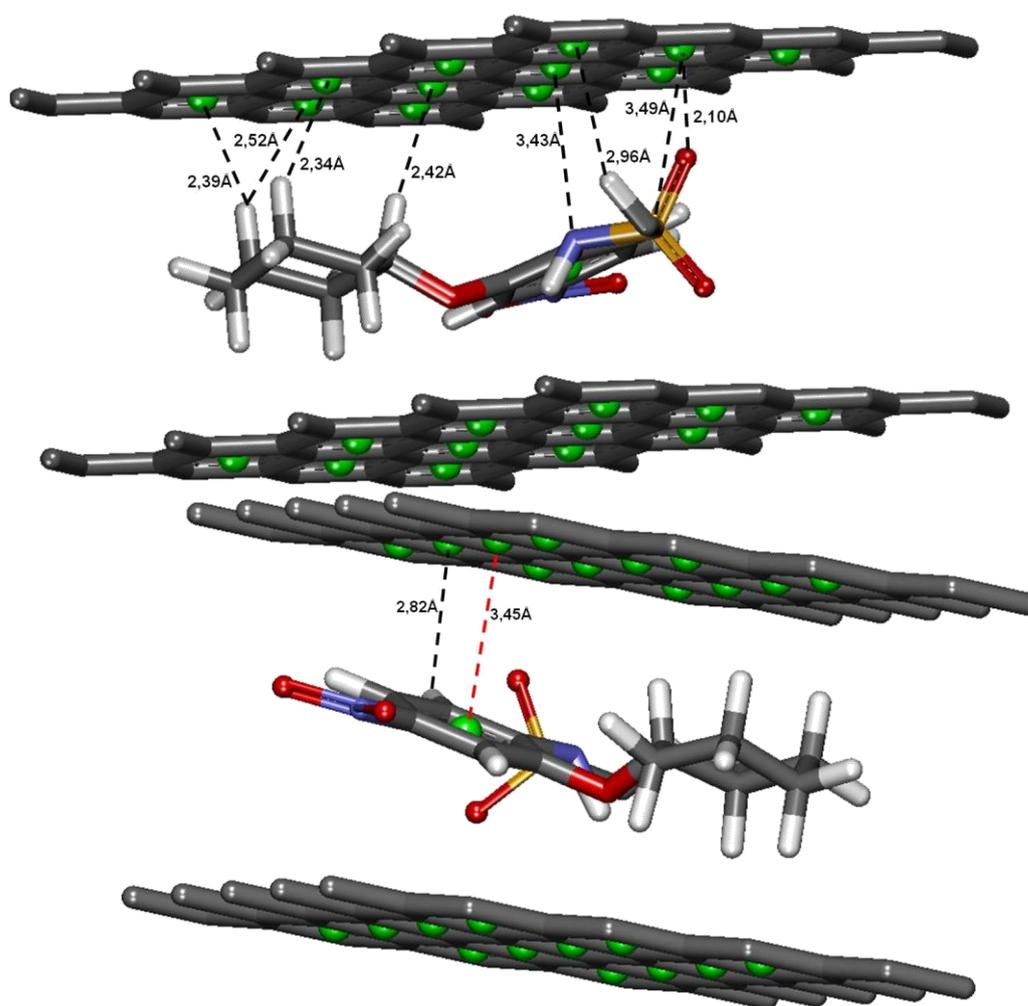


Figura 7.1.17a. Principais interações entre a placa 1 e o ligante da estrutura 3MQ0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Tabela 7.1.17b. Interações do ligante da estrutura 3MQ0 com a placa 2 do grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ctqm1	4,40	Ct 24	H4	2,82	Ct 22
Ctqm1	3,45	Ct23	H7	2,96	Ct 13
Interação O...π			H8	2,42	Ct 19
O2	2,10	Ct 17	H12	2,34	Ct15
Interações N...π			H16	2,52	Ct 20
N1	3,43	Ct18	H16	2,39	Ct16
Outras interações			Interação S...π		
O4	2,58	H	S1	3,49	Centroide 17

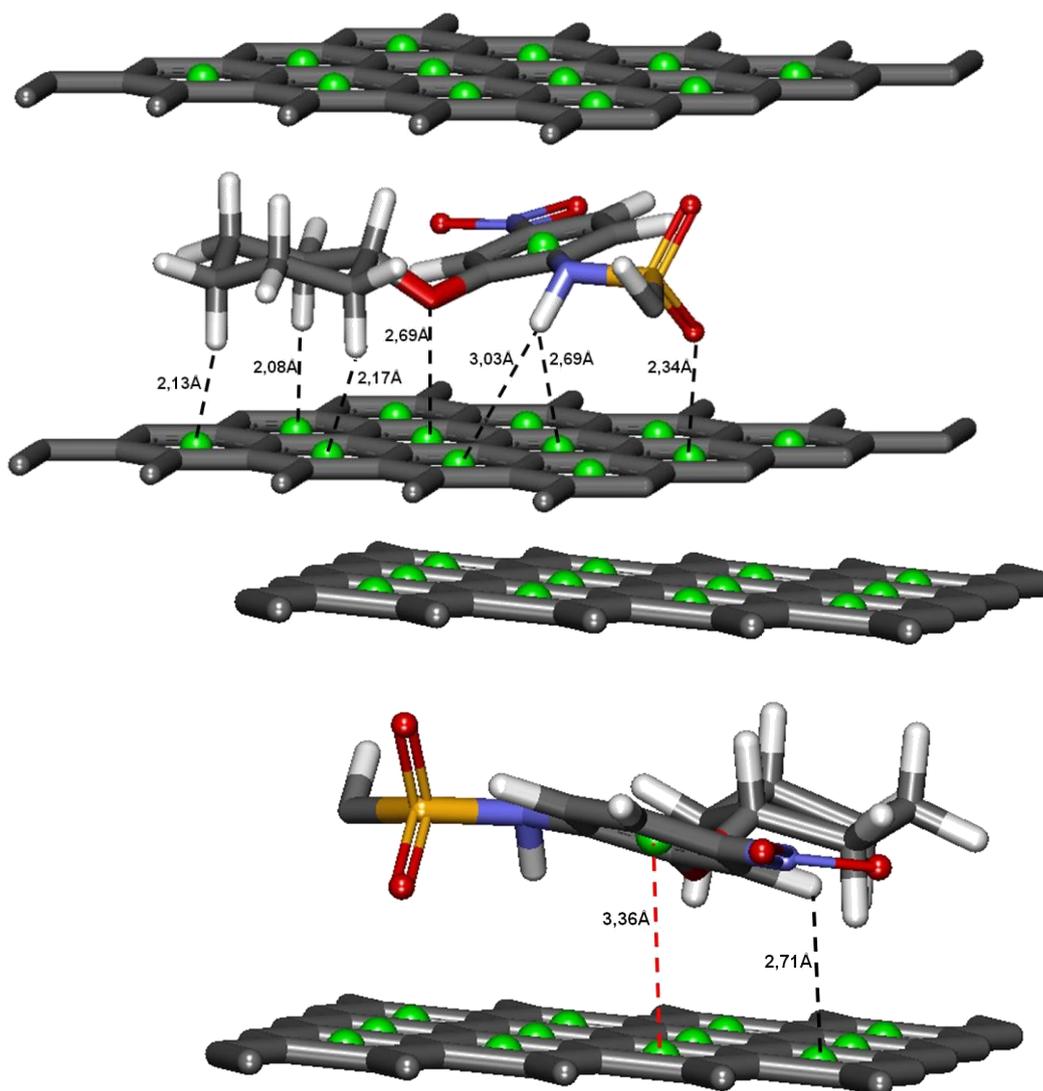


Figura 7.1.17b. Representação das principais interações entre a placa 2 e o ligante da estrutura 3MQ0. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

Nesta seção estão descritos os resultados do *docking* molecular, apresentando as interações dos ligantes com a placa no modelo *surf*.

