



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS NATURAIS, MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS

THIAGO OLIVEIRA DE AZEVEDO

MODELAGEM POR MECÂNICA MOLECULAR DA INTERAÇÃO ENTRE
TRIMETOXIPTEROCARPANO E CICLODEXTRINAS: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL
DE ENCAPSULAMENTO PARA APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

MOSSORÓ, RN

2025

THIAGO OLIVEIRA DE AZEVEDO

MODELAGEM POR MECÂNICA MOLECULAR DA INTERAÇÃO ENTRE
TRIMETOXIPTEROCARPANO E CICLODEXTRINAS: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE
ENCAPSULAMENTO PARA APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais do Centro de Ciências Exatas e Naturais da Universidade Federal Rural do Semi-Árido, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientadora: Profa. Dra. Eveline Matias Bezerra

MOSSORÓ, RN

2025

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

A994 Azevedo, Thiago Oliveira de.
m Modelagem por mecânica molecular da interação
entre trimetoxipterocarpano e ciclodextrinas:
avaliação do potencial de encapsulamento para
aplicações farmacêuticas. / Thiago Oliveira de
Azevedo. - 2025.
54 f. : il.

Orientadora: Eveline Matias Bezerra.
Coorientador: Roner Ferreira da Costa.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
Ciência e Engenharia de Materiais, 2025.

1. Ciclodextrina. 2. Pterocarpano. 3.
Modelagem molecular. I. Bezerra, Eveline Matias,
orient. II. Costa, Roner Ferreira da , co-orient.
III. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

THIAGO OLIVEIRA DE AZEVEDO

MODELAGEM POR MECÂNICA MOLECULAR DA INTERAÇÃO ENTRE
TRIMETOXIPTEROCARPANO E CICLODEXTRINAS: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE
ENCAPSULAMENTO PARA APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais do Centro de Ciências Exatas e Naturais da Universidade Federal Rural do Semi-Árido, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Aprovada em 26 de agosto de 2025 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Eveline Matias Bezerra (Orientadora)
Universidade Federal Rural do Semi-Árido
(UFERSA)

Profa. Dra. Vitória Maria Rodrigues Vasconcelos
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Taciano Amaral Sorrentino
Universidade Federal Rural do Semi-Árido
(UFERSA)

À minha família, por sempre acreditarem em mim e apoiarem minha caminhada. Mãe, pelo apoio incondicional e por nunca desistir dos meus sonhos. Pai, por me ensinar que a paciência e o trabalho duro são essenciais para alcançar o sucesso.

AGRADECIMENTOS

À professora Eveline Matias Bezerra, minha orientadora, pelo suporte fundamental durante este trabalho, especialmente por sua ajuda na compreensão do uso do *Overleaf* e dos scripts no *Materials Studio*.

Ao Professor Roner Ferreira da Costa, meu coorientador, por estar sempre disponível para tirar dúvidas e por fornecer materiais importantes que contribuíram diretamente para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos meus colegas do Laboratório de Modelagem Molecular, pelo companheirismo, troca de conhecimentos e pela convivência ao longo desta caminhada.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais – PPgCEM, pelos ensinamentos e contribuições ao longo da minha formação.

À Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, instituição na qual construí minha trajetória acadêmica desde a graduação até o mestrado, e ao PPgCEM, pelo espaço e apoio oferecidos ao longo dessa jornada.

À minha família, pelo apoio constante e incentivo em todos os momentos desta caminhada.

“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é
um oceano.”

(Isaac Newton)

RESUMO

A pesquisa médica tem se concentrado no desenvolvimento de materiais biocompatíveis em escala nanométrica e na utilização de sistemas direcionados para a administração de medicamentos. Esse foco é especialmente evidente no tratamento do câncer e de doenças do sistema vascular. As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos compostos por unidades de glicopirranose. Pesquisas revelaram que o uso de ciclodextrinas para transportar fármacos resulta em um aumento da estabilidade e da concentração desses, em comparação com sua forma não complexada. Alterações na concentração e na diversidade das CDs permitem modular a liberação controlada do fármaco, adaptando-a às exigências de cada sistema terapêutico. Neste trabalho, realizamos uma investigação por meio de modelagem molecular clássica da interação das ciclodextrinas α , β e γ com o pterocarpano. Os pterocarpanos são isoflavonoides biologicamente ativos, frequentemente encontrados na família Fabaceae, que atuam como potentes fitoalexinas, demonstrando alta citotoxicidade contra linhas celulares de câncer. As simulações mostram a relação entre o potencial de energia de interação e a distância entre os centroides das moléculas, sendo as regiões de maior potencial (mínimos) as posições preferenciais de interação. Os resultados mostraram afinidade entre as moléculas, contudo, não foi observado encapsulamento com a α -ciclodextrina; houve encapsulamento parcial com a β -ciclodextrina e encapsulamento total com a γ -ciclodextrina.

Palavras-chave: Ciclodextrina.Pterocarpano.Modelagem molecular.

ABSTRACT

Medical research has increasingly focused on the development of biocompatible materials at the nanometric scale and the use of targeted systems for drug delivery. This focus is particularly evident in the treatment of cancer and vascular system diseases. Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides composed of glucopyranose units. Studies have shown that the use of cyclodextrins as drug carriers enhances both the stability and concentration of the drug compared to its non-complexed form. Modifying the concentration and type of CDs allows for controlled drug release, tailored to the requirements of each therapeutic system. In this study, we conducted a classical molecular modeling investigation of the interaction between the α -, β -, and γ -cyclodextrins and pterocarpan. Pterocarpan is a biologically active isoflavonoid, commonly found in the Fabaceae family, that act as potent phytoalexins and exhibit high cytotoxicity against cancer cell lines. The simulations reveal the relationship between interaction energy potential and the distance between the centroids of the molecules, with the regions of lowest energy (minima) indicating the most favorable interaction sites. The results showed molecular affinity; however, no encapsulation was observed with α -cyclodextrin, partial encapsulation occurred with β -cyclodextrin, and full encapsulation was achieved with γ -cyclodextrin.

Keywords: Cyclodextrin. Pterocarpan. Molecular modeling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação da estrutura molecular das ciclodextrinas (CDs) naturais através da α -CD, onde está destacado na imagem (em amarelo) a subunidade α -D-glicopiranosose.	18
Figura 2 – Estruturas moleculares das três ciclodextrinas naturais: α -ciclodextrina (α -CD), β -ciclodextrina (β -CD) e γ -ciclodextrina (γ -CD), esses oligossacáridos cíclicos são compostos, respectivamente, por seis, sete e oito unidades de α -D-glicopiranosose (destacadas em verde, azul e laranja, para cada CD). .	19
Figura 3 – Representação da estrutura química e do modelo esquemático da β -ciclodextrina (β -CD). Primeiramente, à esquerda, é apresentada a estrutura molecular 2D da β -CD, composto por sete unidades de α -D-glicopiranosose unidas por ligações α -1,4-glicosídicas. As setas indicam os grupos hidroxila primários (seta verde) e secundários (seta azul). Em seguida, à direita, a representação tridimensional esquemática da β -CD em forma de toroide destaca a cavidade hidrofóbica interna (cinza claro) e a borda externa hidrofílica (vermelho claro), composta pelos grupos hidroxila (em destaque), responsáveis por sua capacidade de formar complexos de inclusão com moléculas hidrofóbicas. .	19
Figura 4 – Representação esquemática da formação de complexos de inclusão ciclodextrina:quinona com CD:Ubiquinona (esquerda) e CD:1,2-Diaminoantraquinona (direita).	21
Figura 5 – Estruturas químicas de compostos pertencentes à classe dos pterocarpanos. (A) Estrutura química geral de um pterocarpano (PTC), destacando os grupos substituintes (R1–R7) responsáveis pela diversidade estrutural da classe. O núcleo tetracíclico é característico deste tipo de fitoalexina, frequentemente encontrado em espécies da família Fabaceae. (B) Estrutura química do 2,3,9–trimetoxipterocarpano (TM-PTC, fórmula molecular $C_{18}H_{18}O_5$), um derivado natural contendo três grupos metoxila nas posições R2, R3 e R6, enquanto as posições R1, R4, R5 e R7 apresentam átomos de hidrogênio como substituintes.	23
Figura 6 – Representação de uma molécula sob a ótica da Mecânica Molecular.	25
Figura 7 – Deformação no comprimento de ligação.	26
Figura 8 – Deformação no ângulo de ligação.	26

Figura 9 – Ângulo de torção (θ) com um valor de 180°	27
Figura 10 – Interações de van der Waals.	27
Figura 11 – Representação esquemática do potencial de energia de interação entre átomos e moléculas.	28
Figura 12 – Estruturas cristalinas de ciclodextrinas (CDs) complexadas com proteínas, obtidas a partir do Protein Data Bank (PDB). (Esquerda) Complexo da α -ciclodextrina (α -CD) com a proteína de entrada PDB: 4FEM; (Centro) β -ciclodextrina (β -CD) com a proteína PDB: 1BFN; (Direita) γ -ciclodextrina (γ -CD) com a proteína PDB: 5E70. As CDs estão representadas como esferas azuis, destacando sua conformação cíclica e a interação com as cadeias polipeptídicas.	32
Figura 13 – Estruturas moleculares das ciclodextrinas α -, β - e γ -CD obtidas a partir dos arquivos PDB 4FEM, 1BFN e 5E70, respectivamente. As estruturas são apresentadas em três orientações: vista superior (esquerda), lateral (centro) e inferior (direita). Os átomos de carbono estão destacados em cores diferentes para cada tipo de ciclodextrina (amarelo para α -CD, azul para β -CD e verde para γ -CD), enquanto os oxigênios estão em vermelho e os hidrogênios em cinza. As imagens ilustram claramente o aumento progressivo do diâmetro da cavidade interna conforme o número de unidades de glicopiranosose aumenta de seis (α -CD) para sete (β -CD) e oito (γ -CD).	33
Figura 14 – Representação molecular do (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC), $C_{18}H_{18}O_5$, em três orientações espaciais: vista lateral esquerda, vista frontal e vista lateral direita. Os átomos de carbono estão representados em azul, oxigênios em vermelho, e hidrogênios em cinza. A estrutura plana e rigidamente conjugada do cromóforo é evidenciada pelas vistas lateral e frontal, características que favorecem interações π - π e inclusão em cavidades hospedeiras como as ciclodextrinas.	35
Figura 15 – Representação esquemática da varredura da superfície de energia potencial para as interações CD@TM-PTC.	36
Figura 16 – Posição inicial relativa entre a α -ciclodextrina e o TM-PTC.	37

