

## ESTUDO COMPUTACIONAL DE NANOPARTÍCULAS DE QUITINA APLICADA AO CARREAMENTO DE FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

Victor G. B. T. Silva<sup>1</sup>, Augusto C. A. Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Departamento de Química Licenciatura, Centro de Ciências Exatas e Naturais/São Luís, MA, Brasil, CEP: 65055-310*

*vg26032004@gmail.com*

**Palavras-Chave:** Quitina, Carreamento de fármacos, L-lisina

### Introdução

A Doença de Chagas, descoberta pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909, é uma enfermidade parasitária crônica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. A transmissão ocorre principalmente por insetos vetores conhecidos como barbeiros, encontrados principalmente em áreas rurais da América Latina. Contudo, a doença também pode ser transmitida por outras vias, como via oral, transfusão sanguínea, transmissão vertical durante a gestação e transplante de órgãos. Apesar do conhecimento adquirido ao longo do tempo, a prevalência da doença e os desafios relacionados ao seu tratamento e prevenção continuam sendo um problema sério para a saúde pública, especialmente nas regiões mais pobres da América Latina (CORREIA *et al.*, 2021).

A Doença de Chagas é frequentemente classificada como uma doença negligenciada, pois afeta principalmente populações vulneráveis que recebem pouca atenção das políticas públicas, dos sistemas de saúde e dos financiamentos internacionais. A Organização Mundial da Saúde OMS (2021), estima que entre 6 e 7 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas, com a maioria dos casos concentrados na América Latina. Grande parte dos indivíduos infectados desconhece a doença devido ao longo período assintomático, o que dificulta o diagnóstico precoce e contribui para a progressão da infecção para formas crônicas debilitantes, com complicações cardíacas e gastrointestinais severas (LAPORTA *et al.*, 2024) .

A negligência relacionada à doença se manifesta em diversos aspectos. Entre eles, destacam-se a escassez de campanhas eficazes de controle do vetor, a falta de investimentos suficientes em pesquisa para o desenvolvimento de novos tratamentos e a limitada disponibilidade de medicamentos acessíveis e eficazes (COSTA *et al.*, 2021). Os tratamentos atuais, benznidazol e nifurtimox, apresentam eficácia comprovada principalmente nas fases iniciais da doença, quando o parasita circula na corrente sanguínea (BELMINO *et al.*, 2024). No entanto, têm eficácia reduzida nas fases crônicas e causam efeitos colaterais indesejáveis, como neuropatias e problemas gastrointestinais, o que dificulta a adesão ao tratamento e o controle da doença (DA SILVA *et al.*, 2021) .

Além da ausência de uma vacina eficaz, que deixaria a população protegida, a situação é agravada pela migração e movimentos populacionais, que têm expandido a presença do *Trypanosoma cruzi* para além das áreas endêmicas tradicionais. Casos têm sido relatados nos Estados Unidos, em países da Europa, como Espanha e França, onde a transmissão ocorre principalmente por via transfusional, devido à ausência do vetor. Nessas regiões, a falta de um sistema eficiente de triagem para detectar o parasita em doadores de sangue representa um risco adicional. Diante deste cenário, torna-se urgente a busca por novos tratamentos mais eficazes e menos tóxicos que possam atuar em todas as fases da doença. A cruzaína, uma enzima

proteolítica secretada pelo *Trypanosoma cruzi*, tem despertado grande interesse científico. Essa enzima desempenha papel fundamental na patogênese da doença, facilitando a invasão e disseminação do parasita nos tecidos do hospedeiro. Pesquisas indicam que a inibição da cruzaína pode reduzir significativamente a carga parasitária e evitar os danos aos órgãos afetados, como o coração e o sistema gastrointestinal (SILVA; SOARES; BARROS, 2025).

O desenvolvimento de inibidores específicos da cruzaína representa uma abordagem promissora para a criação de terapias inovadoras. Esses inibidores têm o potencial de superar as limitações dos medicamentos atuais, proporcionando tratamentos mais eficazes, com menor toxicidade e aplicáveis a todas as fases da doença. Dessa forma, a cruzaína surge como alvo central para o desenvolvimento de fármacos que possam melhorar o prognóstico dos pacientes e a qualidade de vida das populações afetadas (GOMES *et al*, 2025).