7.2.1 Celecoxib

Tabela 7.2.1 Interações do Celecoxib com o grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtE1	3,18	Ct3	H9	2,25	Ct10
CtE1	3,35	Ct2	H1	2,86	Ct1
CtE2	3,56	Ct5	H2	2,42	Ct17
CtE2	3,15	Ct1	H3	2,71	Ct8
CtE3	3,66	Ct11	H3	2,84	Ct3
			H6	2,76	Ct4
Outras Interações			Interações N...π		
O2	2,41	H	N1	3,33	Ct5
F2	2,40	H	N1	3,75	Ct5
F3	2,56	H	N2	3,34	Ct6
N3	2,37	H	N2	3,73	Ct1
			N2	3,77	Ct5

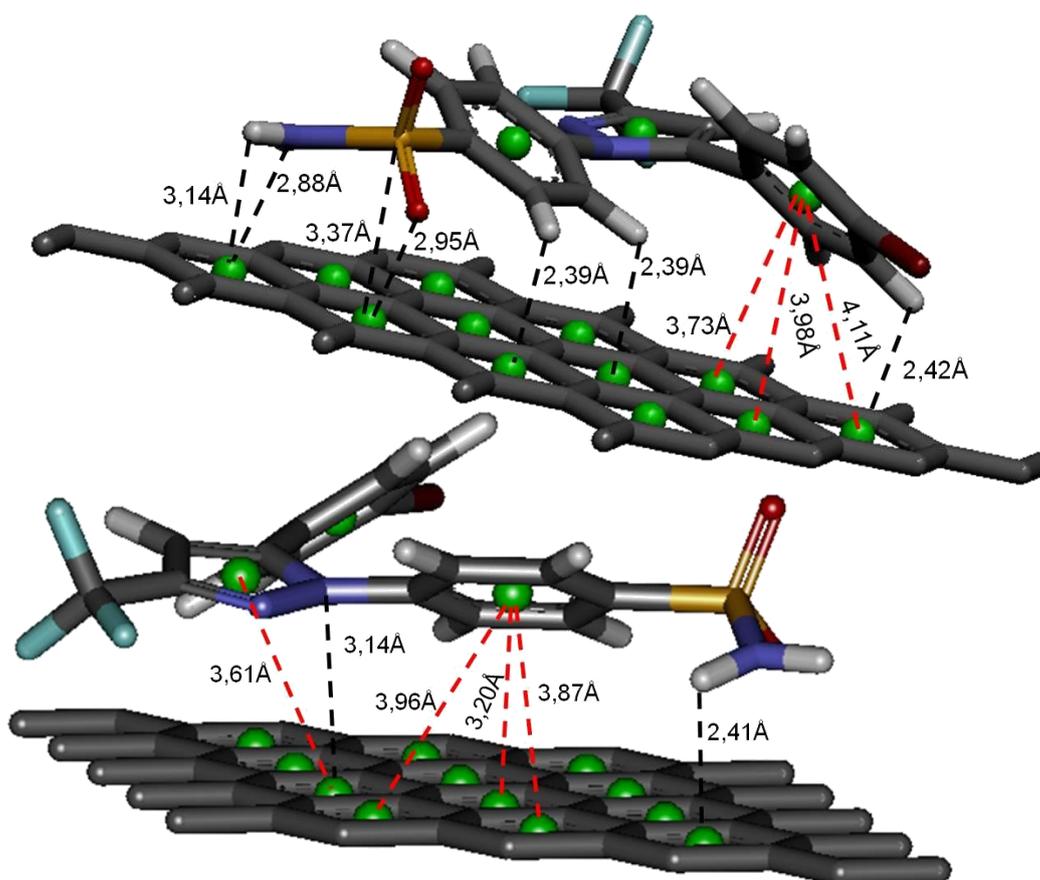


Figura 7.2.1. Principais interações entre a placa e o Celecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.2.2 Diclofenaco

Tabela 7.2.2 Interações do Diclofenaco com o grafeno					
Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi \dots \pi$			Interações H...π		
CtD1	2,98	Ct6	H2	2,97	Ct10
Interações Cl-π			H3	2,92	Ct5
Cl2	2,70	Ct2	H1	2,93	Ct1
Cl4	3,22	Ct11	H5	2,01	Ct8
Interações N-π			H6	3,06	Ct4
N1	3,09	Ct7	H4	2,79	Ct12
			H5	2,01	Ct8
			H6	3,06	Ct4

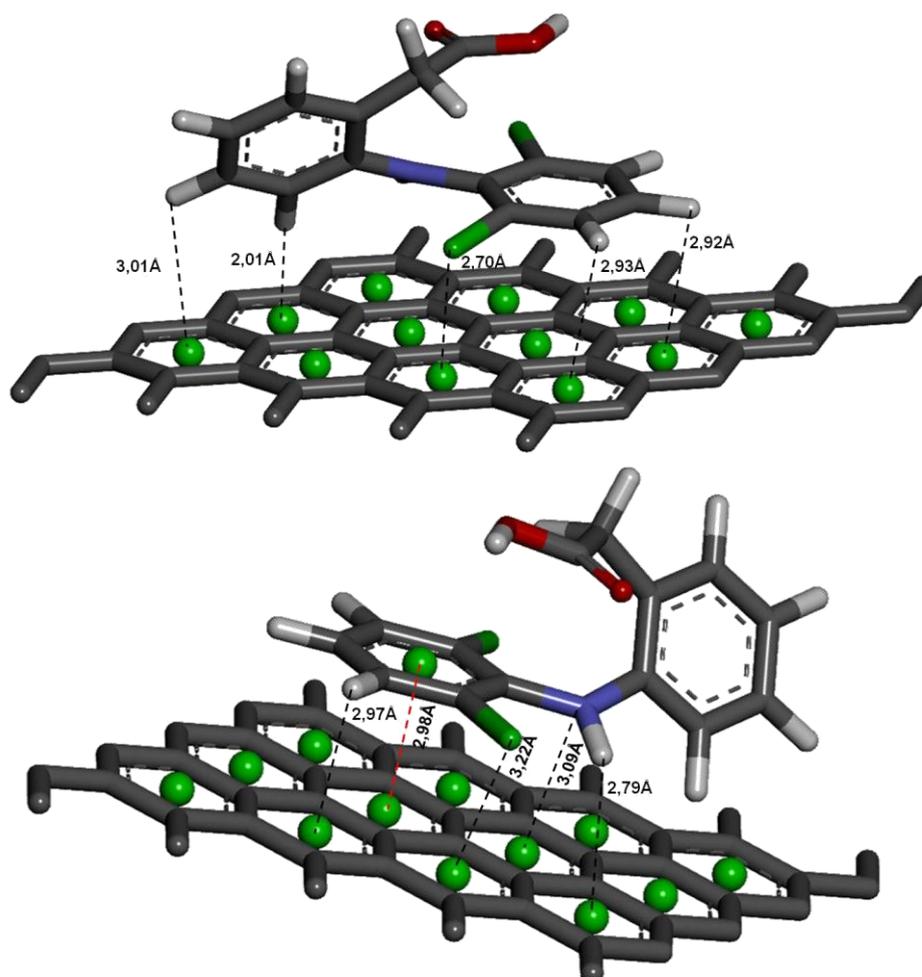


Figura 7.2.2. Principais interações entre a placa e o Diclofenaco. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi \dots \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.2.3 Ibuprofeno

Tabela 7.2.3. Interações do Ibuprofeno com o grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
Ct11	3,34	Ct7	H9	3,14	Ct10
Ct11	3,33	Ct2	H1	2,23	Ct5
Ct11	3,29	Ct6	H2	3,20	Ct11
Interações O...π			H3	3,03	Ct2
O1	2,60	Ct10	H8	3,04	Ct2
			H7	3,33	Ct12
			H7	3,20	Ct7
			H10	2,16	Ct3
			H11	2,67	Ct8
			H14	3,73	Ct4
			H15	3,65	Ct4