Figura 17 – Energia de interação clássica (em $\text{k} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação no eixo x , em nm) entre os centroides para α -ciclodextrina (α -CD), rotacionada ao longo dos eixos x (A), y (B) e z (C) seguida da rotação (nos três eixos) e translação (em x) da molécula TM-PTC.	41
Figura 18 – Energia de interação clássica (em $\text{k} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação ao longo do eixo x , em nm), para as melhores configurações de energia do complexo com α -ciclodextrina (α -CD), quando a α -CD é rotacionada ao longo dos eixos x , y e z	42
Figura 19 – Energia de interação clássica (em $\text{k} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação no eixo x , em nm) entre os centroides para β -ciclodextrina (β -CD), rotacionada ao longo dos eixos x (A), y (B) e z (C) seguida da rotação (nos três eixos) e translação (em x) da molécula TM-PTC.	43
Figura 20 – Energia de interação clássica (em $\text{k} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação ao longo do eixo x , em nm), para as melhores configurações de energia do complexo com β -ciclodextrina (β -CD), quando a β -CD é rotacionada ao longo dos eixos x , y e z	44
Figura 21 – Energia de interação clássica (em $\text{k} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação no eixo x , em nm) entre os centroides para γ -ciclodextrina (γ -CD), rotacionada ao longo dos eixos x (A), y (B) e z (C) seguida da rotação (nos três eixos) e translação (em x) da molécula TM-PTC.	46
Figura 22 – Energia de interação clássica (em $\text{k} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação ao longo do eixo x , em nm), para as melhores configurações de energia do complexo com γ -ciclodextrina (γ -CD), quando a γ -CD é rotacionada ao longo dos eixos x , y e z	47
Figura 23 – Configuração de maior potencial de interação α -CD@TM-PTC. Complexo formado entre α -ciclodextrina (α -CD), rotacionada ao longo do eixo z , e a molécula TM-PTC (rotacionada em z), obtido por varredura da superfície de energia potencial. A estrutura corresponde à conformação de energia mínima ao longo da coordenada de aproximação entre os centroides das moléculas. .	48

Figura 24 – Complexo formado entre β -ciclodextrina (β -CD), rotacionada ao longo do eixo z , e a molécula TM-PTC (rotacionada em z), obtido por varredura da superfície de energia potencial. A estrutura corresponde à conformação de energia mínima ao longo da coordenada de aproximação entre os centroides das moléculas. 48

Figura 25 – Complexo formado entre γ -ciclodextrina (γ -CD), rotacionada ao longo do eixo y , e a molécula TM-PTC (rotacionada em z), obtido por varredura da superfície de energia potencial. A estrutura corresponde à conformação de energia mínima ao longo da coordenada de aproximação entre os centroides das moléculas. 49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas das três ciclodextrinas (CDs) naturais: α -CD, β -CD e γ -CD.	21
Tabela 2 – Parâmetros utilizados na otimização das moléculas.	34
Tabela 3 – Propriedades das CDs antes da otimização.	34
Tabela 4 – Propriedades do pterocarpano antes da otimização.	35
Tabela 5 – Sistemas de resultados para as interações CD@TM-PTC.	37
Tabela 6 – Propriedades das CDs antes (inicial) e depois (opt) da otimização.	38
Tabela 7 – Propriedades do 2,3,9–trimetoxipterocarpano (TM-PTC) antes (inicial) e depois (opt) da otimização.	39

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Tratamento do Câncer	15
1.2	Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos	16
1.3	Objetivos	16
2	MOLÉCULAS DE INTERESSE	18
2.1	Ciclodextrinas	18
2.2	Pterocarpanos (PTC)	22
3	MODELAGEM MOLECULAR	24
3.1	Mecânica Molecular (MM)	24
3.2	Modelagem Molecular de Fármacos	29
4	METODOLOGIA	31
4.1	Otimização da geometria das Ciclodextrinas (CDs): α-, β- e γ-CD . . .	31
4.2	Otimização da geometria do (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC)	32
4.3	Modelagem Molecular da interação Ciclodextrina e Pterocarpano: α-CD@TM-PTC, β-CD@TM-PTC e γ-CD@TM-PTC	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
5.1	Otimização da geometria: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina e γ-ciclodextrina	38
5.2	Otimização da geometria do (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC)	39
5.3	Energia de Interação Ciclodextrina@Pterocarpano: α-CD@TM-PTC, β-CD@TM-PTC e γ-CD@TM-PTC	40
5.3.1	<i>Energia de interação αCD@TM-PTC</i>	40
5.3.2	<i>Energia de interação β-CD@TM-PTC</i>	42
5.3.3	<i>Energia de interação γ-CD@TM-PTC</i>	45
5.4	Encapsulamento do TM-PTC em Ciclodextrinas	47
6	CONCLUSÕES	50
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a pesquisa médica tem se concentrado no desenvolvimento de materiais biocompatíveis em escala nanométrica e na utilização de sistemas direcionados para a administração de medicamentos. Esse foco é especialmente evidente no tratamento do câncer e de doenças do sistema vascular. O objetivo principal do *drug delivery* é transportar a quantidade desejada para o alvo específico e disponibilizá-la a uma taxa controlada (BANERJEE; CHEN, 2008).

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos, compostos por unidades de glicose (α -D-glicopirranose, fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$). Com uma estrutura que se assemelha a um tronco de cone, as CDs apresentam uma conformação em cadeira, com grupos hidroxila primários na borda estreita e grupos hidroxila secundários se estendendo a partir da extremidade mais larga (KURKOV; LOFTSSON, 2013).

Pesquisas revelaram que o uso de ciclodextrina para transportar fármacos, como quercetina e miricetina, resulta em um aumento da estabilidade e concentração destes, em comparação com sua forma não complexada (LUCAS-ABELLÁN *et al.*, 2008). Além disso, constatou-se que a ciclodextrina pode ser utilizada em medicamentos que necessitam de uma maior permeação cutânea. Já foi evidenciado que a ciclodextrina amplia a permeabilidade da colchicina, reduzindo sua toxicidade e preservando sua estabilidade (SINGH *et al.*, 2010).

Um complexo de inclusão se compõe de um *host* (hospedeiro) e um *guest* (hóspede). Neste cenário, o *host* seria a CD (ou sua derivada) e o *guest* seria um fármaco (ou uma molécula bioativa), resultando no complexo *host-guest* (KURKOV; LOFTSSON, 2013).

A modelagem molecular (MM) é uma presença constante na maioria dos estudos relacionados às CDs ou suas derivações, frequentemente visando compreender as interações intermoleculares que estabilizam a formação do complexo *host-guest* (SILVA *et al.*, 2016; XAVIER-JUNIOR *et al.*, 2017).

Com isso, o presente trabalho tem como objetivo avaliar, através de simulações computacionais (estudo *in silico*) a inclusão e a complexação das três ciclodextrinas naturais α -CD (fórmula molecular $C_{36}H_{60}O_{30}$, CAS NO. 10016-20-3), β -CD (fórmula molecular $C_{25}H_{40}O_{15}$, CAS NO. 7585-39-9) e γ -CD (fórmula molecular $C_{48}H_{80}O_{40}$, CAS NO. 17465-86-0) compostas por seis, sete e oito unidades de α -D-glicopirranose, respectivamente, com a molécula do 2,3,9-trimetoxipterocarpano (fórmula molecular $C_{18}H_{18}O_5$).

Os pterocarpanos (PTC) são conhecidos pela sua ampla gama de atividades bioló-

gicas, que incluem efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, antimaláricos, antiestrogênicos, antidiabéticos e também antitumorais (FARIAS *et al.*, 2020).

1.1 Tratamento do Câncer

O câncer representa um dos maiores desafios do século XXI, sendo uma questão crítica de saúde pública, com profundo impacto social e econômico em escala global. Em 2022, a doença foi responsável por cerca de uma em cada seis mortes no mundo, além de responder por quase um quarto dos óbitos por doenças crônicas não transmissíveis (BRAY *et al.*, 2024). Estima-se que aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer tenham sido diagnosticados nesse ano, com 9,7 milhões de mortes, incluindo os cânceres de pele não melanoma. Ao longo da vida, cerca de um em cada cinco indivíduos será acometido pela doença, com um em cada nove homens e uma em cada doze mulheres vindo a óbito em decorrência dela (BRAY *et al.*, 2024).

O câncer de pulmão liderou as estatísticas de incidência global em 2022, com quase 2,5 milhões de novos casos (12,4% do total), seguido pelos cânceres de mama feminina (11,6%), colorretal (9,6%), próstata (7,3%) e estômago (4,9%). Esses dados reforçam a urgência da implementação de estratégias globais de prevenção, diagnóstico precoce e tratamentos eficazes para o enfrentamento dessa epidemia silenciosa (BRAY *et al.*, 2024).