Este trabalho justifica-se pela necessidade urgente de avançar no desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e seguros contra a Doença de Chagas, explorando a cruzaína como um alvo terapêutico estratégico. Assim, o objetivo principal é desenvolver e avaliar um fármaco inibidor específico da cruzaína, visando maior eficácia, menor toxicidade e aplicabilidade da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*.

## Material e Métodos

O foco da modelagem foram dipeptídeos desenvolvidos a partir da L-lisina como unidade central da molécula, com a incorporação, em seus terminais, de diferentes combinações entre os compostos NFOH, Primaquina e Nitrofural. Essa escolha permitiu a geração de diversas possibilidades estruturais, ampliando o espectro de análise para identificar moléculas com propriedades promissoras para atuação farmacológica. Cada composto criado passou por um rigoroso processo de otimização geométrica, em nível DFTB (*Density Functional Tight-Binding*) usando o Hamiltoniano GFN2-xTB (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019), conforme implementado no software e metodologia xTB (*extending Tight-Binding*) (GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017). A mesma metodologia fora empregada para a otimização do heptâmero de quitina, gerada a partir do banco de dados de estruturas químicas PubChem, utilizando mesmo Hamiltoniano e nível de teoria.

Após a otimização das moléculas de chitina e dos fármacos, utilizamos o software themis, a *home made* software, empregado para a construção de configurações iniciais entre o fármaco e a superfície de quitina. Neste software, por meio de uma varredura de espaço de fase e por meio da estimativa direta da função partição usando a função de lennard-Jones extraídas dos potenciais não ligantes do campo de força OPLS-AA (KONY *et al*, 2002), por meio de operações como rotações, precessões e translações ao redor da superfície de quitina, a determinação da configuração inicial é realizada. Uma etapa de pós otimização em nível DFTB, empregando os mesmo Hamiltoniano e nível de teoria realizados previamente para as moléculas isoladas, de tal forma a corrigir efeitos quânticos relacionados à estabilização estrutural estabelecida entre os adutos e o fármacos.

Para compreender em nível quântico, a termodinâmica do processo de interação, utilizamos a energia de adsorção ( $E_{ads}$ ) entre a quitina e os fármacos, bem como a energia-livre de Gibbs ( $\Delta G$ ) associada a esse processo, descrita pelas equações a seguir:

$$E_{ads} = E_{aduto} - (E_{quitina} + E_{fármacos})$$

$$\Delta G = G_{aduto} - (G_{quitina} + G_{fármacos})$$

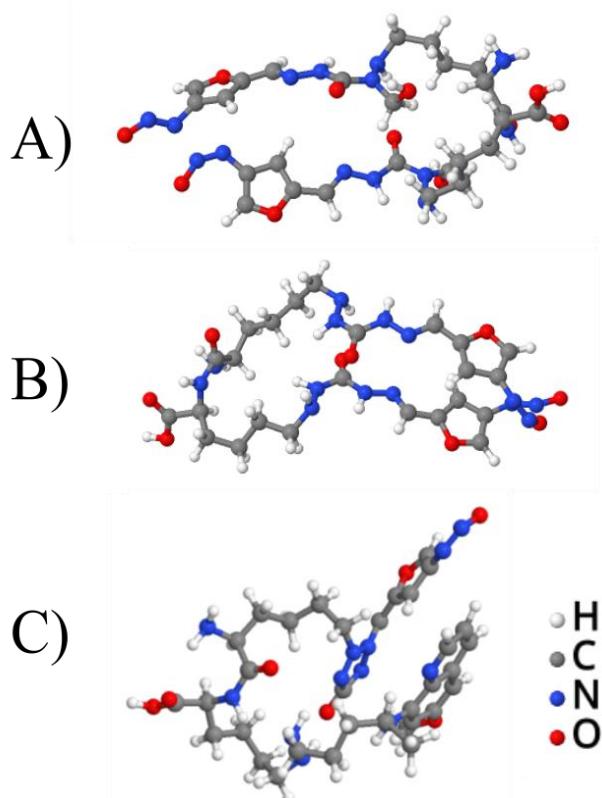
Onde nas equações anteriores,  $E_{\text{aduto}}$ : energia do aduto;  $E_{\text{quitina}}$ : energia da quitina isolada;  $E_{\text{fármacos}}$ : energia do fármaco isolado;  $G_{\text{aduto}}$ : energia-livre de Gibbs do aduto;  $G_{\text{quitina}}$ : energia-livre de Gibbs da quitina isolada;  $G_{\text{fármacos}}$ : energia-livre de Gibbs da fármaco isolada.