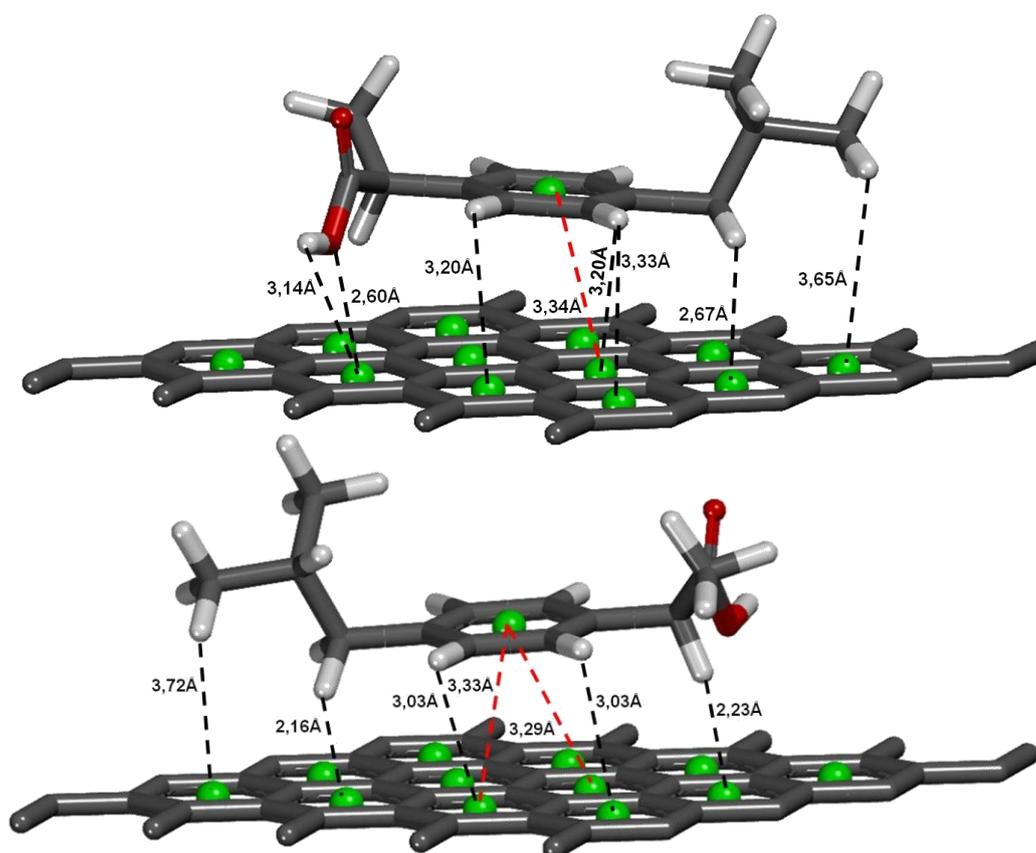


Figura 7.2.3. Principais interações entre a placa e o Ibuprofeno. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.2.4 Indometacina

Tabela 7.2.4 Interações do Indometacina com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtM2	3,24	Ct2	H3	2,65	Ct12
CtM2	3,30	Ct6	H4	3,07	Ct8
CtM3	3,12	Ct7	H4	3,08	Ct7
CtM3	3,16	Ct11	H6	3,40	Ct4
CtM3	3,27	Ct6	H2	2,86	Ct10
Interações O...π			H12	2,43	Ct5
O2	2,95	Ct11	H13	3,01	Ct1
Interações N...π			H9	3,75	Ct1
N1	3,09	Ct2			

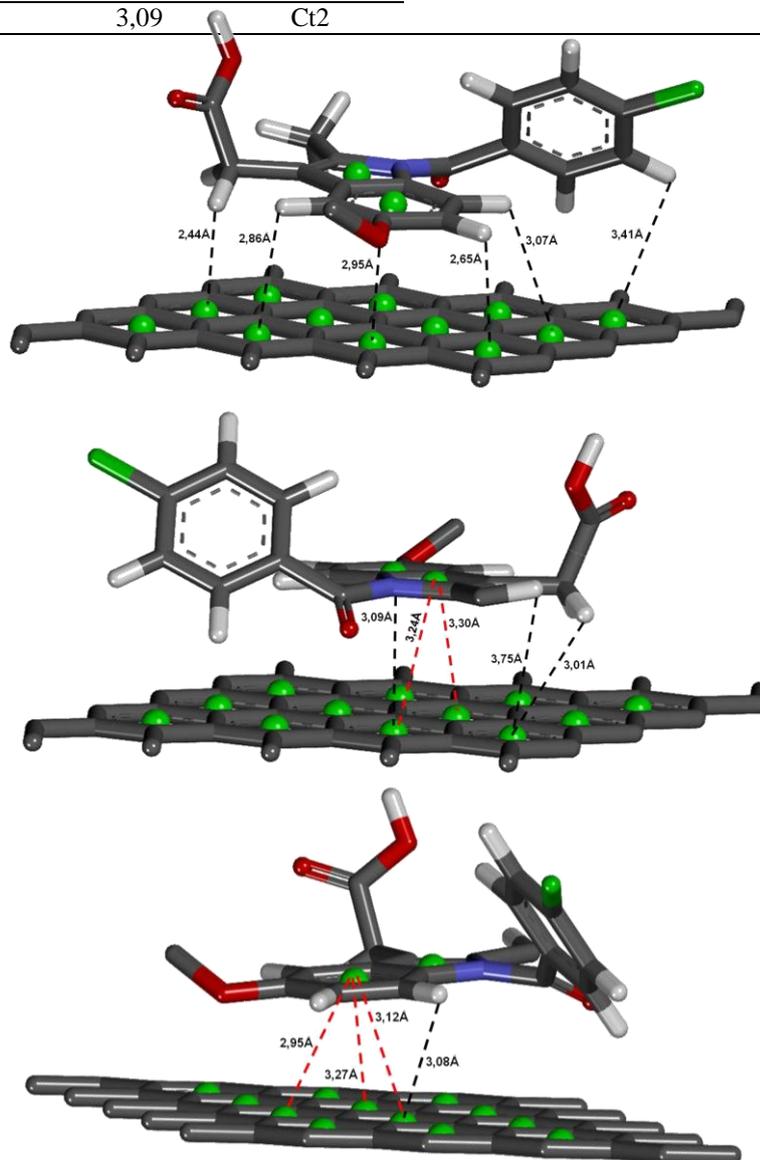


Figura 7.2.4. Principais interações entre a placa e o Indometacina. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.2.5 Lumiracoxib

Tabela 7.2.5. Interações do Lumiracoxib com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtL1	3,38	Ct6	H7	2,56	Ct9
CtL1	3,37	Ct5	H10	2,98	Ct2
Interações F...π			H13	2,75	Ct4
F1	2,12	Ct3	H1	2,34	Ct11
Interações N...π			H2	2,65	Ct10
N1	3,46	Ct2	Interações O...π		
N1	3,39	Ct7	O1	3,10	Ct1
N1	3,54	Ct6	O2	2,89	Ct1

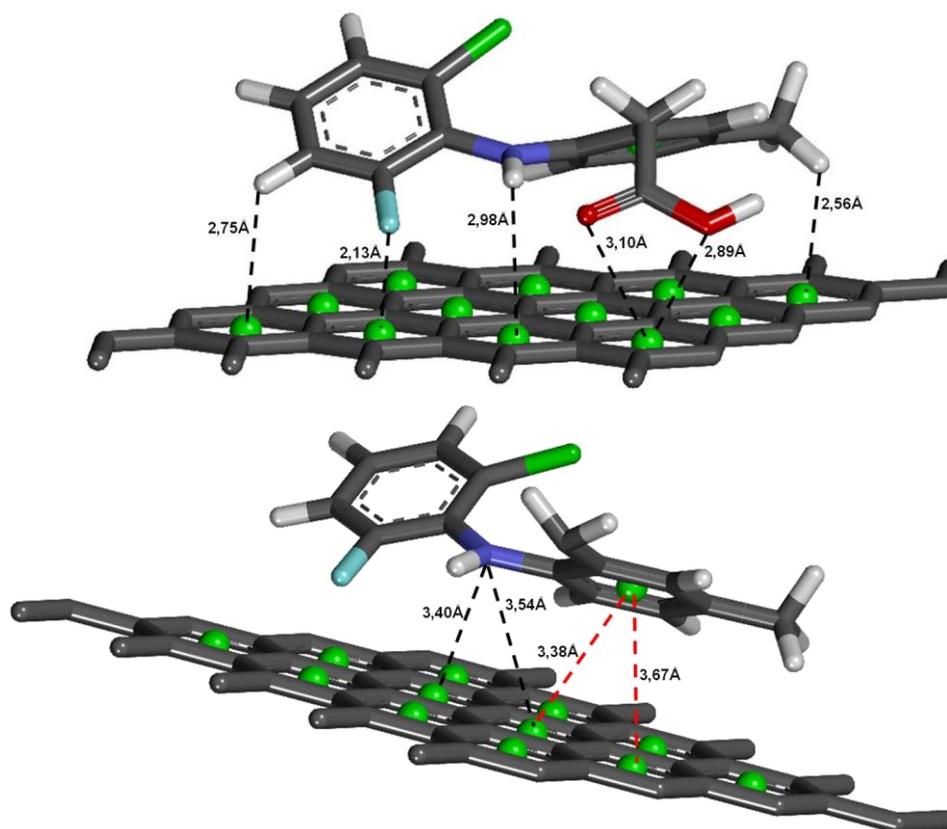


Figura 7.2.5. Principais interações entre a placa e o Lumiracoxib. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.2.6 Nimesulide