O tratamento do câncer tem evoluído significativamente nas últimas décadas, impulsionado por avanços científicos e tecnológicos que expandiram o uso de abordagens tradicionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, com a introdução de terapias mais específicas e eficazes. Entre essas inovações, destacam-se as terapias-alvo, que atuam diretamente sobre alterações moleculares das células cancerígenas, e a imunoterapia, que estimula o sistema imunológico do próprio paciente a combater o tumor. Ambas as estratégias têm transformado o panorama oncológico, oferecendo maior precisão, menos efeitos colaterais e melhores perspectivas de resposta e sobrevida (ZUQUI *et al.*, 2023).

A pesquisa de novos medicamentos a partir da flora brasileira é de extrema importância, sobretudo no contexto da oncologia, devido à vasta biodiversidade presente no território nacional, considerada uma das maiores do mundo. As plantas medicinais nativas abrigam compostos bioativos com grande potencial terapêutico, muitos dos quais ainda não foram completamente explorados pela ciência. Um exemplo é a *Uncaria tomentosa* (unha-de-gato), cujos extratos mostraram a capacidade de reduzir a multiplicação de células de vários tipos de câncer, como leucemia, glioma e câncer de mama e bexiga, chegando a inibir até 75% do crescimento

dos tumores em testes com animais (FAZIO *et al.*, 2008).

1.2 Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos

A evolução dos sistemas terapêuticos decorreu da necessidade de mitigar as questões relacionadas à administração dos tratamentos convencionais. Por exemplo, ao administrar medicamentos por via oral, é comum ocorrer perda de eficácia devido à degradação parcial do princípio ativo no trato gastrointestinal, causada por variações de pH ou degradação enzimática, assim como pela absorção inadequada (DUCHÊNE *et al.*, 1999).

Para alcançar concentrações desejáveis de um fármaco no organismo, é necessário que as moléculas ativas sejam solúveis em meio aquoso, uma vez que essa é uma característica dos fluidos biológicos presentes no trato gastrointestinal. De acordo com o SCB (Sistema de Classificação Biofarmacêutica), mais de 40% dos fármacos são classificados como tendo baixa solubilidade (TAO *et al.*, 2019).

Entre as propostas tecnológicas para aumentar a solubilidade aquosa desses compostos, algumas alternativas bem descritas pelos especialistas incluem a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas, a conjugação com dendrímeros, a formação de sais e a obtenção de dispersões sólidas (TAO *et al.*, 2019).

1.3 Objetivos

O objetivo geral desta dissertação é investigar, por meio de modelagem molecular clássica, as interações entre diferentes tipos de ciclodextrinas (α -, β - e γ -CD) e o composto bioativo 2,3,9-trimetoxipterocarpano (TM-PTC), com foco na compreensão do potencial de encapsulamento molecular e afinidade de interação. Neste contexto, temos os objetivos específicos:

1. Realizar a otimização geométrica das moléculas envolvidas utilizando o módulo Forcite do pacote Materials Studio 5.5, com parâmetros do campo de força Universal;
2. Calcular as superfícies de energia potencial relativas à interação entre o TM-PTC e cada tipo de ciclodextrina;
3. Determinar as posições espaciais preferenciais de interação a partir dos mínimos de energia;
4. Analisar o grau de encapsulamento do TM-PTC em cada uma das ciclodextrinas;
5. Discutir as implicações dos resultados obtidos no contexto da liberação controlada de

fármacos e no uso de CDs como carreadores moleculares em sistemas terapêuticos anti-câncer.

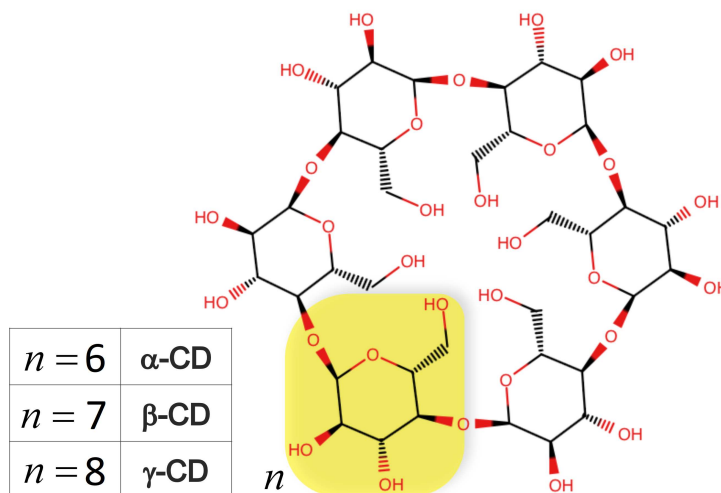
2 MOLÉCULAS DE INTERESSE

2.1 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos, compostos por unidades de α -D-glicopiranosose unidas por ligações glicosídicas α -1,4, sendo, por isso, também conhecidas como cicloamilases. Essas estruturas são obtidas através da degradação enzimática do amido pela ação da glicosiltransferase de origem bacteriana (UEKAMA, 2004).

As CDs mais importantes são comumente conhecidas como CDs naturais e contêm seis, sete ou oito unidades de α -D-glicopiranosose (ver Figura 1), sendo denominadas de α -ciclodextrina (α -CD), β -ciclodextrina (β -CD) e γ -ciclodextrina (γ -CD), respectivamente, conforme apresentado na Figura 2 (BARRETO; CUNHA-FILHO, 2008). A variação no número de unidades que compõem a CD traz como resultado cavidades internas com diferentes diâmetros, o que influencia diretamente na capacidade de complexação da CD com moléculas.

Figura 1 – Representação da estrutura molecular das ciclodextrinas (CDs) naturais através da α -CD, onde está destacado na imagem (em amarelo) a subunidade α -D-glicopiranosose.

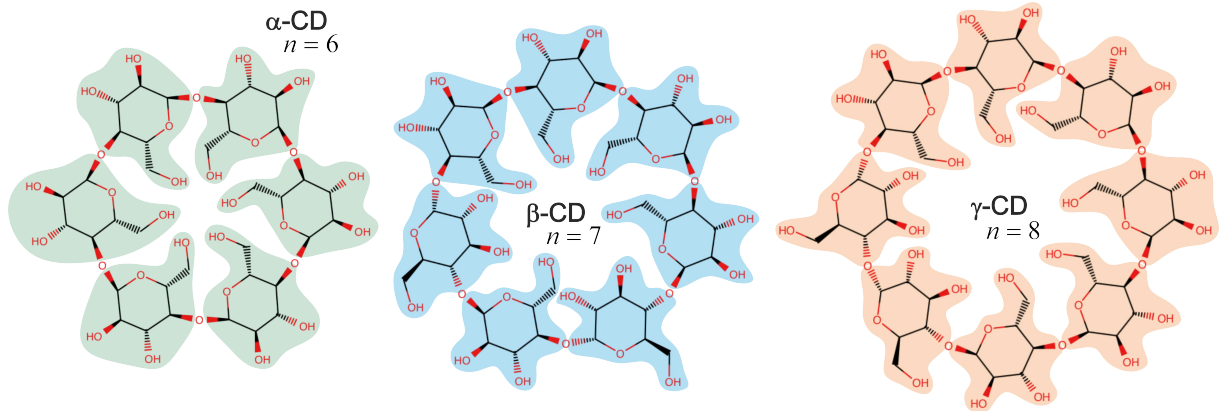


Fonte: Adaptado de (BARRETO; CUNHA-FILHO, 2008).

Devido à conformação em cadeia das unidades de glicose e à ausência de rotação livre das ligações glicosídicas, a estrutura das CDs apresenta uma forma tronco-cônica, diferindo de um cilindro perfeito – ver Figura 3 (LOFTSSON; BREWSTER, 1996).

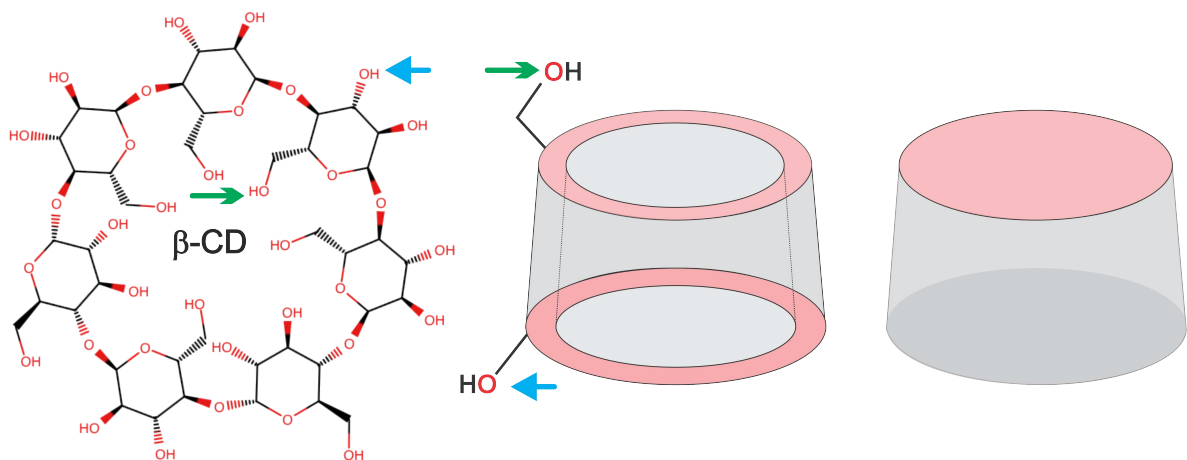
As ciclodextrinas naturais são amplamente empregadas como agentes complexantes devido às suas numerosas vantagens: possuem uma estrutura química bem definida com

Figura 2 – Estruturas moleculares das três ciclodextrinas naturais: α -ciclodextrina (α -CD), β -ciclodextrina (β -CD) e γ -ciclodextrina (γ -CD), esses oligossacarídeos cíclicos são compostos, respectivamente, por seis, sete e oito unidades de α -D-glicopiranoose (destacadas em verde, azul e laranja, para cada CD).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2024).