Realizamos, ainda adicionalmente um estudo para a identificação da natureza das forças intermoleculares existentes em cada aduto que o mantém estável no meio aquoso, por meio da análise de interações não covalentes, usando a função RDG (Gradiente de densidade eletrônica reduzido).

## Resultados e Discussão

A otimização conformacional evidenciou a presença de geometrias estáveis com a presença de enovelamento entre as dímeros, conforme pode-se verificar na figura 1, sugerindo conformações favoráveis para interações moleculares e as simulações de dinâmica molecular confirmaram a estabilidade estrutural das moléculas em diferentes condições simuladas, com variações de RMSD e RMSF compatíveis com compostos estruturalmente robustos, o que está em consonância com a literatura que destaca a importância da manutenção conformacional como requisito para ligantes bioativos (SOUZA et al., 2023; MARTINS et al., 2021).

Figura 1: Estruturas otimizadas em nível DFTB dos fármacos empregados na simulação. Em A) NFOH+NFOH, B) Nitrofural + nitrofural, C) Primaquina + Primaquina.

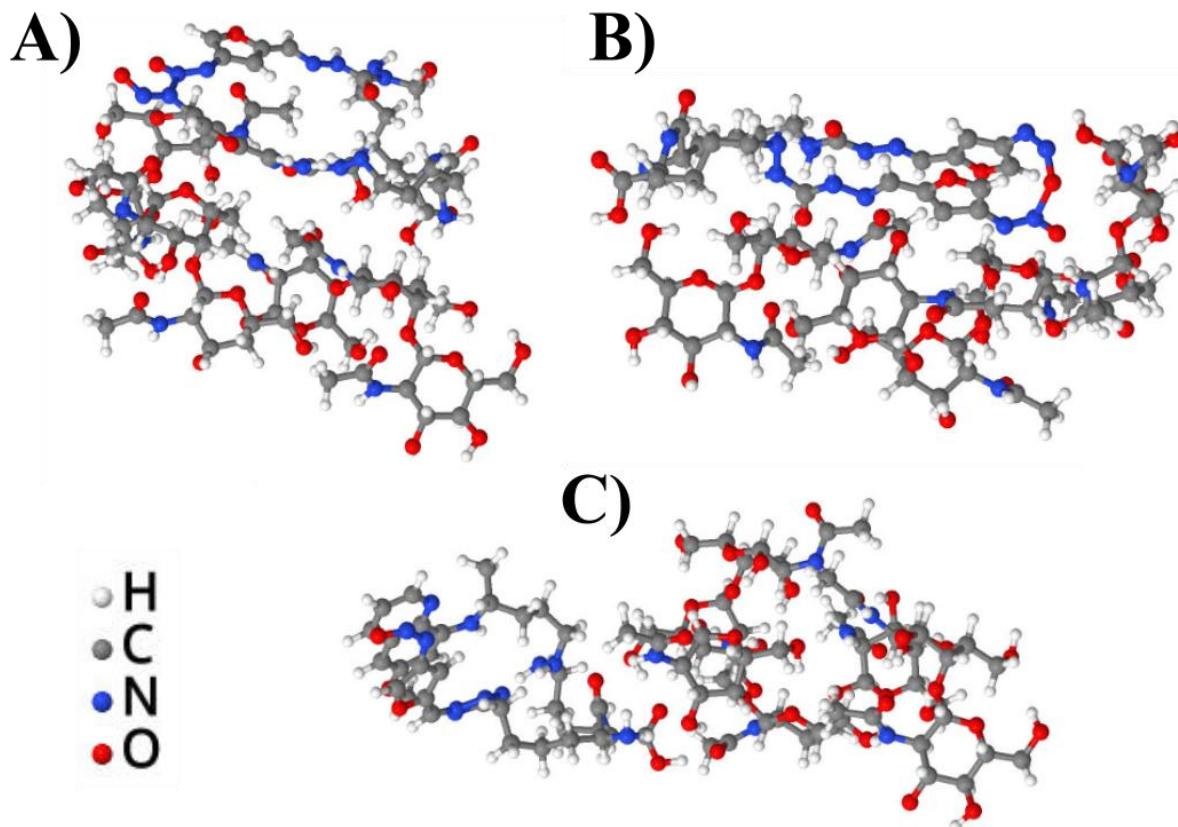


Fonte: Autoria própria

Ao interagirmos as estruturas dos fármacos com a estrutura de quitina, usando o varredura do espaço de fase das interações e com etapa de pós otimização, observa-se que os fármacos tendem a interagir pelo heptâmero de quitina através dos grupos funcionais nitrogenados do fármacos, conforme podemos verificar na figura 2 e considerando a distância

com que os fármacos se encontram em relação à quitina, a interação dá-se principalmente por meio de atuação de forças intermoleculares.