Tabela 7.2.6. Interações do Nimesulide com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtLi2	2,93	Ct2	H1	2,85	Centroide 4
Interações O...π			H12	2,49	Centroide 3
O3	2,96	Ct5	H6	2,68	Centroide 6
O5	2,29	Ct7	H7	2,20	Centroide 11
Interações N...π			Interações S...π		
N1	2,57	Ct3	S1	3,65	Centroide3
N2	3,57	Ct5			
N2	3,45	Ct1			

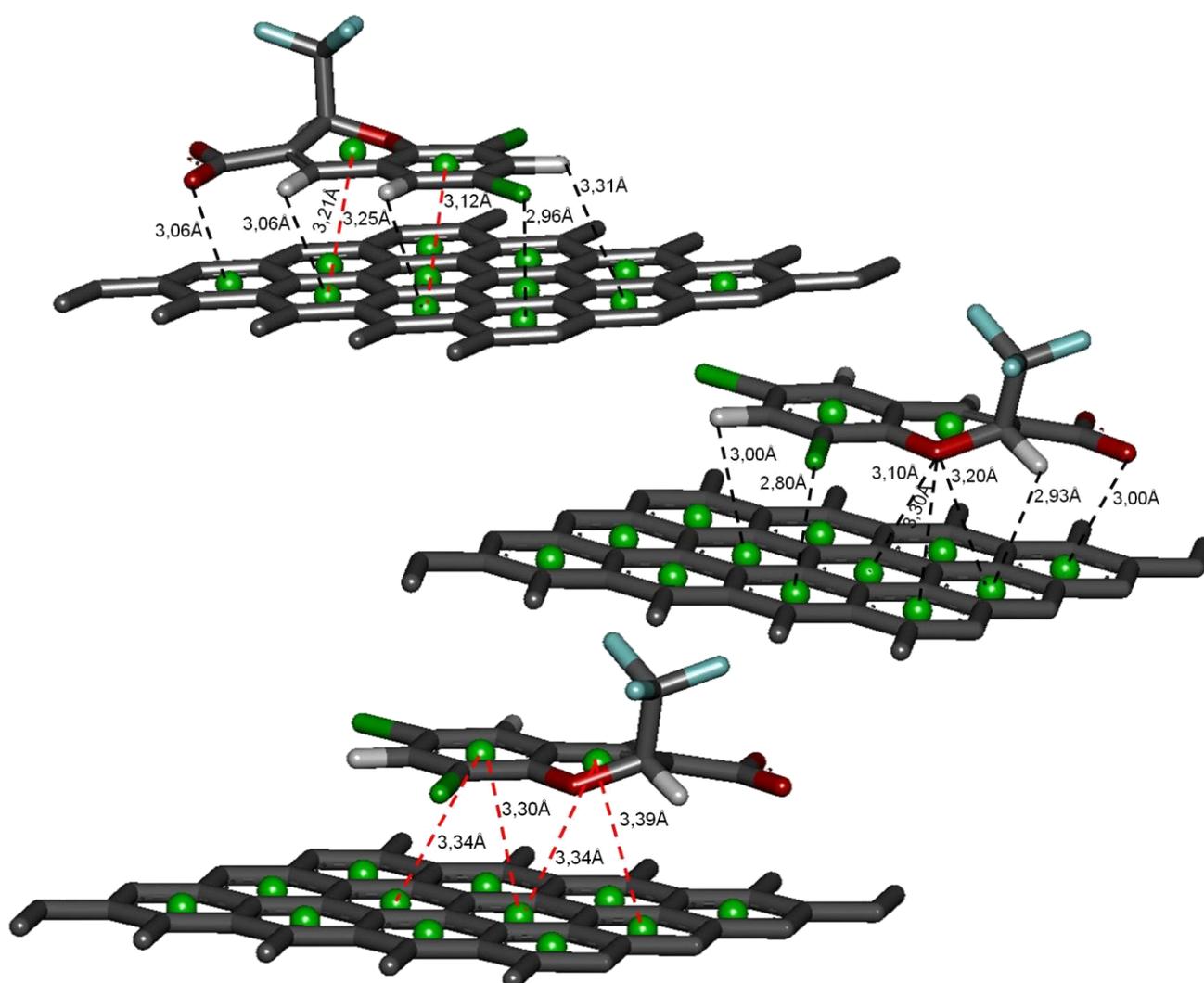


Figura 7.2.6. Principais interações entre a placa e o Nimesulide. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi... \pi$ (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.2.7 Paracetamol

Tabela 7.2.7. Interações do Paracetamol com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtT1	3,21	Ct7	H1	3,36	Ct12
CtT1	3,25	Ct2	H1	3,27	Ct7
Interações O-π			H2	2,96	Ct2
O1	2,46	Ct11	H2	3,26	Ct1
O2	3,03	Ct3	H3	3,34	Ct6
Interações N-π			H4	2,93	Ct8
N1	3,06	Ct6	H7	2,75	Ct10
			H8	2,65	Ct10
			H9	2,80	Ct4

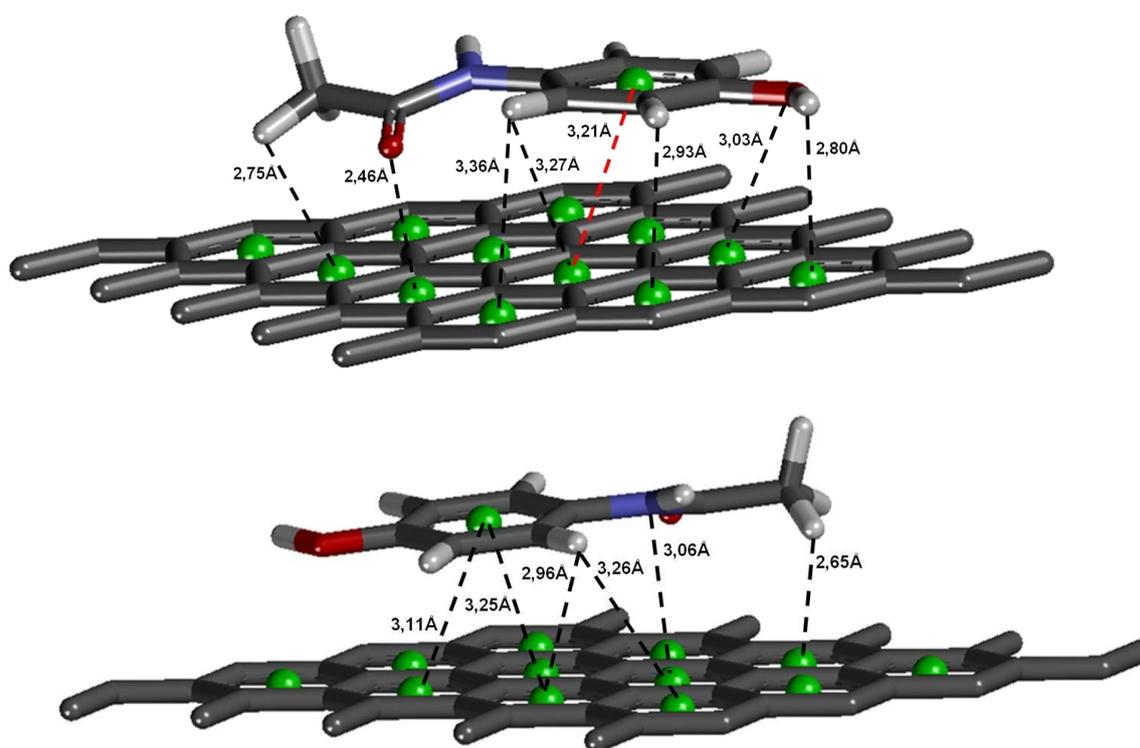


Figura 7.2.7. Principais interações entre a placa e o Paracetamol. A figura apresenta a placa sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π (linhas pontilhadas em vermelho) e as outras interações citadas na tabela (linhas pontilhadas em preto).