Figura 3 – Representação da estrutura química e do modelo esquemático da β -ciclodextrina (β -CD). Primeiramente, à esquerda, é apresentada a estrutura molecular 2D da β -CD, composto por sete unidades de α -D-glicopiranoose unidas por ligações α -1,4-glicosídicas. As setas indicam os grupos hidroxila primários (seta verde) e secundários (seta azul). Em seguida, à direita, a representação tridimensional esquemática da β -CD em forma de toroide destaca a cavidade hidrofóbica interna (cinza claro) e a borda externa hidrofílica (vermelho claro), composta pelos grupos hidroxila (em destaque), responsáveis por sua capacidade de formar complexos de inclusão com moléculas hidrofóbicas.



Fonte: Adaptado de (UEKAMA *et al.*, 1998).

capacidade para modificações químicas; há uma variedade de CDs com diferentes tamanhos de cavidade, permitindo a inclusão de moléculas com diversas dimensões; além disso, exibem atividade farmacológica e toxicológica reduzida (UEKAMA *et al.*, 1998).

Entre as ciclodextrinas naturais, a β -ciclodextrina (β -CD) é a mais amplamente empregada. Apesar de sua reduzida solubilidade aquosa, que limita sua aplicação farmacêutica, ela demonstra uma notável capacidade de complexação com um grande número de fármacos hidrofóbicos. Além disso, está prontamente disponível em quantidades elevadas e a baixo custo. Seu uso como excipiente em preparações farmacêuticas é aprovado (VEIGA *et al.*, 2006).

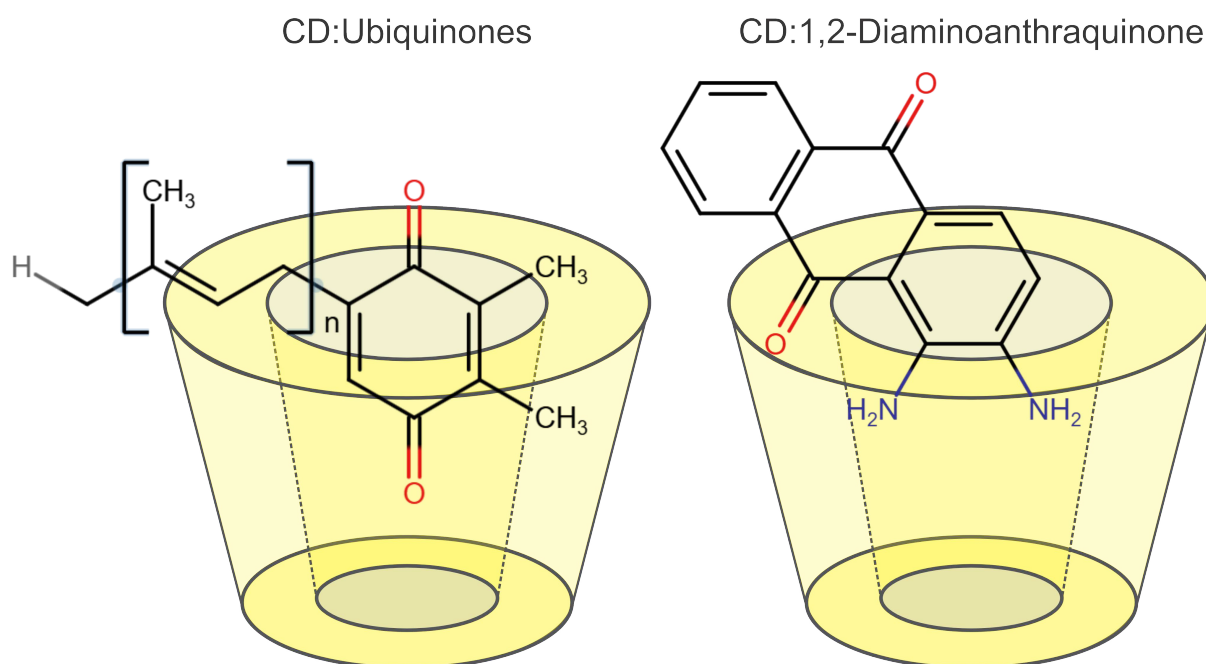
A utilização de CDs para melhorar a estabilidade de fármacos é amplamente explorada na área farmacêutica. Diversos estudos demonstram que as CDs têm a capacidade de proteger os fármacos contra reações de oxidação, hidrólise e fotólise, tanto em solução quanto em estado sólido (LOFTSSON *et al.*, 2005).

As formulações compostas por hidrogéis carregados com medicamentos representam uma das alternativas mais promissoras para a liberação prolongada de fármacos, graças às suas características físico-químicas flexíveis (BARRETO; CUNHA-FILHO, 2008). A inclusão de CDs nesses sistemas é capaz de modificar a difusão do fármaco por meio de alterações em sua solubilidade. Alterações na concentração e na diversidade da CD permitem modular a liberação controlada do fármaco, adaptando-a às exigências de cada sistema terapêutico (SIEMONEIT *et al.*, 2006).

As ciclodextrinas (CDs) formam complexos de inclusão com uma ampla variedade de compostos, sendo a principal exigência que o substrato consiga se encaixar na cavidade, ainda que parcialmente. A seletividade estereoespecífica observada nesse processo resulta das diferenças estruturais entre os substratos e da sua capacidade de se ajustar ao interior da CD. O ajuste espacial, portanto, é o fator mais relevante para a formação do complexo. Moléculas de menor porte apresentam maior compatibilidade com α -CD (diâmetro da cavidade $d_{\alpha\text{-CD}}$ de 0,47 a 0,53 nm) e β -CD (diâmetro da cavidade $d_{\beta\text{-CD}}$ de 0,60 a 0,65 nm), devido à correspondência entre o volume do substrato e o da cavidade dessas CDs. No caso da γ -CD (diâmetro da cavidade $d_{\gamma\text{-CD}}$ de 0,75 a 0,83 nm), contudo, o grande diâmetro de sua cavidade pode tornar o encaixe desfavorável quando o substrato é muito pequeno, comprometendo a estabilidade do complexo formado (VENTURINI *et al.*, 2008). A Figura 4 ilustra o complexo de inclusão de quinonas em β -CD (FERREIRA *et al.*, 2016).

A Tabela 1 apresenta as principais propriedades físico-químicas das três ciclodex-

Figura 4 – Representação esquemática da formação de complexos de inclusão ciclodextrina:quinona com CD:Ubiquinona (esquerda) e CD:1,2-Diaminoantraquinona (direita).



Fonte: Adaptado de (FERREIRA *et al.*, 2016)

trinas naturais α -CD, β -CD e γ -CD, incluindo o número de unidades de glicose, dimensões da cavidade, massa molar e solubilidade em água. Essas informações são fundamentais para compreender a capacidade de encapsulamento de cada CD e sua adequação a diferentes tipos de fármacos.

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas das três ciclodextrinas (CDs) naturais: α -CD, β -CD e γ -CD.

Propriedades	α -CD	β -CD	γ -CD
Fórmula Molecular	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
CAS N°	10016-20-3	7585-39-9	17465-86-0
Massa Molecular relativa (Mr)	972	1135	1297
Unidades de glicose	6	7	8
Solubilidade em água ($\frac{g}{100 ml}$)	14,5	1,85	23,2
Diâmetro da cavidade (nm)	0,47 – 0,53	0,60 – 0,65	0,75 – 0,83
Diâmetro total (nm)	1,46	1,54	1,75

Fonte: Adaptado de Giordano *et al.*, 2001.

O isolamento e a purificação da β -CD são relativamente simples devido à sua baixa solubilidade em água. Em contrapartida, os processos para a α -CD e a γ -CD são mais complexos. As aplicações da γ -CD na química farmacêutica são promissoras, mas uma parte considerável dessas potenciais aplicações é limitada pelo seu alto custo (HUBER *et al.*, 1988).

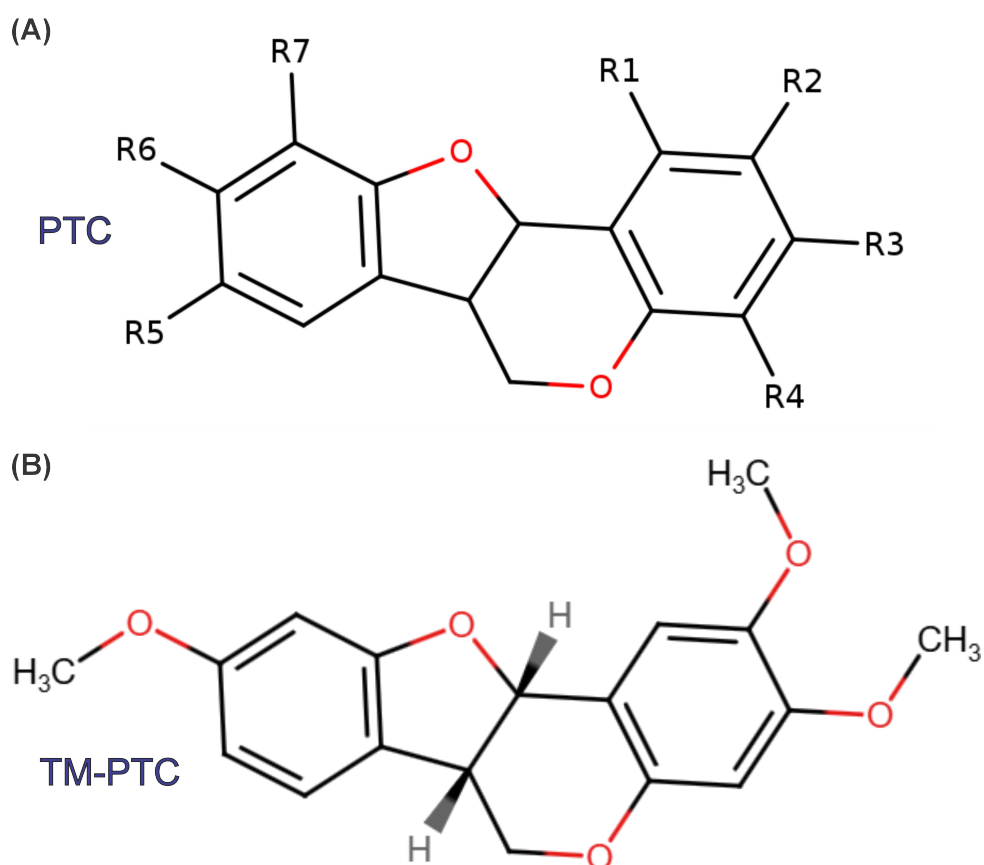
2.2 Pterocarpanos (PTC)

