TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
24 A 26 DE OUTUBRO 2023
OCTOBER 24th to 26th, 2023
ISSN: 2316-9745
CIÊNCIA E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL
SCIENCE AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT
UFN Universidade Franciscana Franciscan University
https://doi.org/10.48195/sepe2023.27457

ESTUDO DO ÓXIDO DE GRAFENO ASSOCIADO A COMPOSTOS DE PLATINA PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: UMA ABORDAGEM COMPUTACIONAL

Luiza Savio Santos[1]; Mariana Zancan Tonel[2]; Mirkos Ortiz Martins[3]; Cláudia Lange dos Santos[4].

RESUMO

A simulação computacional do uso de óxido de grafeno associado à carboplatina e cisplatina para o tratamento do câncer de colo de útero é um estudo promissor na busca por terapias mais eficazes. O óxido de grafeno é um nanomaterial que possui propriedades físicas e químicas que o tornam adequado para aplicações biomédicas. As simulações sugerem que a associação desses compostos pode melhorar a eficácia do tratamento. O óxido de grafeno pode atuar como um veículo de entrega direcionada para carboplatina e cisplatina, permitindo uma liberação controlada dos agentes quimioterápicos, podendo reduzir os efeitos colaterais em tecidos saudáveis e aumentar a concentração do quimioterápico no tumor. Essa simulação fornece um *insight* valioso, mas ressaltamos que a eficácia e segurança do tratamento precisa ser confirmada por estudos clínicos. No entanto, esta abordagem é considerada promissora, com potencial de inovação no campo do tratamento do câncer de colo de útero, oferecendo esperança para melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: Quimioterapia; Diagnóstico; Tratamento; Nanomateriais.

ABSTRACT

The computational simulation of using graphene oxide in combination with carboplatin and cisplatin for cervical cancer treatment is a promising study in the quest for more effective therapies. Graphene oxide is a nanoscale material with physical and chemical properties suitable for biomedical applications. Simulations suggest that combining these compounds may enhance treatment effectiveness. Graphene oxide can serve as a targeted delivery vehicle for carboplatin and cisplatin, enabling controlled release of chemotherapy agents and reducing side effects in healthy tissues and increasing the concentration of chemotherapy in the cancer cells. This simulation provides valuable insights, but it's important to emphasize that treatment effectiveness and safety need confirmation through clinical studies. Nevertheless, this approach is considered promising and represents a potential innovation in the field of cervical cancer treatment, offering hope for improving patients' quality of life.

[1] Autor/Apresentador - Universidade Franciscana, luiza.savio@ufn.edu.br.
[2] Colaborador (a)- Universidade Franciscana
[3] Coorientador -Universidade Franciscana
[4] Orientador (a) - Universidade Franciscana, claudialange@ufn.edu.br.

Keywords: Chemotherapy; Diagnosis; Treatment; Nanomaterials.

Eixo Temático: Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Sustentável

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, atualmente mais de 17 mil mulheres receberam o diagnóstico de câncer de colo de útero, tornando-se uma preocupação de saúde pública (INCA,2023). Constitui-se como uma das principais causas de mortalidade entre as mulheres com menos de 60 anos devido a fatores como diagnóstico tardio da doença e tratamentos agressivos como a radioterapia, quimioterapia e cirurgia oncológica (ADRIENNE, et al, 2019).

Diante dessa problemática, avanços significativos vêm surgindo no campo de tratamento dessa doença, com a utilização de materiais nanoestruturados associados aos agentes quimioterápicos frequentemente utilizados nesse caso, como a carboplatina e a cisplatina (MELO, 2020). Os referidos fármacos, conhecidos por sua eficácia no tratamento do câncer, também causam efeitos colaterais significativos devido à sua toxicidade para células saudáveis. Por outro lado, o óxido de grafeno, uma forma modificada do grafeno, alótropo do carbono, tem ganhado destaque devido às suas propriedades singulares. Sua grande área superficial e capacidade de carregar substâncias terapêuticas o tornam ideal para a entrega direcionada de medicamentos (ROMERO et al, 2018). Assim, a associação dos quimioterápicos com o óxido de grafeno pode fazer com que a liberação dos fármacos se dê diretamente para as células tumorais, reduzindo os danos às células normais e, por consequência, reduzindo os efeitos colaterais (SILVA et al, 2018).

Neste trabalho, por meio de simulações *ab initio,* investigamos a interação do óxido de grafeno com os fármacos carboplatina e cisplatina, com o intuito de buscar e entender novas abordagens para tratamentos que amenizem os efeitos adversos e maximizem sua eficácia.