7.2.8 Parecoxib

Tabela 7.2.8. Interações do Parecoxib com o grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtP1	2,94	Ct9	H17	2,68	Ct12
CtP2	3,33	Ct11	H9	2,62	Ct12
CtP3	3,92	Ct2	H15	2,94	Ct6
Outras Interações			H15	2,91	Ct5
O14	2,29	H	H14	2,86	Ct5
O14	2,40	H	H10	2,62	Ct3
O37	2,25	H	H3	2,84	Ct4
N39	2,79	H	Interações S...π		
			S1	4,10	Ct3

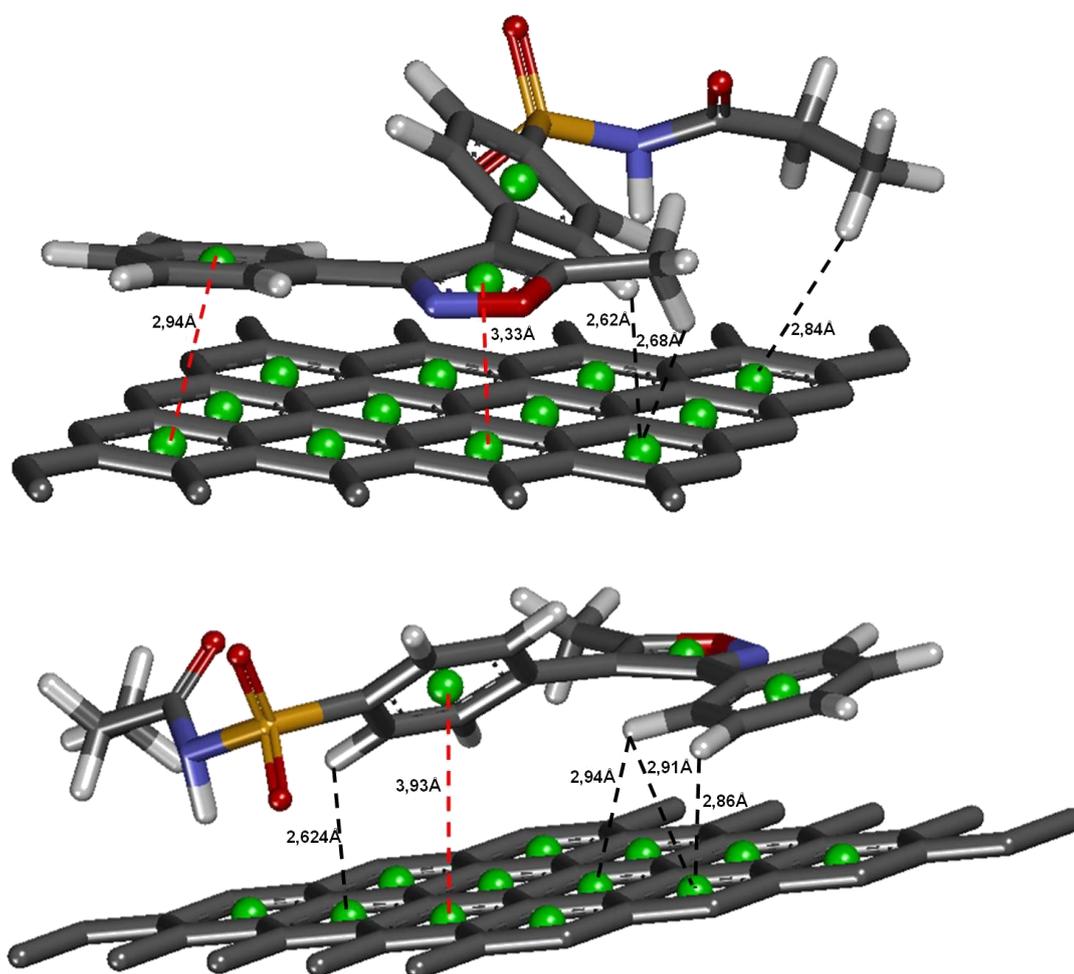


Figura 7.2.8. Principais interações entre a placa e o Parecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações π ... π em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.2.10 Valdecoxib

Tabela 7.2.10. Interações do Valdecoxib com o grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtV1	3,35	Ct3	H9	3,73	Ct4
CtV2	3,45	Ct12	H9	3,70	Ct3
CtV2	3,47	Ct7	H5	2,64	Ct2
CtV2	3,37	Ct8	H1	2,11	Ct11
CtV3	3,75	Ct6	H2	2,40	Ct10
			H14	3,19	Ct9
Interações de O...π			Interações N...π		
O1	3,30	Ct8	N1	2,94	Ct8
O1	3,38	Ct12	N2	3,23	Ct9
O3	3,26	Ct9			
O3	3,28	Ct5			

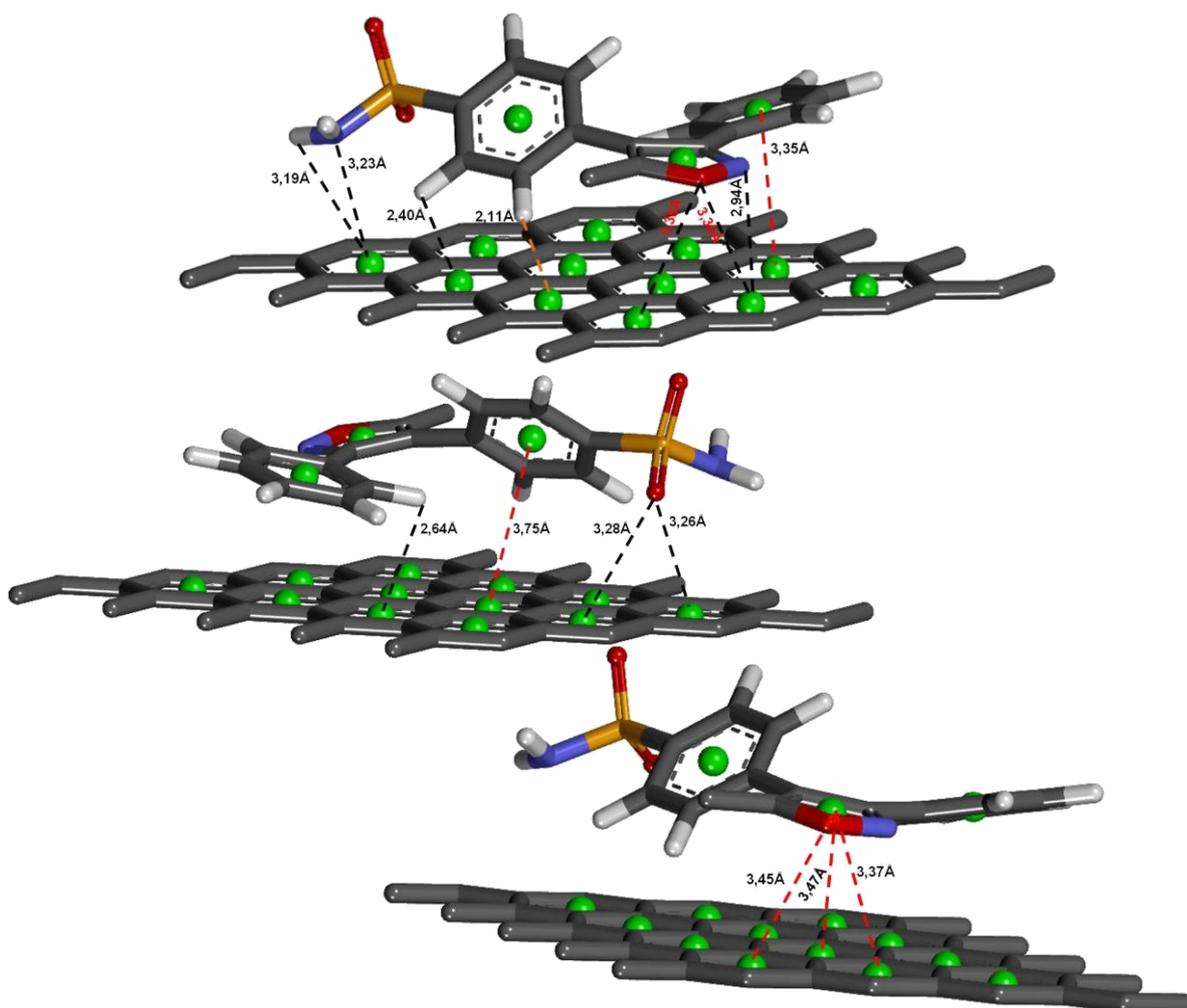


Figura 7.2.10. Principais interações entre a placa e o Valdecoxib. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.2.11 Vioxx