Figura 2: Estruturas otimizadas em nível DFTB das interações associadas às interações entre a quitina e os fármacos empregados simulação. Na figura, em A) Intereração entre a quitina e NFOH+NFOH, B) Intereração entre a quitina e Nitrofural + nitrofural, C) Intereração entre a quitina e Primaquina + Primaquina.



Fonte: Autoria Própria

Para uma melhor compreensão das interações formadas entre a quitina e os fármacos, determinou-se as propriedades eletrônicas e termodinâmicas dos adutos formados por essa interação. Neste contexto, observamos que os adutos formados entre a quitina, observa-se que todas as moléculas formam adutos altamente estáveis, a exceção do aduto formado entre o nitrofural e primaquina, uma vez que os valores de gap HOMO-LUMO para esses adutos são todos maiores que 27 kJ/mol, o que significa que são estruturas altamente estáveis e pouco reativas, enquanto que com o aduto formado com o fármaco constituído por moléculas de nitrofural e primaquina, apresenta um gap menor que 27, o que é um indicativo que a estrutura podem degradar ou interagir com outro material, conforme pode-se verificar na tabela 1.

Uma tendência similar pode ser encontrada quando se analisa os parâmetros termodinâmicos de energia de adsorção e energia livre de Gibbs (Ver tabela 1) que podemos observar que conforme o gap do aduto abaixa, o processo de interação se torna mais intenso e do ponto de vista termodinâmico, podemos inferir que os três fármacos possuem potencial para serem carreados com a quitina, uma vez que as funções de adsorção empregadas (energia de adsorção e livre de Gibbs) para estudar o processo de adsorção para todos, são negativas, o que implica que o processo é espontâneo, sendo que do ponto de vista termodinâmica os adutos formados pela nitrofural são mais termodinamicamente estáveis.