2. METODOLOGIA

Neste trabalho, realizamos cálculos de primeiros princípios (*ab initio*), com o código computacional SIESTA (*Spanish Initiative for the Electronic Simulations of Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002). Utilizamos pseudopotenciais de norma conservada conforme proposta por Troullier e Martins (1991) que tem como objetivo minimizar o custo computacional de sistemas com elevado número de elétrons, no qual considera-se a blindagem eletrônica esfericamente simétrica,os cálculos atômicos são resolvidos autoconsistentemente através da resolução radial de Kohn-Sham:

$$\left[-\frac{1}{2}\frac{d^2}{dr^2}+\frac{l(l+1)}{2r^2}+V_{ps}^{l}(r)\right]P_{ps,l}(r)=\varepsilon_l P_{ps,l}(r) \quad (1)$$

onde ε_l é o autovalor da energia do elétron de valência com número quântico orbital l, $V_{ps}{}^{l}(r)$é a componente do potencial autoconsistente blindado de um elétron com um dado l, $P_{ps,l}(r)$é a pseudofunção radial.

Neste trabalho também foi utilizada a correção de base BSSE (Erro de Superposição do Conjunto de Base) (BOYS; BERNARDI, 1970), onde a energia de ligação, é determinada pela equação:

$$E_{bsse} = [E(A + B) - E(A + B_{ghost}) - E(A_{ghost} + B)] \quad (2)$$

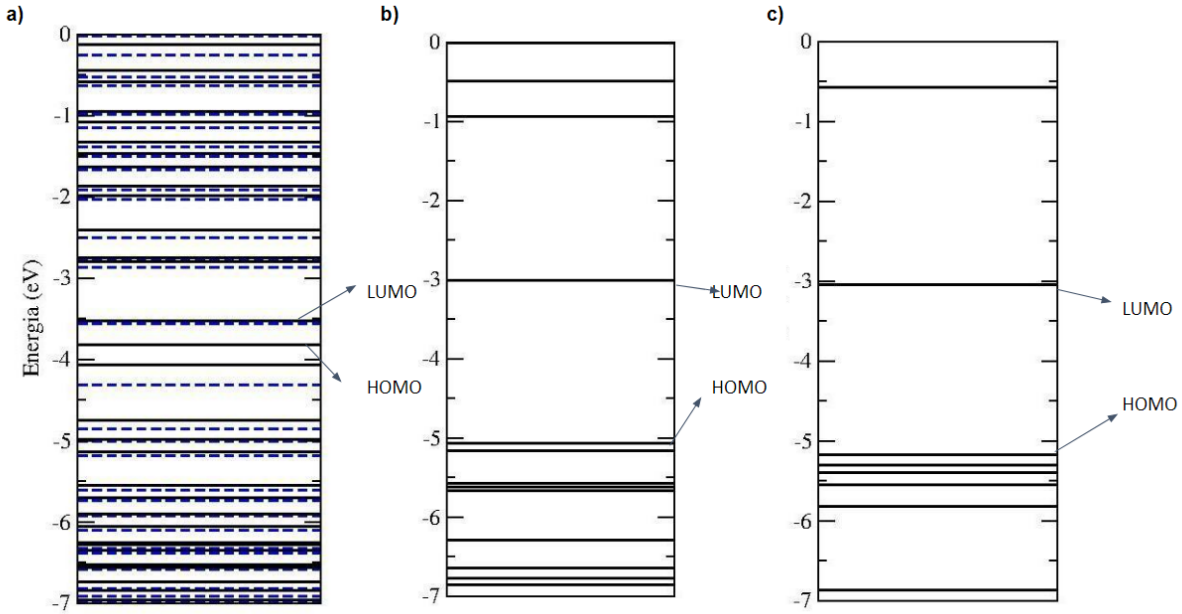
No método de BSSE (Bias Set Superposition Error), a correção é aplicada começando com a geometria inicial do sistema AB e calculando a energia total do sistema A, levando em consideração todas as funções de base. Nesse cálculo, o conjunto de funções de base B é posicionado na localização correspondente ao sistema B, sem a presença explícita de átomos. O mesmo procedimento é realizado no cálculo do sistema B. É importante observar que valores de energia negativa indicam a natureza atrativa do sistema.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente foram realizados os cálculos das estruturas isoladas para analisar suas propriedades físicas e químicas a serem utilizadas nos cálculos que seriam