Tabela 7.2.11. Interações do Vioxx com o grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtV2	3,14	Ct1	H4	2,49	Ct12
CtV3	3,04	Ct11	H5	2,41	Ct7
			H10	2,72	Ct4
Interações de O...π			Interações de S...π		
O1	2,96	Ct1	S1	3,76	Ct 4
O2	2,50	Ct5			

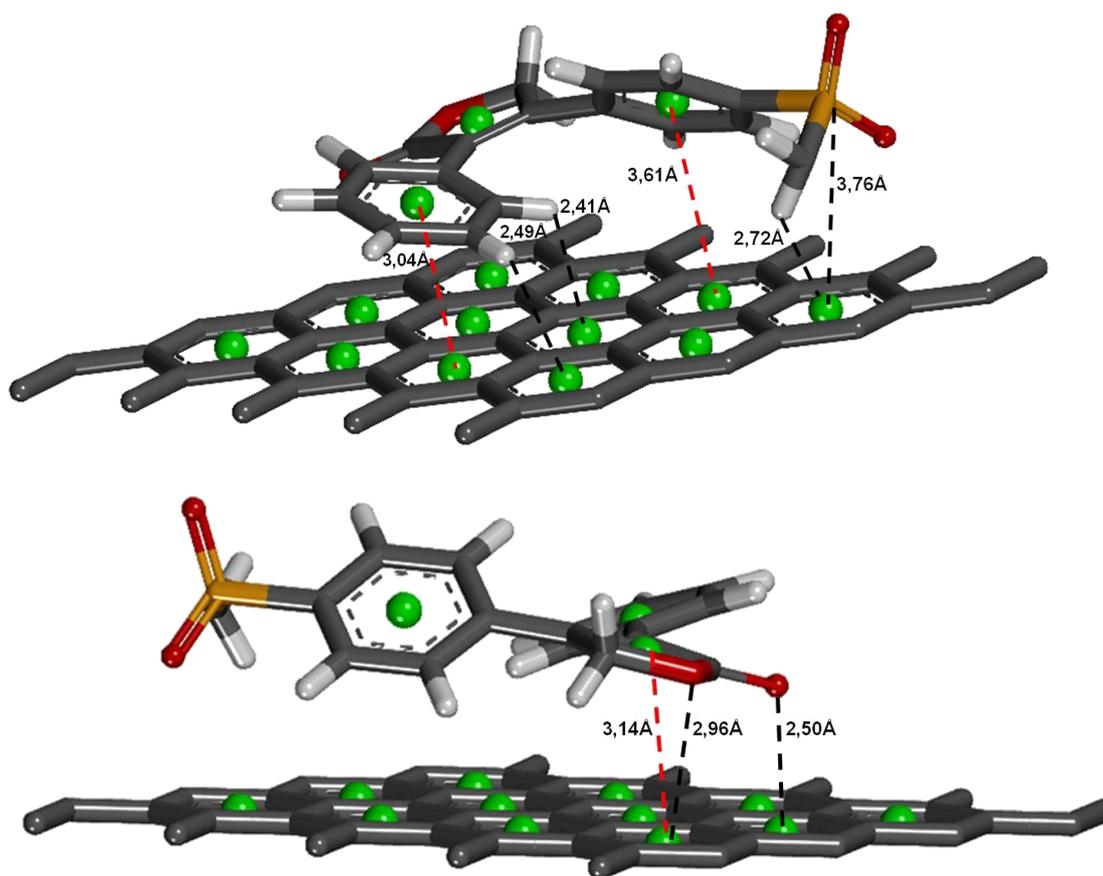


Figura 7.2.11. Principais interações entre a placa e o Vioxx. A placa está representada sem os Hidrogênios para facilitar a visualização, as interações $\pi\cdots\pi$ em linhas pontilhadas em vermelho e as outras interações em linhas pontilhadas em preto.

7.2.12 1cx2

Tabela 7.2.12. Interações do ligante da 1cx2 com o grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi... \pi$			Interações H...π		
CtCo1	3,66	Ct7	H6	2,39	CtA11
CtCo1	3,57	Ct 3	H7	2,39	CtA7
CtCo1	3,41	Ct2	H10	2,42	CtA4
CtCo2	3,59	Ct12	Ct Co2	2,92	H
Ct Co2	3,56	Ct11	Interação Br...π		
CtCo3	4,12	Ct6	Br1	4,08	CtA8
CtCo3	3,54	Ct 10	Interação S...π		
CtCo3	4,18	Ct 5	S	3,37	CtA10
Interações de O...π			Outras interações		
O2	2,95	CtA10	F1	1,99	H
			F2	3,02	H
Interações de N...π			Interações de N-H...π		
N1	3,14	Centroide A2	HN31	3,14	CtA9
			HN32	2,41	CtA9

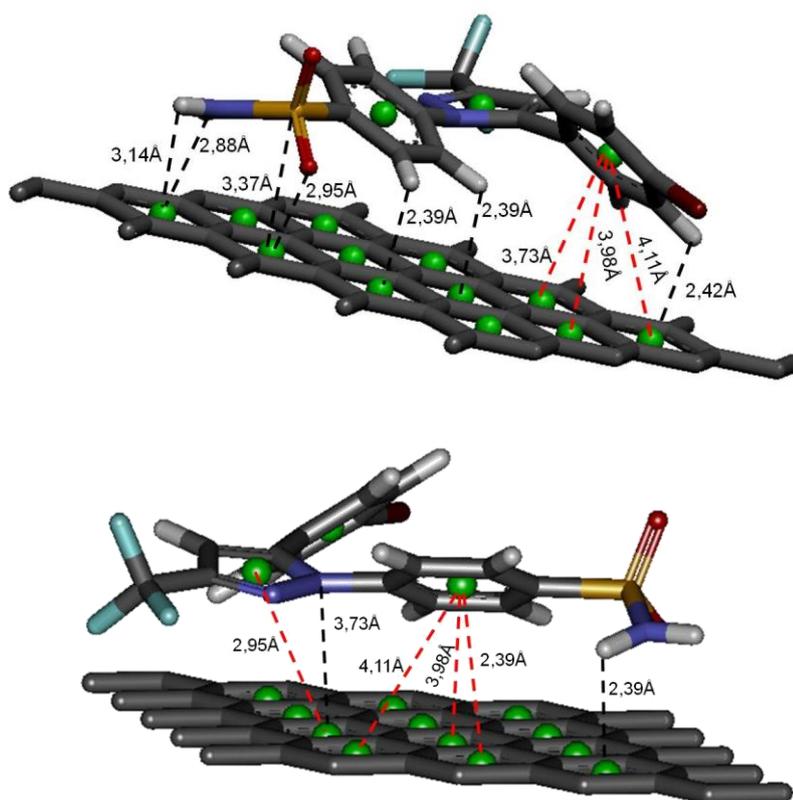


Figura 7.2.12. Principais interações da placa com o ligante da estrutura 1cx2. As interações $\pi... \pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.

7.2.13 3LN0

Tabela 7.2.13. Interações do ligante da estrutura 3LN0 com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi \dots \pi$			Interações H...π		
CtLn1	3,12	CtA11	H5	2,93	Centroide A5
CtLn1	3,30	CtA6	H3	3,06	Centroide A10
CtLn1	3,34	CtA7	H2	3,00	Centroide A7
CtLn2	3,34	CtA6	H2	3,31	Centroide A8
CtLn2	3,39	CtA5			
CtLn2	3,21	CtA10			
Interações Cl...π			Interações de O...π		
Cl1	2,96	CtA12	O12	3,06	CtA9
Cl2	2,80	CtA2	O13	3,00	CtA9
			O11	3,30	CtA1