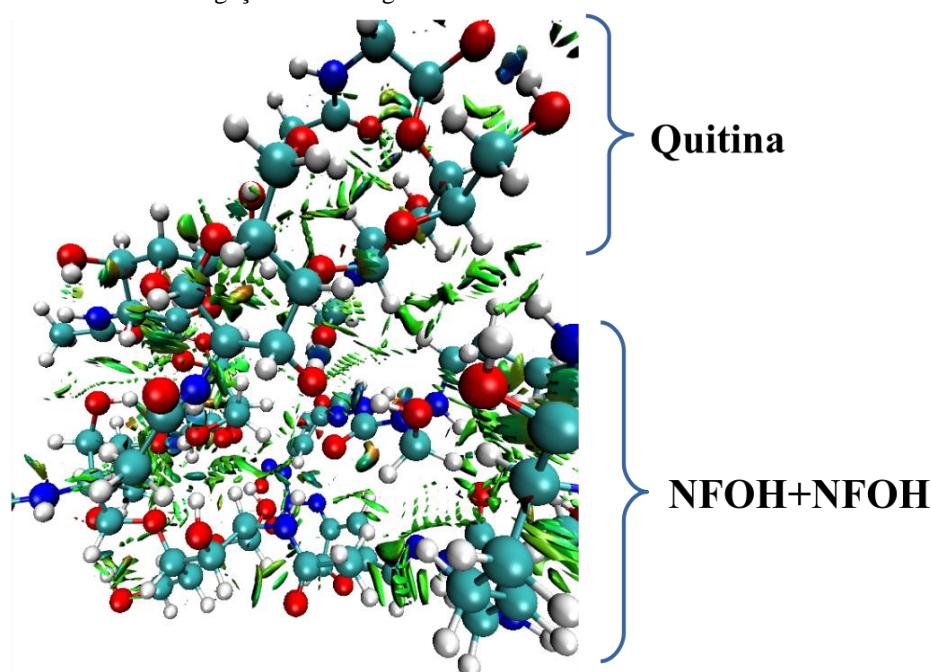
Tabela 1. Propriedades eletrônicas e termodinâmicas dos adutos formados entre a quitina e os fármacos baseados nas moléculas de NFOH, Nitrofural e Primaquina.

<b>Adutos</b>	<b>Gap HOMO-LUMO (kJ/mol)</b>	<b>Energia de Adsorção (kJ/mol)</b>	<b>Energia livre de Gibbs de Adsorção (kJ/mol)</b>
NFOH+NFOH	50,515	-105,499	-10,932
Nitrofural+nitrofural	44,900	-126,083	-42,636
Nitrofural+Primaquina	1,474	-134,514	-46,065

Fonte: Autoria Própria

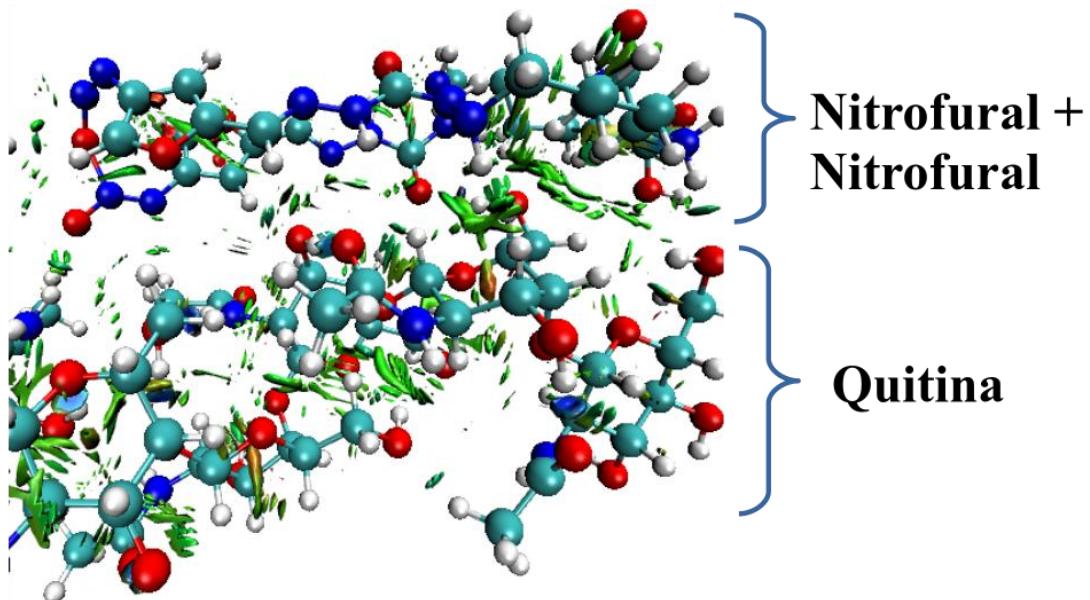
Dadas a distância entre a quitina e as moléculas do fármaco ao qual fora empregue no estudo, recorreu-se a análise de interações não covalentes (NCI), como forma de identificar o perfil das interações intermoleculares existentes no aduto entre a quitina e os fármacos. Neste quesito, conforme podemos verificar nas figuras 3 a 5, observamos a presença essencialmente de interações fracas de van der Walls e poucas ligações de hidrogênio, sendo que as que existem são devido às interações entre grupos oxigenados pertencentes à hidroxila da quitina e carbonila existentes nas moléculas dos fármacos.