Os pterocarpanos (PTC) são isoflavonoides biologicamente ativos frequentemente encontrados na família Fabaceae, que atuam como potentes fitoalexinas (SELVAM *et al.*, 2017). Eles consistem em um sistema de anel tetracíclico contendo um benzofurano-benzopirano (ou seja, 6H-[1]benzofuro[3,2-c]chromene skeleton). Uma variedade extensa de pterocarpanos foi isolada de fontes naturais, demonstrando atividades biológicas significativas, incluindo propriedades antimicrobianas, anticancerígenas, anti-inflamatórias e antimaláricas (SELVAM *et al.*, 2017). Recentemente, os pterocarpanos têm recebido considerável atenção devido à sua atividade anticancerígena em diversas linhagens de células cancerosas, como câncer de mama, leucemia, câncer do colo do útero, câncer de pulmão, câncer de cólon e melanoma (SELVAM *et al.*, 2017).

Um importante membro da família dos pterocarpanos (PTC), foco de estudo do presente trabalho, é o (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC) – fórmula molecular $C_{18}H_{18}O_5$, CAS N° 56782-49-1, nome iupac 2,3,9-trimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-[1]benzofuro[3,2-c]chromene. As estruturas moleculares do PTC e do TM-PTC estão apresentadas na Figura 5. O TM-PTC é um composto isolado do cerne da árvore brasileira *Platymiscium floribundum* Vogel (Fabaceae) e apresenta elevada citotoxicidade contra diversas linhagens de células cancerígenas, incluindo leucemia (HL-60 e CEM), mama (MCF-7), cólon (HCT-8) e pele (B16) (FALCÃO *et al.*, 2005).

Em estudos *in vitro*, o TM-PTC demonstrou citotoxicidade notável, com valores de CI_{50} (Concentração Inibitória de 50%, é uma medida que indica a quantidade de uma substância necessária para inibir um determinado processo ou componente biológico em 50% da sua atividade inicial) inferiores a $1\text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, indicando alta eficácia na inibição do crescimento celular tumoral (MILITÃO, 2005). Além disso, ensaios *in vivo* utilizando o modelo de tumor Sarcoma 180 em camundongos mostraram que a administração do composto na dose de $25\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ por sete dias resultou em uma inibição tumoral de 19% (FISCHER *et al.*, 2013).

Figura 5 – Estruturas químicas de compostos pertencentes à classe dos pterocarpanos. (A) Estrutura química geral de um pterocarpano (PTC), destacando os grupos substituintes (R1–R7) responsáveis pela diversidade estrutural da classe. O núcleo tetracíclico é característico deste tipo de fitoalexina, frequentemente encontrado em espécies da família Fabaceae. (B) Estrutura química do 2,3,9–trimetoxipterocarpano (TM-PTC, fórmula molecular $C_{18}H_{18}O_5$), um derivado natural contendo três grupos metoxila nas posições R2, R3 e R6, enquanto as posições R1, R4, R5 e R7 apresentam átomos de hidrogênio como substituintes.



Fonte: Adaptado de (FARIAS *et al.*, 2020)

3 MODELAGEM MOLECULAR

A modelagem molecular, de acordo com a IUPAC, envolve a exploração das estruturas e das propriedades moleculares por meio da utilização de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando obter valores físico-químicos reais ou aproximados. A modelagem molecular abrange todos os métodos teóricos, os quais são divididos em clássicos e quânticos (MELO *et al.*, 2019).

Os métodos clássicos da modelagem molecular incluem a Mecânica Molecular (MM) e a Dinâmica Molecular (DM). Por outro lado, os métodos quânticos, mais complexos, englobam cálculos semi-empíricos e cálculos *ab initio*, os quais possuem abordagens específicas, como o método de Hartree-Fock (HF) e a Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, Density Functional Theory, DFT), entre outros (CARVALHO *et al.*, 2003; SANT'ANNA, 2009).

A diferença entre um cálculo de Mecânica Molecular (MM) e Dinâmica Molecular (DM), está no fato de que, na DM, calcula-se o comportamento da energia de interação dependente do tempo, enquanto no cálculo de MM, a modelagem preocupa-se apenas com o potencial de energia global que será adquirido ao equilíbrio do sistema (MELO *et al.*, 2019).

Diversas alternativas estão disponíveis quando se trata de escolher o método de cálculo a ser empregado em uma estratégia específica de modelagem molecular. A decisão de aplicar um método em detrimento de outro é determinada pelo compromisso entre tempo e precisão dos resultados e pela complexidade do sistema a ser analisado (COHEN *et al.*, 1990).

3.1 Mecânica Molecular (MM)

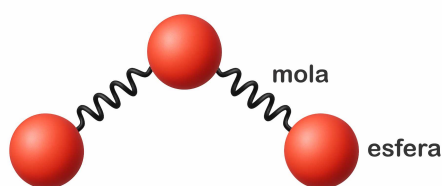
O termo Mecânica Molecular passou a ser utilizado na década de 1970 para descrever a aplicação da mecânica clássica na análise de estruturas moleculares em estado de equilíbrio. A Mecânica Molecular é um método empírico que descreve as moléculas em termos dos “átomos ligados”, os quais sofrem distorções em relação a uma geometria idealizada devido às forças de van der Waals (estéricas) e interações coulômbicas (carga-carga) (LEVINE *et al.*, 2009).

Sabemos pela Mecânica Quântica que as moléculas são conjuntos de nuvens eletrônicas que compartilham elétrons através de camadas. Os métodos de Mecânica Molecular negligenciam a movimentação dos elétrons e a energia é calculada somente em função das posições nucleares. Essa consideração promove uma simplificação significativa de cálculos matemáticos, nos permitindo realizar modelagens moleculares com uma maior quantidade de

átomos (LEVINE *et al.*, 2009; HINCHLIFFE, 2003).

Conforme os postulados da Mecânica Clássica relativos à estrutura molecular, os átomos são representados como esferas indivisíveis interligadas por molas devidamente calibradas (RODRIGUES, 2001). Estas molas possuem constantes de força características que são as ligações químicas, como exemplificado na ilustração apresentada na Figura 6.

Figura 6 – Representação de uma molécula sob a ótica da Mecânica Molecular.



Fonte: Adaptado de (RODRIGUES, 2001).

A energia total de uma molécula pode ser decomposta em diversas componentes conhecidas como forças potenciais ou equações de energia potencial. Essas forças potenciais são calculadas de forma independente e, posteriormente, somadas para obter a energia total da molécula. Exemplos de forças potenciais incluem equações que descrevem a deformação do comprimento (s), o ângulo de ligação (a), o ângulo de torção (t), interações de van der Waals (vdW) etc. Essas equações contribuem para definir a superfície de energia potencial de uma molécula (RODRIGUES, 2001). Logo, a representação do campo de força em uma modelagem molecular pode ser escrita de forma simplificada na equação 3.1.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{ligação}} + E_{\text{ângulo}} + E_{\text{torção}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{Coulomb}} \quad (3.1)$$

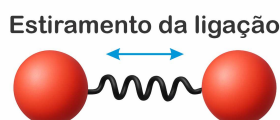
Onde:

- E_{total} : Energia potencial total.
- $E_{\text{ligação}}$: Energia associada ao alongamento ou compressão das ligações químicas.
- $E_{\text{ângulo}}$: Energia associada à variação dos ângulos entre três átomos ligados.
- $E_{\text{torção}}$: Energia associada à rotação em torno das ligações químicas (ângulos de torção).
- E_{vdW} : Energia de interação de van der Waals.
- E_{Coulomb} : Energia de interação eletrostática entre cargas parciais (interações de Coulomb).

Como mostrado na Figura 6, cada átomo é assumido como uma esfera de massa m e cada ligação como uma mola. Se uma ligação específica é comprimida ou estirada, a energia

associada aumenta (Figura 7). Nesse contexto, o campo de força é parametrizado por valores de distância, como no caso de uma ligação C–C com hibridização sp^3 . Qualquer desvio desses valores resulta em um aumento na energia da molécula (RODRIGUES, 2001).

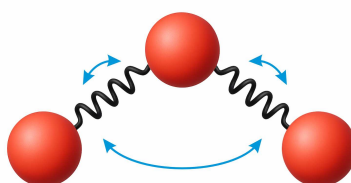
Figura 7 – Deformação no comprimento de ligação.



Fonte: Adaptado de (RODRIGUES, 2001).