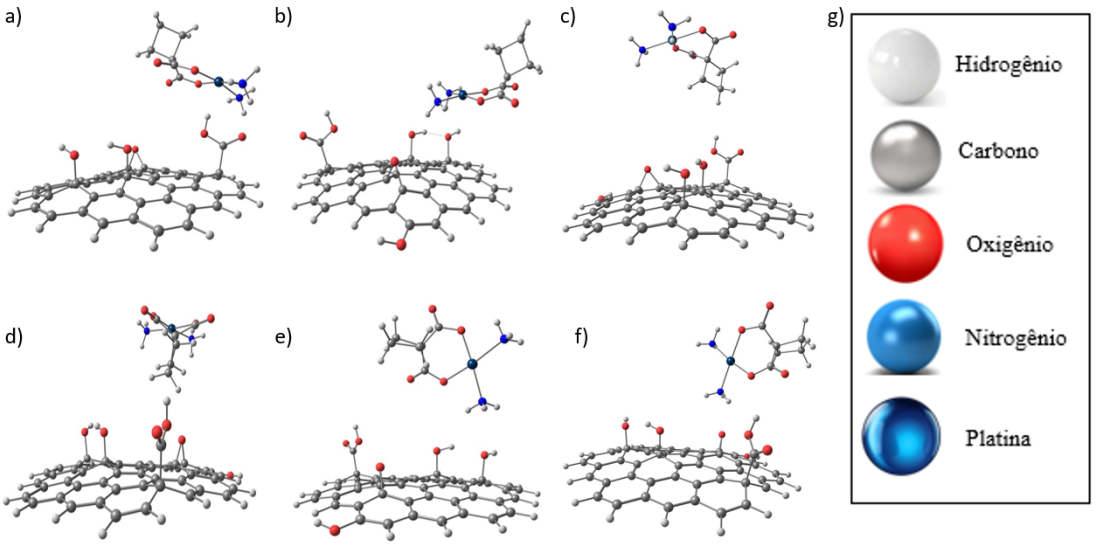
realizados posteriormente. O óxido de grafeno utilizado neste trabalho possui 82 átomos ($C_{55}H_{21}O_6$) que foram associados com a carboplatina ($C_6H_{12}N_2O_4PT$) 25 átomos e a cisplatina ($Pt(NH_3)_2Cl_2$) com 11 átomos (DE OLIVEIRA, et al,2021). O óxido de grafeno (GO) apresenta uma diferença HOMO (orbital molecular ocupado mais alto -*highest occupied molecular orbital*) e LUMO (orbital molecular não ocupado mais baixo -*lowest unoccupied molecular orbital*) (ΔH/L) de 0,75 eV. Este resultado está de acordo com a literatura (VARGAS et al, 2023). Já a carboplatina e a cisplatina apresentam respectivamente, uma diferença ΔH/L de 2,05 eV e 2,12eV, os quais estão de acordo com a literatura (ABDEL, et al, 2020),(TORNAGHI,1995) .

Figura 1: Níveis de energia das estruturas separadas do (a) GO, (b) Carboplatina e (c) Cisplatina.



Na sequência foram analisadas seis configurações para as interações entre o GO e a carboplatina (Figura 2) e entre o GO e a cisplatina (Figura 4), respectivamente. Utilizando como parâmetro a distância inicial de 2,5 Å.

Figura 2: Óxido de Grafeno interagindo com a carboplatina



Fonte: Construção do autor.

Com os resultados das simulações computacionais, determinou-se a energia de ligação (eV), a transferência de carga (e^-), a polarização de spin (μB), a diferença HOMO/LUMO (ΔH/L) e a menor distância entre as estruturas interagentes (Å). Os valores das quantidades acima descritas estão mostrados na Tabela 1.