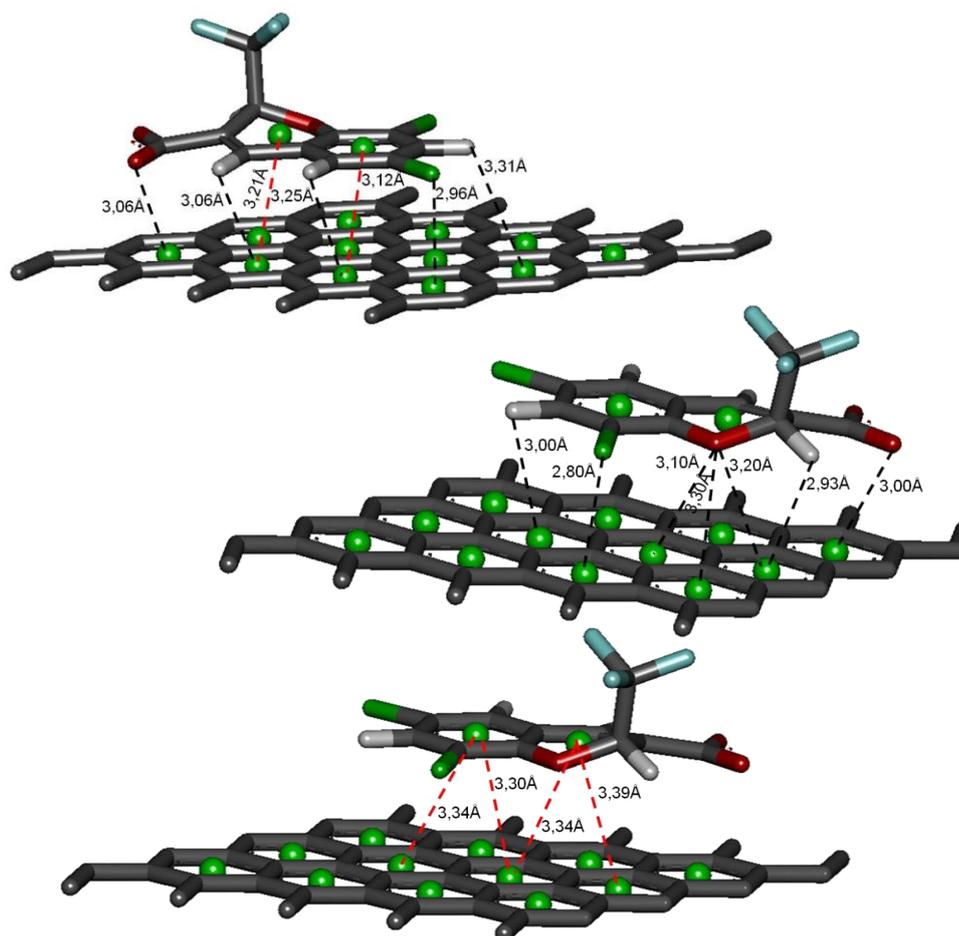


Figura 7.2.13. Principais interações com o ligante da estrutura 3LN0. As interações $\pi \dots \pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.

7.2.14 3MQE

Tabela 7.2.14. Interações do ligante da 3MQE com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtMq1	3,26	CtA6	H2	3,70	CtA2
CtMq1	3,79	CtA5	H2	3,26	CtA7
CtMq1	3,32	CtA10	H7	2,02	CtA8
CtMq2	4,00	CA12	H9	2,63	CtA4
CtMq2	3,45	CtA7	H5	3,26	CtA3
CtMq2	3,90	CtA6	H5	3,40	CtA4
CtMq2	3,63	CtA11	H4	2,08	CtA3
			H13	2,62	CtA5
Interações O...π			Interações Cl...π		
O3	2,53	CtA9	Cl1	4,34	CtA8
O1	2,96	CtA6	Cl1	3,90	CtA12

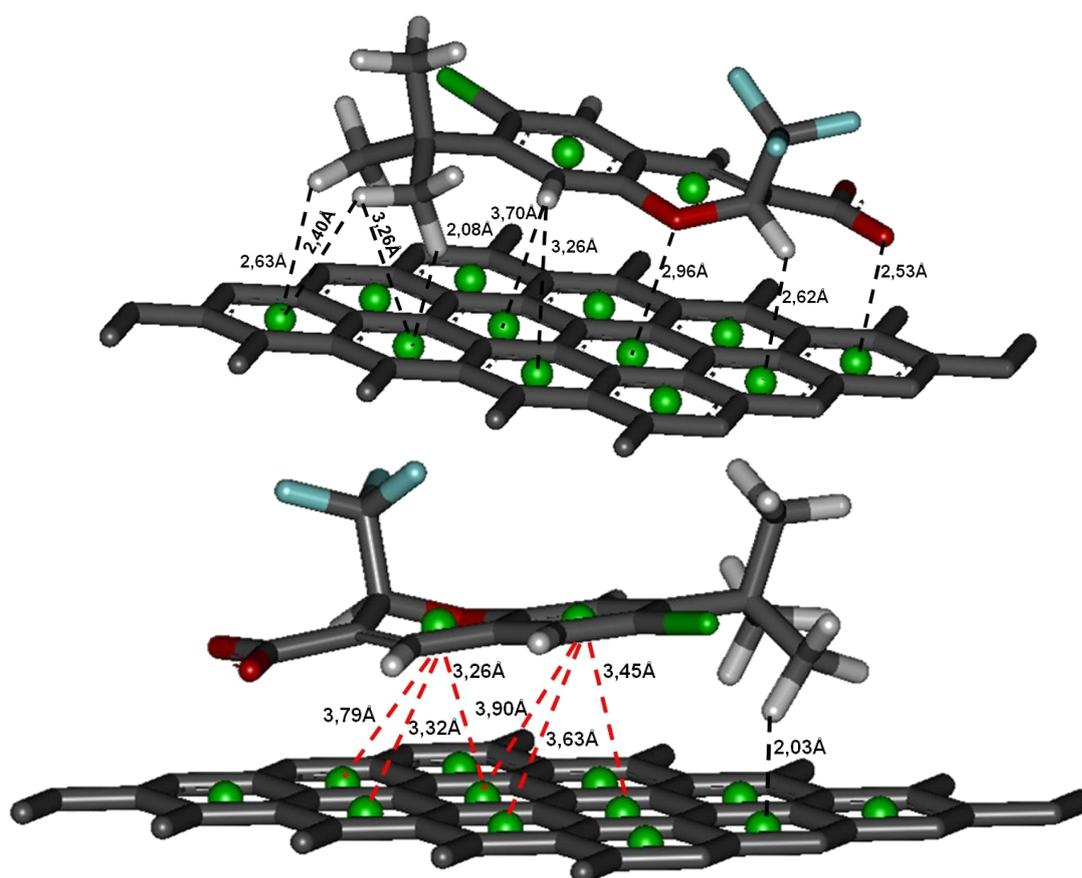


Figura 7.2.14. Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3MQE. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.

7.2.15 3NTB

Tabela 7.2.15. Interações do ligante da estrutura 3NTB com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtNt1	3,22	CtA8	H11	2,91	CtA3
CtNt1	3,29	CtA3	H7	3,12	CtA8
CtNt1	3,17	CtA7	H9	3,04	CtA12
CtNt2	3,18	CtA7	H10	2,87	CtA2
CtNt2	3,39	CtA2	H12	3,06	CtA11
CtNt2	3,19	CtA6	H8	2,97	CtA1
Interação O...π			H5	2,46	CtA5
OAC	2,25	Ct5	H4	3,64	CtA9
Interação S...π			H13	2,11	CtA10
S	2,79	CtA4			