A função potencial para a deformação angular (Figura 8) deve levar em consideração a variedade de átomos e a hibridização molecular. Dessa forma, o campo de força precisa ser capaz de incorporar situações especiais, como o caso particular do ciclobutano, por exemplo (RODRIGUES, 2001). A configuração quadricíclica do ciclobutano confere a este composto um interesse especial no âmbito da química orgânica. Devido à disposição angular dos átomos de carbono, a molécula experimenta uma considerável tensão. Isso ocorre porque os ângulos de ligação ideais para átomos de carbono em compostos alifáticos saturados são aproximadamente $109,5^\circ$, ao passo que, no ciclobutano, esses átomos são forçados a um ângulo de 90° (material-properties, 2024).

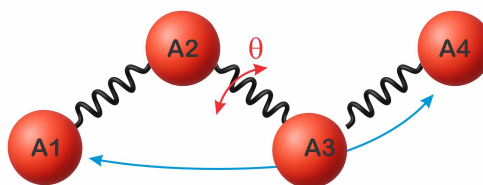
Figura 8 – Deformação no ângulo de ligação.



Fonte: Adaptado de (RODRIGUES, 2001).

A análise conformacional implica na variação do ângulo de torção (θ), que é determinado por quatro átomos (A1, A2, A3 e A4). Essas rotações dentro da molécula requerem energia. Na Figura 9, o ângulo de torção θ é de 180° , posicionando os átomos A1 e A4 o mais distantes possível (conformação mais estável). Alterações no ângulo de torção θ resultam na aproximação desses átomos, causando um aumento na energia do sistema (RODRIGUES, 2001).

Figura 9 – Ângulo de torção (θ) com um valor de 180° .

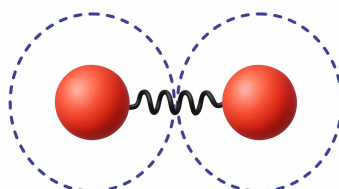


Fonte: Adaptador de (RODRIGUES, 2001).

Quando as moléculas interagem entre si sem a formação de uma ligação química forte, ocorre uma contribuição para a energia de interação denominada contribuição não vinculada. Essas contribuições são frequentemente modeladas como forças do tipo Lennard-Jones, que representam forças atrativas de grandes distâncias, porém de baixa intensidade, conhecidas como interações de van der Waals (MELO *et al.*, 2019). O raio de van der Waals de um átomo representa o seu tamanho efetivo. Quando dois átomos não ligados se aproximam, a atração de van der Waals entre eles aumenta, resultando em uma diminuição na energia. Quando a distância entre eles é igual à soma dos raios de van der Waals, a atração é máxima. Se os átomos são ainda mais aproximados, ocorre uma intensa repulsão de van der Waals –Figura 10 (RODRIGUES, 2001).

A última contribuição para a geração do campo de força por meio das energias de interações entre as moléculas é a interação de Coulomb, que considera a diferença de eletronegatividade entre os átomos (MELO *et al.*, 2019). Na maioria dos campos de força, não se leva em conta o fluxo de elétrons nem os elétrons como partículas; em vez disso, são utilizadas cargas parciais. Geralmente, as cargas parciais atribuídas aos átomos permanecem constantes ao longo da simulação (PUC-Rio, 2024).

Figura 10 – Interações de van der Waals.



Fonte: Adaptado de (RODRIGUES, 2001).

A energia de interação entre duas moléculas pode ser determinada pela diferença entre a energia do complexo formado pela interação e a soma das energias das moléculas isoladas.

Essa relação é expressa pela seguinte equação 3.2.

$$E_{\text{interação}} = E_{\text{complexo}} - (E_{\text{molécula A}} + E_{\text{molécula B}}) \quad (3.2)$$

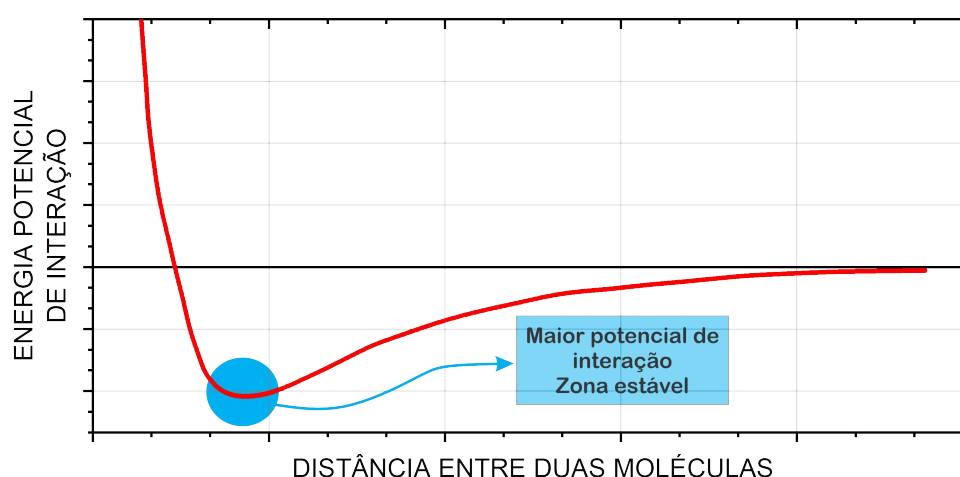
Onde:

- $E_{\text{interação}}$: energia de interação entre as moléculas A e B.
- E_{complexo} : energia total do sistema contendo as moléculas A e B interagindo (como um complexo).
- $E_{\text{molécula A}}$: energia da molécula A isolada.
- $E_{\text{molécula B}}$: energia da molécula B isolada.

Nota: Quando $E_{\text{interação}}$ apresentar valor negativo, isso indica que a interação entre as moléculas é energeticamente favorável, evidenciando uma atração entre elas e sugerindo a formação de um complexo estável. Valores positivos, por outro lado, indicam repulsão entre as moléculas.

Na modelagem molecular, o objetivo do cálculo do campo de força na interação entre duas moléculas é fornecer o potencial global dessa interação, tendo como variável a distância entre os átomos. O ponto mínimo desse potencial é representado na Figura 11 (MELO *et al.*, 2019).

Figura 11 – Representação esquemática do potencial de energia de interação entre átomos e moléculas.



Fonte: Adaptado de (R. L. F. Melo, 2019).

3.2 Modelagem Molecular de Fármacos

O processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é longo, complexo e exige a integração de áreas como inovação, conhecimento, tecnologia, gerenciamento e investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008). O desenvolvimento de novas entidades químicas (NCEs, do inglês *new chemical entities*) é um processo demorado e de elevado custo. Desde a fase inicial de concepção até a chegada de um único fármaco ao mercado, são necessários entre 12 e 15 anos de investimentos contínuos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), com estimativas de gastos totais que variaram, no biênio 2004-2006, entre US\$ 500 e 880 milhões (WADOOD *et al.*, 2013).

Métodos computacionais são amplamente utilizados no desenvolvimento de novos fármacos, desde a identificação de moléculas com atividade biológica até a otimização de múltiplas propriedades de compostos líderes. Com os avanços em hardware, software e metodologias, esses processos, antes restritos a estações de trabalho de alto desempenho, passaram a ser realizados em microcomputadores com maior rapidez (MOITESSIER *et al.*, 2008). Nesse cenário, a integração entre técnicas experimentais e computacionais tornou-se fundamental no planejamento de fármacos, destacando-se as estratégias SBDD (baseada na estrutura) e LBDD (baseada no ligante) (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008).

O *Drug Design* Baseado na Estrutura (SBDD, do inglês *Structure-Based Drug Design*) é uma abordagem que se fundamenta no conhecimento detalhado da configuração tridimensional dos alvos moleculares. Para sua aplicação, é essencial a obtenção prévia da estrutura 3D da macromolécula de interesse, a qual pode ser determinada por meio de técnicas como cristalografia de raios X, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) ou modelagem por homologia (ANDRICOPULO *et al.*, 2008). As estruturas obtidas por esses métodos são geralmente disponibilizadas em bases de dados públicas de livre acesso, sendo o Protein Data Bank (PDB, <<https://www.rcsb.org/>>) uma das principais fontes de consulta.

Os campos de força são empregados para calcular a energia de interação entre proteínas e ligantes, considerando potenciais de interação par-a-par que incluem forças de van der Waals e interações eletrostáticas. Esses cálculos são fundamentais para prever a afinidade de ligação e a estabilidade dos complexos formados, auxiliando na identificação e otimização de novos compostos bioativos (PISSURLENKAR *et al.*, 2009). O software Materials Studio tem se destacado como uma plataforma robusta para o desenvolvimento racional de fármacos, notadamente pela sua capacidade de aplicar campos de força em simulações moleculares,

possibilitando a análise precisa de interações intermoleculares e a predição da afinidade entre compostos bioativos e seus alvos biológicos (GOODS, 2024).

4 METODOLOGIA

O presente trabalho tem como objetivo principal investigar a afinidade entre três ciclodextrinas (CD) naturais e a molécula trimetoxipterocarpano (TM-PTC). A investigação foi conduzida através de modelagem molecular (MM) clássica, visando determinar as configurações que apresentam os maiores potenciais de interação (mínimos).