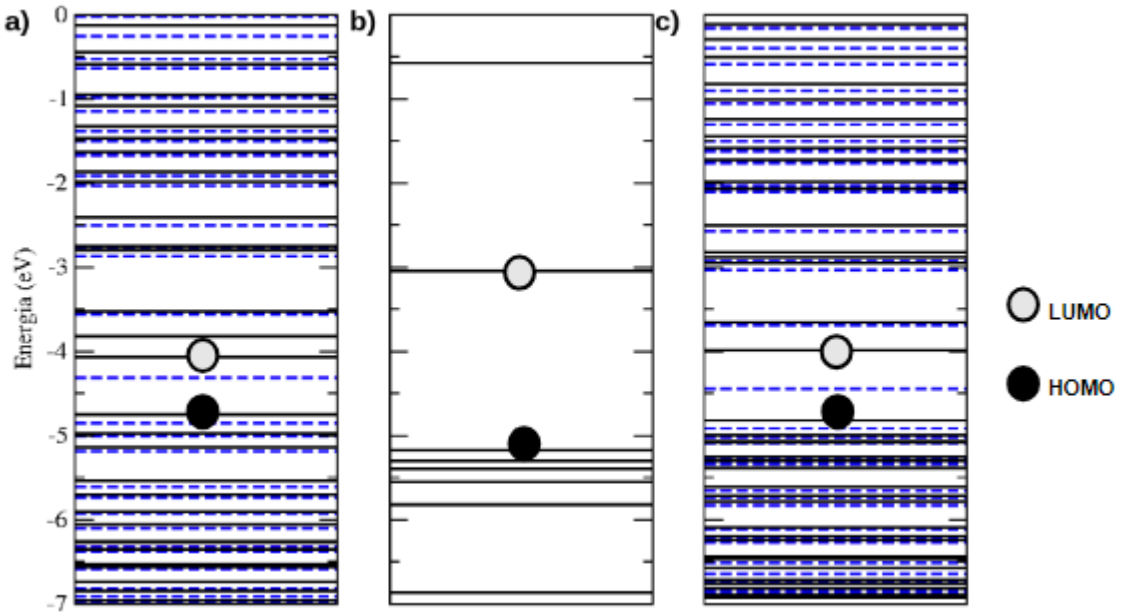
Tabela 1: Energia de ligação, transferência de carga, polarização de spin, ΔH/L e menor distâncias entre as estruturas do GO e carboplatina.

GO+carboplatina	Energia (eV)	Transferência de carga (e^-)	Polarização de spin (μB)	ΔH/L (eV)	Menor Distância (Å)
GO+carboplatina-1	-0,57	0,01	1,00	0,80	1,02
GO+carboplatina-2	-0,53	0,04	1,00	0,67	2,38
GO+carboplatina-3	-0,04	0,01	1,00	0,73	2,49
GO+carboplatina-4	0,01	0,02	1,00	0,74	2,60
GO+carboplatina-5	0,01	0,01	1,00	0,70	2,64
GO+carboplatina-6	-0,25	0,04	1,00	0,67	2,28

Fonte: Construção do autor.

De acordo com a Tabela 1, para a interação do GO com a carboplatina, a configuração mais estável ocorre quando a carboplatina interage com o grupo carboxila (-COOH) do GO. Neste caso obtivemos um valor de energia de ligação de 0,57 eV indicando uma interação fraca. Na figura 3, encontram-se os níveis energéticos do GO e carboplatina isolados e da configuração mais estável.

Figura 3: Níveis de energia do (a) óxido de grafeno, (b) da carboplatina e (c) da associação entre óxido de grafeno e carboplatina mais estável.

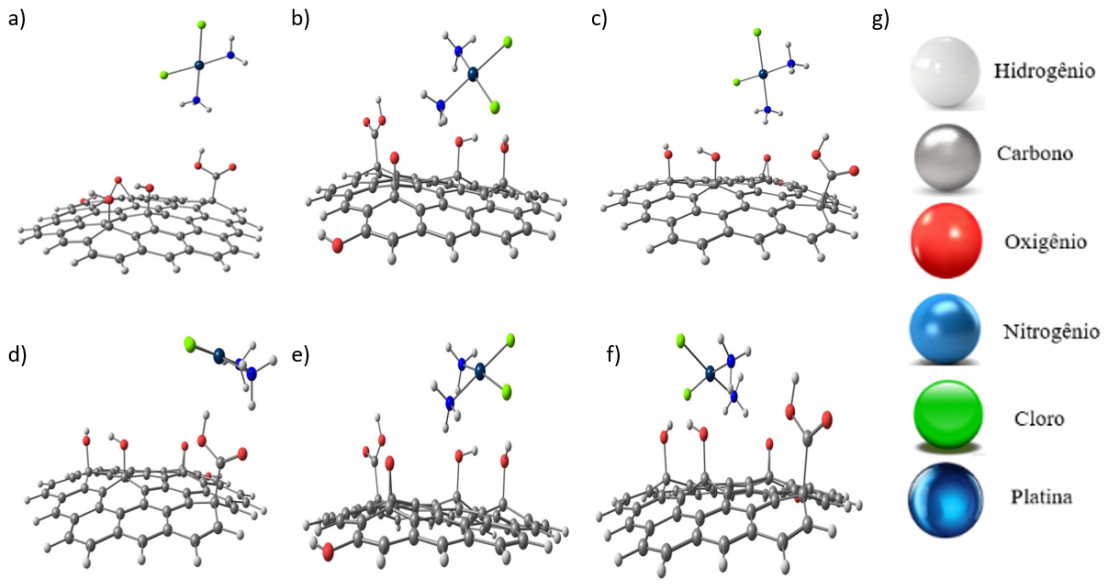


Fonte: Construção do autor.