Figura 3. RDG-plot das interações de caráter não covalentes existentes no aduto formado entre a quitina e o fármaco formado entre a lisina+NFOH+NFOH. Na imagem, as regiões em verde correspondem a interações fracas de van der waals e as em azul ligações de hidrogênio.



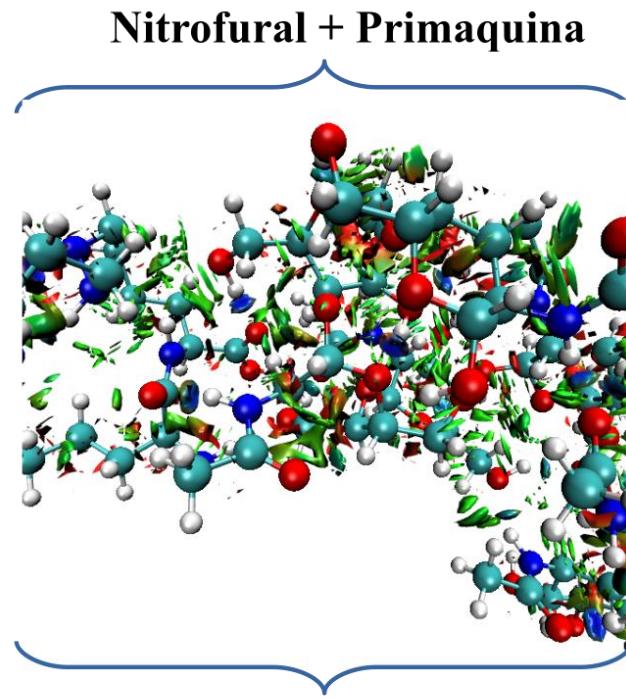
Fonte: Autoria Própria

Figura 4. RDG-plot das interações de caráter não covalentes existentes no aduto formado entre a quitina e o fármaco formado entre a lisina+Nitrofural+Nitrofural. Na imagem, as regiões em verde correspondem a interações fracas de van der waals e as em azul ligações de hidrogênio.



Fonte: Autoria Própria

Figura 5. RDG-plot das interações de caráter não covalentes existentes no aduto formado entre a quitina e o fármaco formado entre a lisina+Nitrofural+Primaquina. Na imagem, as regiões em verde correspondem a interações fracas de van der waals e as em azul ligações de hidrogênio.



Fonte: Autoria Própria

## Conclusões

A Doença de Chagas, mesmo após mais de um século de sua descoberta, continua representando um desafio persistente à saúde pública, sobretudo por sua classificação como doença negligenciada e por afetar majoritariamente populações vulneráveis. A falta de investimentos consistentes em pesquisa e inovação terapêutica se reflete na limitada eficácia dos fármacos disponíveis, como o benznidazol e o nifurtimox, que atuam com maior sucesso apenas nas fases iniciais e apresentam efeitos adversos que comprometem a adesão ao tratamento. Nesse contexto, a busca por alternativas inovadoras torna-se urgente, especialmente por aquelas capazes de abranger as fases crônicas e reduzir a toxicidade associada aos medicamentos atuais.