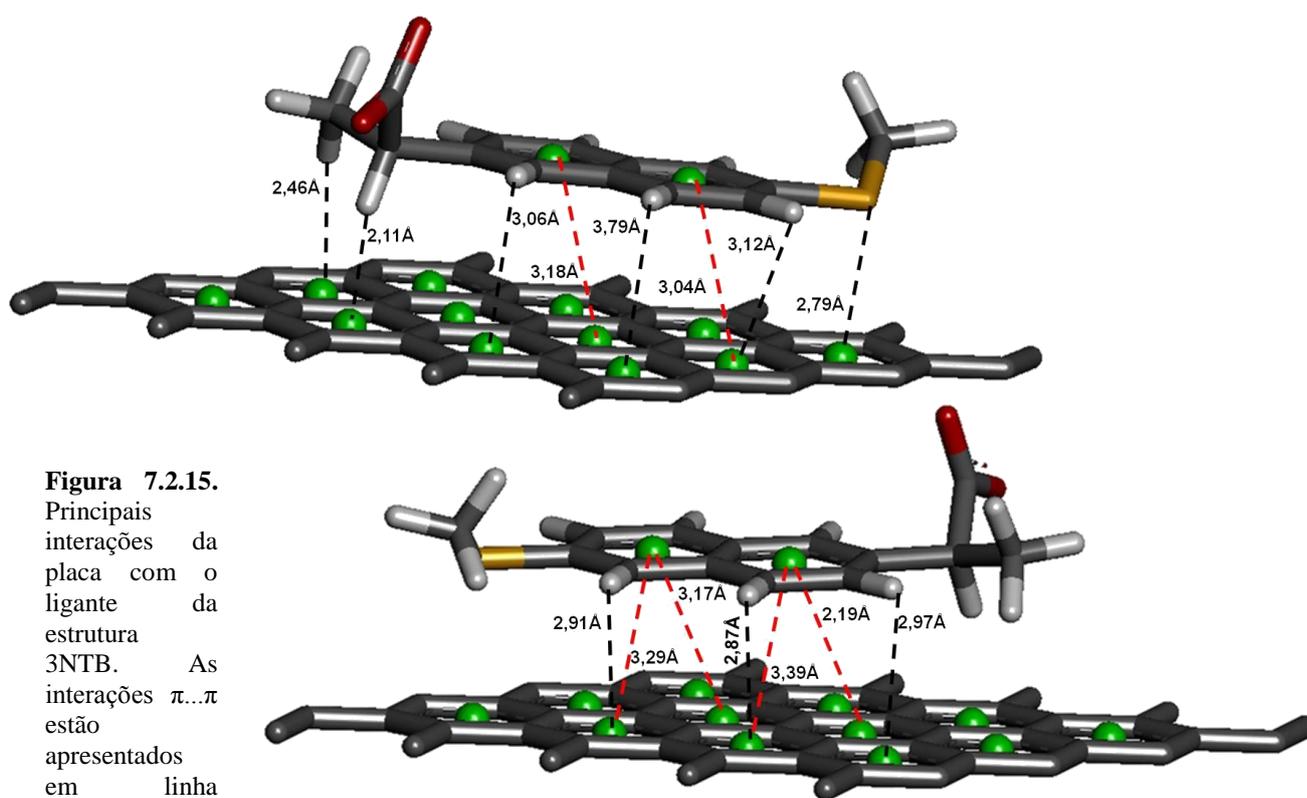


Figura 7.2.15.

Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3NTB. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.

7.2.16 3PGH

Tabela 7.2.16. Interações do ligante da estrutura 3PGH com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações $\pi\cdots\pi$			Interações H...π		
CtPg1	3,25	CtA3	H1	2,64	Centroide A1
CtPg1	3,64	CtA4	H2	2,49	Centroide A8
CtPg2	3,44	CtA6	H8	2,93	Centroide A1
CtPg2	3,72	CtA11	H9	2,19	Centroide A10
CtPg2	4,45	Ct A12	H11	3,88	Centroide A5
CtPg2	3,42	CtA7			
Outras interações			Interação F...π		
O1	2,72	H	F	2,34	Centroide A2
O1	2,24	H			

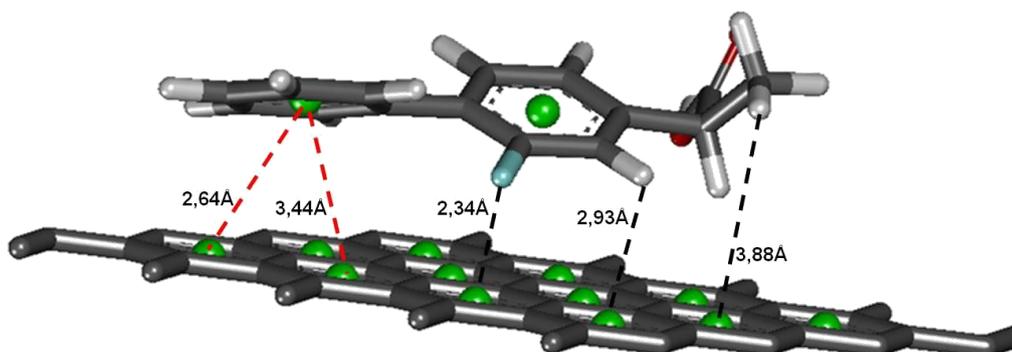


Figura 7.2.16. Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3PGH. As interações $\pi\cdots\pi$ estão apresentadas em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta.

7.2.17 3MQ0

Tabela 7.2.17. Interações do ligante da estrutura 3MQ0 com a placa de grafeno

Átomo/ligante	Distância (Å)	Átomo/Placa	Átomo/ligante	Distância (Å)	Placa/ligante
Interações π...π			Interações H...π		
CtQm1	3,35	CtA10	H13	2,60	CtA4
CtQm1	3,26	CtA11	H18	2,46	CtA8
CtQm1	3,14	CtA6	H15	3,71	CtA8
Interação S...π			H11	3,75	CtA4
S1	4,27	CtA2	H9	2,04	CtA9
S1	4,46	CtA1	H1	2,24	CtA1
Interação N...π			H2	2,86	CtA11
N1	3,18	CtA2	H3	3,79	CtA9
N1	3,06	CtA1	H5	3,19	CtA5
Outras Interações			H2	2,94	CtA12
O3	2,79	H			
O4	2,78	H			
O4	2,54	H			

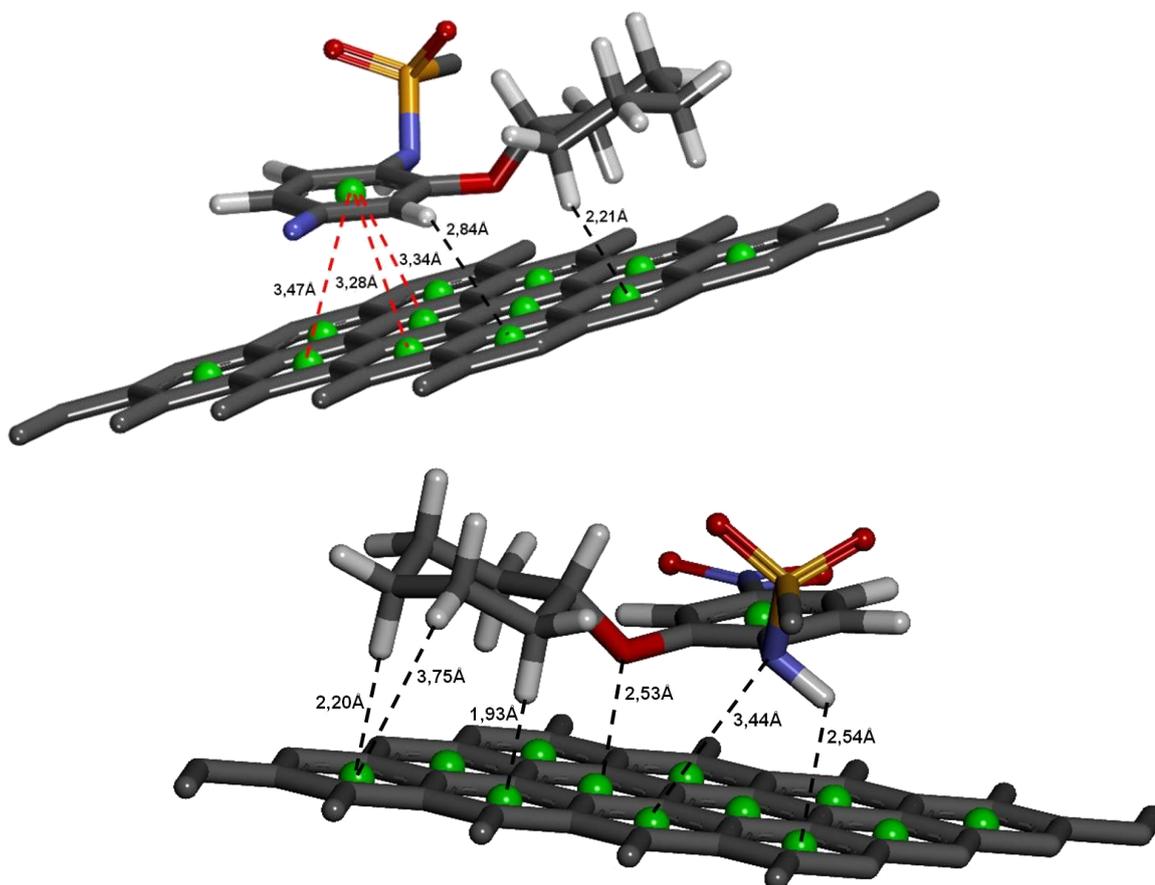


Figura 7.2.17. Principais interações da placa com o ligante da estrutura 3MQ0. As interações π ... π estão apresentados em linha pontilhada vermelha, e as outras interações descritas, em linha pontilhada preta