Na figura 3 observamos os níveis de energia do GO+carboplatina, na configuração 1 apresenta ΔH/L de 1,02 eV, valor semelhante ao GO isolado. Indicando que ocorre uma interação fraca entre o GO e a carboplatina.

Após estudamos a interação do GO com a carboplatina. Avaliamos 7 configurações distintas do GO interagindo com a cisplatina (Figura 4). Na **tabela 2** encontram-se os cálculos de Energia de ligação (eV), transferência de carga (e^-), polarização de spin (μB), diferença HOMO e LUMO (ΔH/L) e a menor distância entre os sistemas interagentes medida em ângstrons (Å).

Figura 4: Óxido de Grafeno interagindo com a Cisplatina.



Fonte: Construção do autor.

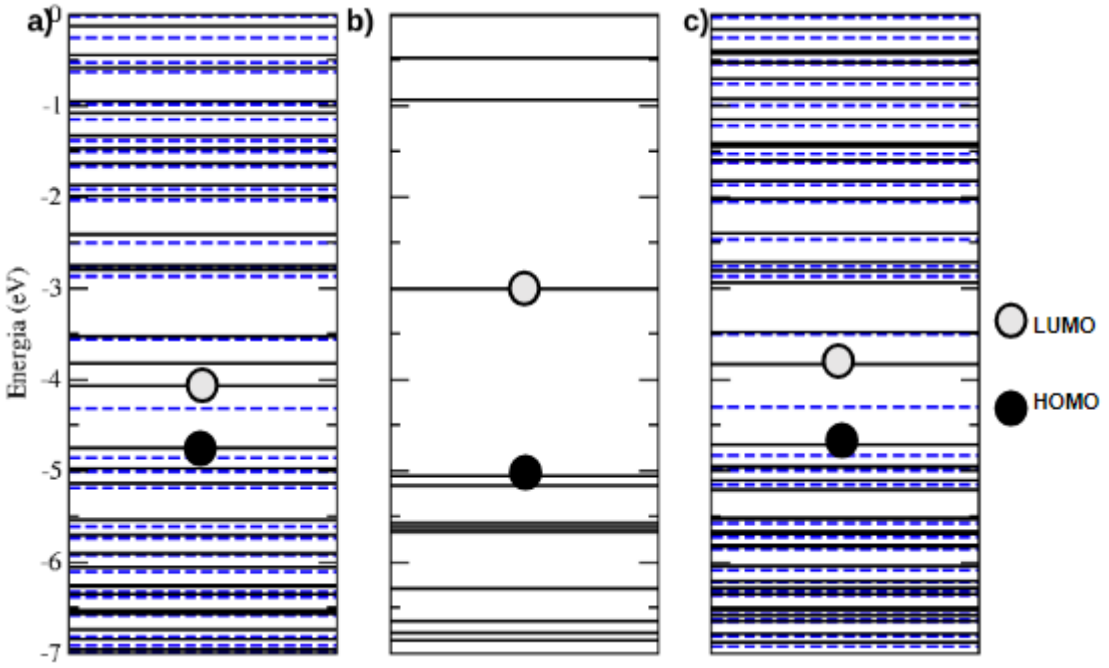
Tabela 2: Energia de ligação, transferência de carga, polarização de spin, ΔH/L e menor distâncias entre as estruturas do GO e cisplatina.

GO+cisplatina	Energia (eV)	Transferência de carga (e^-)	Polarização de spin (μB)	ΔH/L (eV)	Menor Distância (Å)
GO+cisplatina-1	0,03	0,00	1,00	0,7845	2,59
GO+cisplatina-2	-0,74	0,03	1,00	0,7571	1,96
GO+cisplatina-3	-0,18	-0,05	1,00	0,7417	2,23
GO+cisplatina-4	-0,55	-0,02	1,00	0,7971	1,78
GO+cisplatina-5	-0,76	0,03	1,00	0,7264	2,09
GO+cisplatina-6	**-0,84**	**-0,03**	**1,00**	**0,7494**	**1,97**
GO+cisplatina-7	-0,32	0,01	1,00	0,7907	2,87

Fonte: Construção do autor.