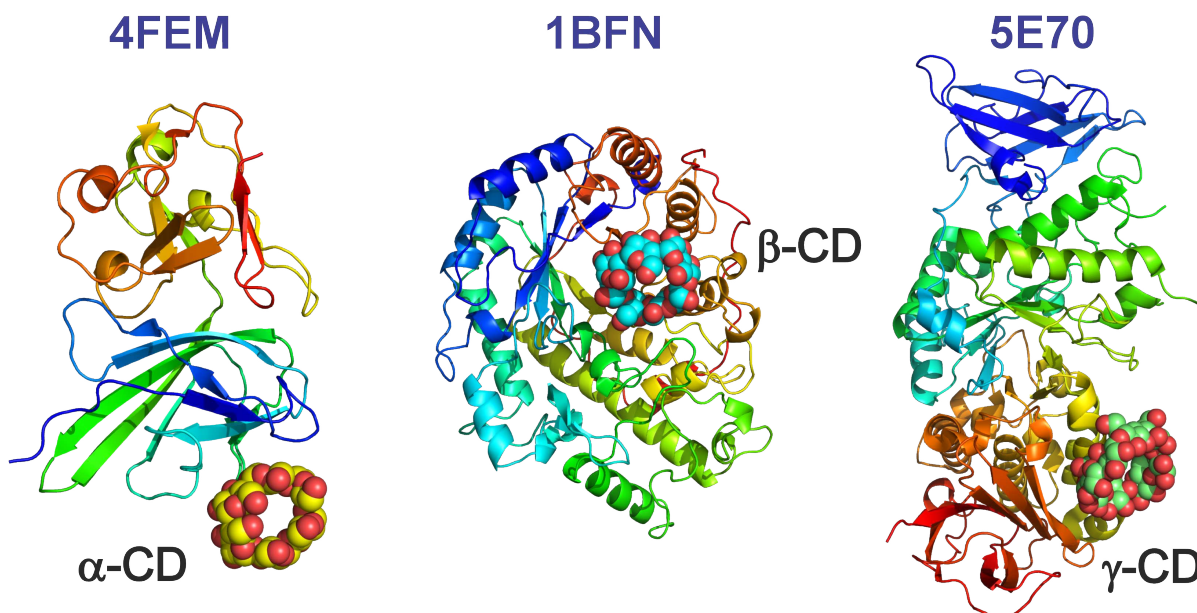
Utilizou-se o módulo Forcite do pacote Materials Studio 5.5 (MEUNIER; ROBERTSON, 2021) para obter a geometria otimizada das moléculas de interesse. Em seguida, com as estruturas otimizadas, foi calculada a energia de interação (E_{int}) por meio da varredura (scan) na superfície de energia potencial, considerando diversas configurações relativas entre as moléculas (CD e TM-PTC). A ciclodextrina (CD) foi mantida com o centroide fixo, servindo como referência para as rotações e translações aplicadas à molécula de trimetoxipterocarpano. Para cada incremento de rotação da ciclodextrina, realizaram-se rotações e translações do pterocarpano, permitindo a determinação da energia de interação correspondente a cada configuração espacial. Todos os cálculos foram conduzidos utilizando o módulo Forcite, que emprega os parâmetros do campo de força Universal (UFF, Universal Force Field) (RAPPÉ *et al.*, 1992).

4.1 Otimização da geometria das Ciclodextrinas (CDs): α -, β - e γ -CD

As coordenadas atômicas iniciais foram obtidas a partir das estruturas cristalinas das ciclodextrinas (CDs) complexadas com proteínas a partir do banco de dados de proteínas (PDB, do inglês, protein data bank). A estrutura 3D da α -ciclodextrina foi obtida através de sua extração do complexo SusE com α -ciclodextrina, código PDB 4FEM (KOROPATKIN *et al.*, 2012). O complexo beta amilase com β -ciclodextrina, código PDB 1BFN (ADACHI *et al.*, 1998), importado do Protein Data Bank (PDB), foi utilizado para obter a 3D da β -ciclodextrina. Para a γ -CD foi obtida através da enzima de ramificação de *E. coli* com γ -ciclodextrina, código PDB 5E70 (FENG *et al.*, 2015). A Figura 12 apresenta as três proteínas destacando as CDs em cada uma delas.

Utilizando o software Materials Studio 5.5 as três ciclodextrinas – α -CD, β -CD e γ -CD – foram isoladas, conforme mostrado na Figura 13. Na imagem, podemos observar sua forma tronco-cônica, bem como a identificação dos átomos: os átomos de carbono estão destacados em cores diferentes para cada tipo de ciclodextrina (amarelo para α -CD, azul para β -CD e verde para γ -CD), enquanto os oxigênios estão em vermelho e os hidrogênios em cinza.

Figura 12 – Estruturas cristalinas de ciclodextrinas (CDs) complexadas com proteínas, obtidas a partir do Protein Data Bank (PDB). (Esquerda) Complexo da α -ciclodextrina (α -CD) com a proteína de entrada PDB: 4FEM; (Centro) β -ciclodextrina (β -CD) com a proteína PDB: 1BFN; (Direita) γ -ciclodextrina (γ -CD) com a proteína PDB: 5E70. As CDs estão representadas como esferas azuis, destacando sua conformação cíclica e a interação com as cadeias polipeptídicas.



Fonte: Adaptado de (KOROPATKIN *et al.*, 2012; ADACHI *et al.*, 1998; FENG *et al.*, 2015).

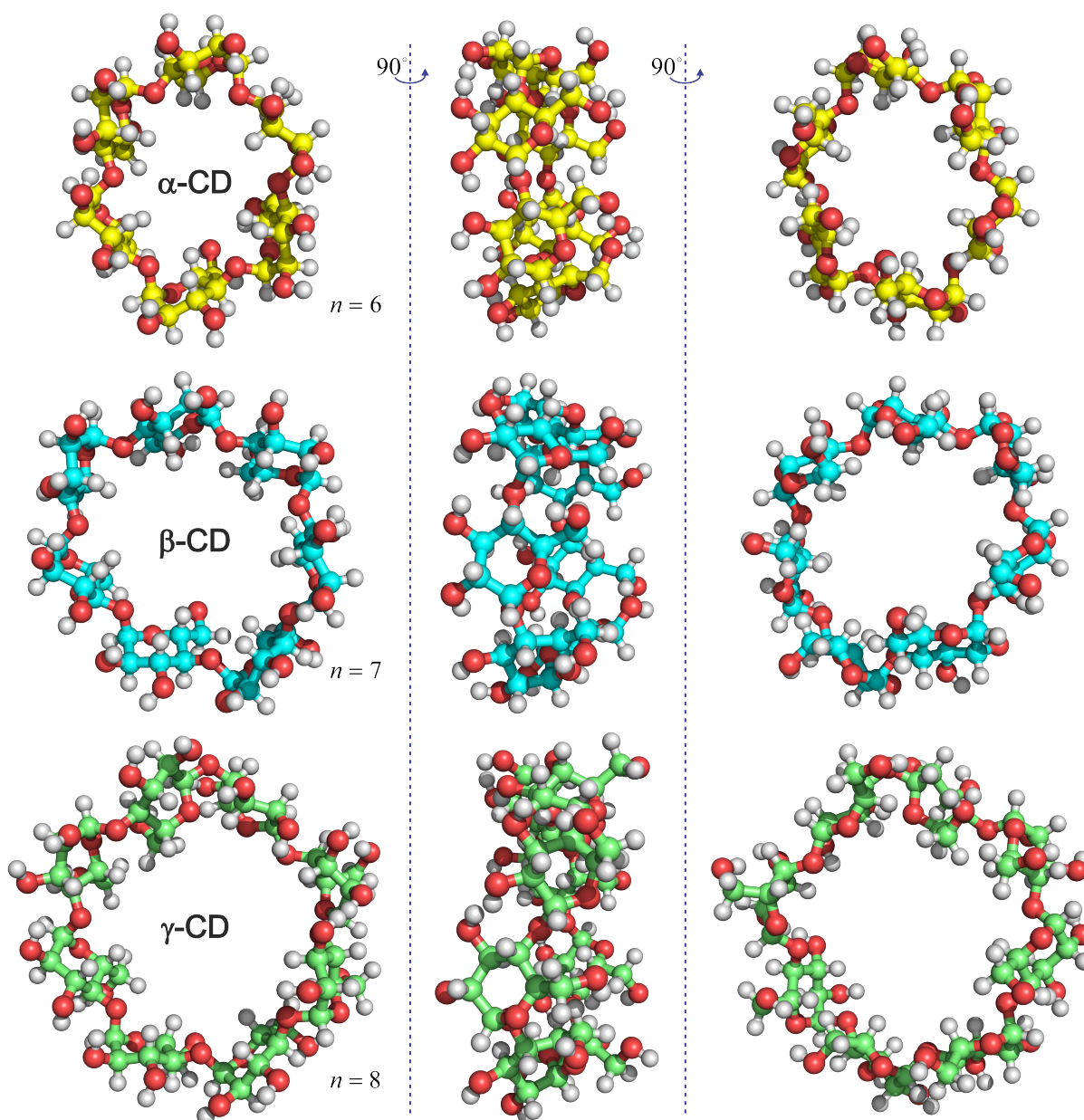
As moléculas neste estudo foram otimizadas utilizando a abordagem da modelagem molecular clássica, baseada no campo de força mencionado na Equação 3.1, previamente citada no contexto de mecânica molecular na fundamentação teórica. Metodologicamente, essa equação é incorporada no pacote do *Forcite*, que emprega os parâmetros do campo de força Universal (UFF) para a otimização das moléculas em relação aos seguintes critérios: ângulos, torções, comprimentos de ligação, interações de van der Waals e interações de Coulomb (RODRIGUES, 2001). Os parâmetros utilizados no software de simulação estão apresentados na Tabela 2.

Antes da otimização, as ciclodextrinas possuíam as seguintes propriedades moleculares, conforme mostrado na Tabela 3.

4.2 Otimização da geometria do (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC)

A molécula do (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC, fórmula molecular $C_{18}H_{18}O_5$, CAS No. 56782-49-1) foi construída na interface gráfica do software Materials Studio 5.5. A estrutura molecular do TM-PTC é mostrada na Figura 14.