Neste contexto a quitina é uma nanomaterial que pode ser utilizado para o carreamento de fármacos que apresentam potencial terapêutico para a doença de Chagas, uma vez que a interação em todos os fármacos produzem adutos estáveis do ponto de vista eletrônico e termodinâmico, entre eles, podemos citar que os mais promissor é a aduto formado pela fármaco constituído pela Primaquina, L-lisina e Nitrofurano, uma vez que apresenta menor energia-livre de Gibbs, apresentando, no entanto, a única problemático de apresentar baixo gap HOMO-LUMO, implicando que este mesmo possa vir a interagir com outros alvos sem ser o de interesse biológico.

## Agradecimentos

Agradeço à UEMA, ao Lab. Planck-Boltzman pela estrutura, ao Lab. de Simulação Computacional da Eng. da Computação pelo apoio inicial, e ao Prof. Dr. Augusto pela instrução e oportunidade.

## Referências

BARRETT, M. P. et al. A Doença de Chagas: Novas Estratégias para Descoberta e Desenvolvimento de Medicamentos. **Química Medicinal**, 2017.

BANNWARTH, Christoph; EHLERT, Sebastian; GRIMME, Stefan. GFN2-xTB—An accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions. **Journal of chemical theory and computation**, v. 15, n. 3, p. 1652-1671, 2019.

BELMINO, Alanna Carla da Costa et al. Causalidade e Gravidade das Reações Adversas e Alterações Laboratoriais ao Tratamento com Benznidazol em Pacientes com Doença de Chagas Crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 121, n. 8, p. e20230787, 2024.

CORREIA, Jennifer Rodrigues et al. Doença de Chagas: aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6502-e6502, 2021.

COSTA, R. S.; MELO, E. J. A.; BARBOSA, H. C. Targeting dihydroorotate dehydrogenase in *Trypanosoma cruzi*: insights from docking and molecular dynamics simulations. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 743–751, 2021.

DA SILVA, Alison Pontes et al. Doenças negligenciadas e indústria farmacêutica: o caso da Doença de Chagas. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e21110212419-e21110212419, 2021.

FERREIRA, A. C.; LOPES, T. S.; ANDRADE, C. A. Marine natural products as inhibitors of TcBDF2 bromodomain: an in-silico approach. **Marine Drugs**, v. 22, n. 1, p. 45-59, 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Doença de Chagas no Brasil: Situação Atual e Desafios para o Controle. **Fiocruz**, 2018.

GOMES, Maria Eduarda Ferreira et al. DOENÇA DE CHAGAS: DA DESCOBERTA AOS AVANÇOS NO TRATAMENTO. **Revista Piauiense de Enfermagem**, v. 1, n. 2, 2025.

GRIMME, Stefan; BANNWARTH, Christoph; SHUSHKOV, Philip. A robust and accurate tight-binding quantum chemical method for structures, vibrational frequencies, and noncovalent interactions of large molecular systems parametrized for all spd-block elements ( $Z=1-86$ ). **Journal of chemical theory and computation**, v. 13, n. 5, p. 1989-2009, 2017.

KONY, D. et al. An improved OPLS-AA force field for carbohydrates. **Journal of computational chemistry**, v. 23, n. 15, p. 1416-1429, 2002.

LAPORTA, Gabriel Zorello et al. Estimativa de prevalência de doença de Chagas crônica nos municípios brasileiros. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 48, p. e28, 2024.

MARTINS, F. O.; PEREIRA, D. S.; ALMEIDA, T. G. Molecular dynamics simulations in the search for new Chagas disease therapies. **Computational Biology and Chemistry**, v. 95, p. 107-116, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Doença de Chagas (Tripanossomíase Americana). **Organização Mundial da Saúde**, 2021.

SILVA, Aline; SOARES, Luan; DA SILVA BARROS, Michelle. TOXINAS OFÍDICAS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2025.

SOUZA, J. A.; LIMA, R. P.; OLIVEIRA, M. C. Conformational stability and molecular interactions of potential anti-*Trypanosoma cruzi* compounds. **Journal of Molecular Modeling**, v. 29, n. 5, p. 1-12, 2023.