A configuração mais estável é a configuração 6, a qual apresentou maior energia de ligação em módulo com o valor de -0,84 eV. Nesta configuração, a menor distância foi de 1,97 Å. Na Figura 5 encontram-se os níveis energéticos do GO e cisplatina isolados e da configuração mais estável do GO+cisplatina.

Figura 5: Níveis de energia do (a) óxido de grafeno, (b) da cisplatina (b) e (c) da associação entre óxido de grafeno e cisplatina.



Fonte: Construção do autor.

Onde estão representados os níveis de energia a) óxido de grafeno, b) cisplatina e c) óxido de grafeno associado à cisplatina respectivamente, destaca-se na imagem também os níveis de HOMO e LUMO do sistema.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, até o momento, este trabalho em andamento apresentou uma análise inicial do Óxido de grafeno interagindo com Carboplatina e Cisplatina. Os resultados preliminares indicam caminhos promissores para a investigação que se mostra de acordo com os parâmetros da literatura existente. No entanto, é fundamental destacar que este estudo está em desenvolvimento e análises adicionais ainda estão por vir. À medida que prosseguimos com nossa pesquisa, planejamos aprofundar nossa compreensão sobre as características físicas e

químicas deste sistema, para que assim possamos obter conclusões sólidas e significativas acerca de suas possíveis aplicações.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão pela generosa concessão de fomento financeiro pela CAPES, pelo apoio do espaço de laboratórios da Universidade Franciscana e pelo suporte do Programa de Pós-Graduação em Nanociência, estes recursos são fundamentais para a realização deste trabalho, visando contribuir positivamente para a nanociência e tecnologia.

REFERÊNCIAS

ADRIENNE, G.; WAKS, M., D.; ERIC, P.; WINER, M., D. Breast Cancer Treatment: A Review. V.3, p. 288-300. DOI:10.1001/jama.2018.19323, 2019.

ABDEL, A. S et al. Chitosan, magnetite, silicon dioxide, and graphene oxide nanocomposites: Synthesis, characterization, efficiency as cisplatin drug delivery, and DFT calculations. **Int J Biol Macromol**, v. 154, p. 621-633, 2020.

BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553–566,1970.

DE OLIVEIRA, P.V. et al. Adsorption of 17 β-estradiol in graphene oxide through the competing methanol co-solvent: Experimental and computational analysis. **Journal of Molecular Liquids**, v.321, p. 114735,2021.

Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2023.

MELO, R. et al. As nanopartículas como ferramenta biológica; uma revisão exploratória. **Research, society and development**, v.9, p.1-18, 2020.

MONCHARMONT, C.; AUBERDIAC, P.; MÉLIS, A.; AFQIR, S.; PACAUT, C. CHARGARI, C.; MERROUCHE, Y.; MAGNÉ, N. Cisplatine ou carboplatine, telle est la question. **Bulletin du Cancer**. v. 98, p. 164-175, 2011.

ROMERO et al. Nanotecnologia e nanociência: considerações históricas e interdisciplinar. Hegemonia.https://doi.org/10.47695/hegemonia.vi25.255, 2018.

SILVA, R. G.; SILVA, E. W.; BELIAN, F. M. Quimioterápicos Antineoplásicos à Base de Platina Sob a Luz da Biologia Evolutiva. **Revista Virtual de Química**,v.10, n. 5, p. 1140-1167, 2018.

SOLER, J. M.; ARTACHO, E.; GALE, J. D.; GARCÍA, A.; JUNQUERA, J.; ORDEJÓN, P.; SÁNCHEZ-PORTAL, D. The SIESTA method for ab-initio order-N materials simulation. **J. Phys.:Condens. Matter**, v.14, n. 11, p. 2745-2779, 2002.

TORNAGHI, E.; ANDEREONI, W.; CARLONI, P.; HUTTER, J.; PARRINELLO, M. Carboplatin versus cisplatin: Density functional approach to their molecular properties. **Chemical physics letters,** v.246, p.469-474,1995.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Phys. Rev. B**. v. 43, n. 3, p. 1−14, 1991.

VARGAS et al. Highly furosemide uptake employing magnetic graphene oxide: DFT modeling combined to experimental approach,**Journal of Molecular Liquids**,v. 379, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121652, 2023.