Figura 13 – Estruturas moleculares das ciclodextrinas α -, β - e γ -CD obtidas a partir dos arquivos PDB 4FEM, 1BFN e 5E70, respectivamente. As estruturas são apresentadas em três orientações: vista superior (esquerda), lateral (centro) e inferior (direita). Os átomos de carbono estão destacados em cores diferentes para cada tipo de ciclodextrina (amarelo para α -CD, azul para β -CD e verde para γ -CD), enquanto os oxigênios estão em vermelho e os hidrogênios em cinza. As imagens ilustram claramente o aumento progressivo do diâmetro da cavidade interna conforme o número de unidades de glicopiranosose aumenta de seis (α -CD) para sete (β -CD) e oito (γ -CD).



Fonte: Adaptado de (KOROPATKIN *et al.*, 2012; ADACHI *et al.*, 1998; FENG *et al.*, 2015).

Tabela 2 – Parâmetros utilizados na otimização das moléculas.

Ferramenta de otimização utilizada	Forcite calculation
Otimização	Geomtry
Algoritmo utilizado	<i>Smart</i>
Energia	$2 \times 10^{-5} \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$
Força	$0,001 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$
Máximo de interações para convergência	1000
Qualidade da simulação	<i>Ultrafine</i>
Eletrostática	<i>Atom based</i>
van der Waals	<i>Atom based</i>

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Tabela 3 – Propriedades das CDs antes da otimização.

Parâmetro	α -ciclodextrina	β -ciclodextrina	γ -ciclodextrina
^a Energia total	976,34	1384,65	883,71
^a Energia de valência	283,26	319,84	417,83
^a Ligação	189,41	551,28	280,47
^a Ângulo	80,37	66,60	9127,52
^a Torção	13,48	1,96	9,84
Inversão	0,000	0,000	0,000
^a Interação	693,07	764,81	465,876
^a van der Waals	693,07	764,81	465,876
Eletrostática	0,000	0,000	0,000
^b rms force	$2,923 \times 10^2$	$2,039 \times 10^2$	$1,071 \times 10^2$
^b max force	$3,922 \times 10^3$	$1,587 \times 10^3$	$1,038 \times 10^3$

^akcal · mol⁻¹; ^bkcal · mol⁻¹ · Å⁻¹.

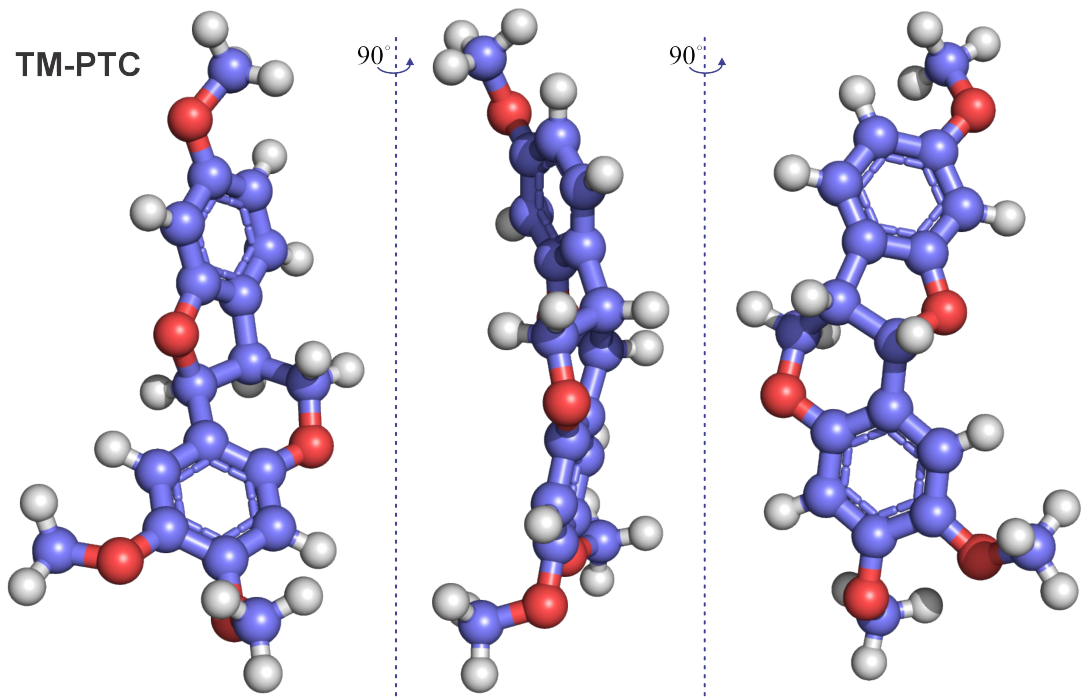
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

A molécula do TM-PTC teve seus hidrogênios adicionados e foi otimizada utilizando o mesmo referencial teórico e os parâmetros empregados para as ciclodextrinas (CDs) e que estão apresentados na Tabela 2. Antes da otimização, o TM-PTC possuía as seguintes propriedades moleculares, mostradas na tabela 4.

4.3 Modelagem Molecular da interação Ciclodextrina e Pterocarpano: α -CD@TM-PTC, β -CD@TM-PTC e γ -CD@TM-PTC

Para determinar a energia de interação entre as três CDs (α -CD, β -CD e γ -CD) e a molécula do pterocarpano (TM-PTC), CD@TM-PTC, utilizamos o pacote Forcite do software Materials Studio 5.5.

Figura 14 – Representação molecular do (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC), C₁₈H₁₈O₅, em três orientações espaciais: vista lateral esquerda, vista frontal e vista lateral direita. Os átomos de carbono estão representados em azul, oxigênios em vermelho, e hidrogênios em cinza. A estrutura plana e rigidamente conjugada do cromóforo é evidenciada pelas vistas lateral e frontal, características que favorecem interações π - π e inclusão em cavidades hospedeiras como as ciclodextrinas.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Tabela 4 – Propriedades do pterocarpano antes da otimização.

Parâmetro	2,3,9 – trimetoxipterocarpano (TM-PTC)
^a Energia total	89,12
^a Energia de valência	52,94
^a Ligação	7,29
^a Ângulo	32,27
^a Torção	13,33
Inversão	0,052
^a Interação	36,18
^a van der Waals	36,18
Eletrostática	0,000
^b rms force	1,700 × 10 ¹
^b max force	5,997 × 10 ¹

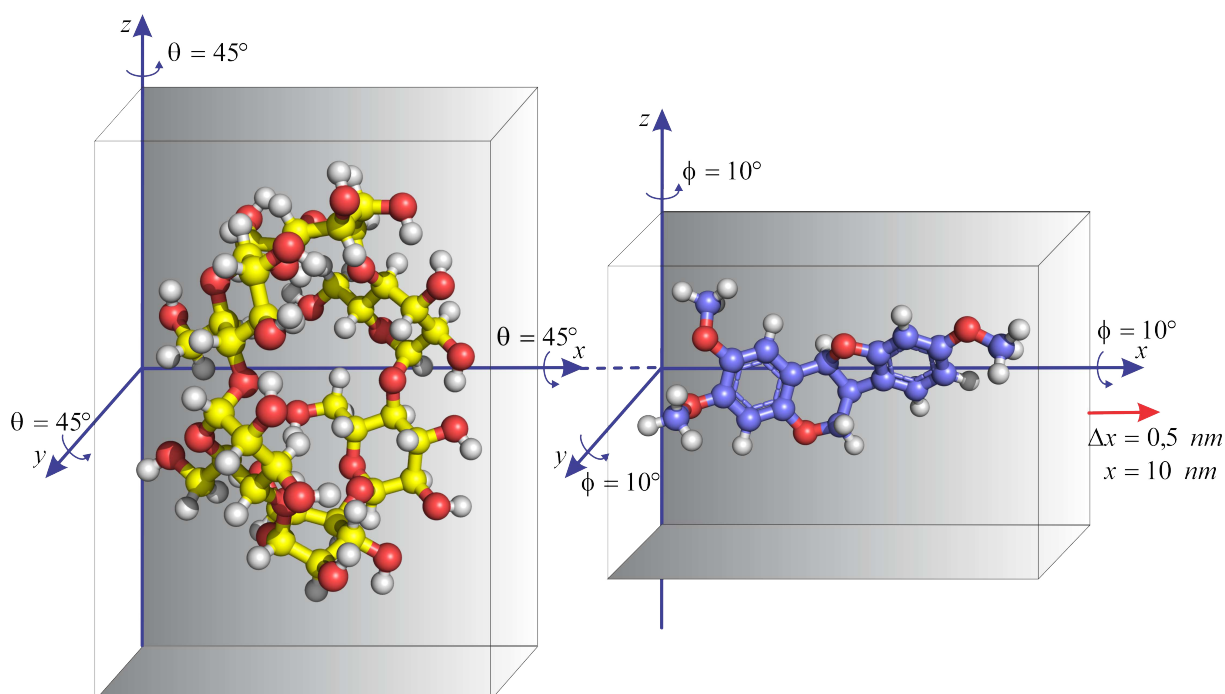
^akcal · mol⁻¹; ^bkcal · mol⁻¹ · Å⁻¹.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

As simulações seguiram o roteiro codificado em *script* que realiza rotações, trans-

lações, cálculos de energia das estruturas para cada configuração e organiza os resultados em tabelas. O *scan* realizado consiste em fixar uma estrutura no eixo $(0,0,0)$ e variar a posição da outra estrutura, calculando o potencial da energia de interação formada. Logo, na interação CD@TM-PTC, cada CD no eixo $(0,0,0)$, onde ela sofreu rotações no eixo x , enquanto o TM-PTC teria sua posição sendo variada, sofrendo rotações e translações. A Figura 15 mostra a representação da varredura da superfície de energia potencial para as CD@TM-PTC. A Figura 16 representa a posição das moléculas antes das rotações e translações efetuadas pelo *script*.

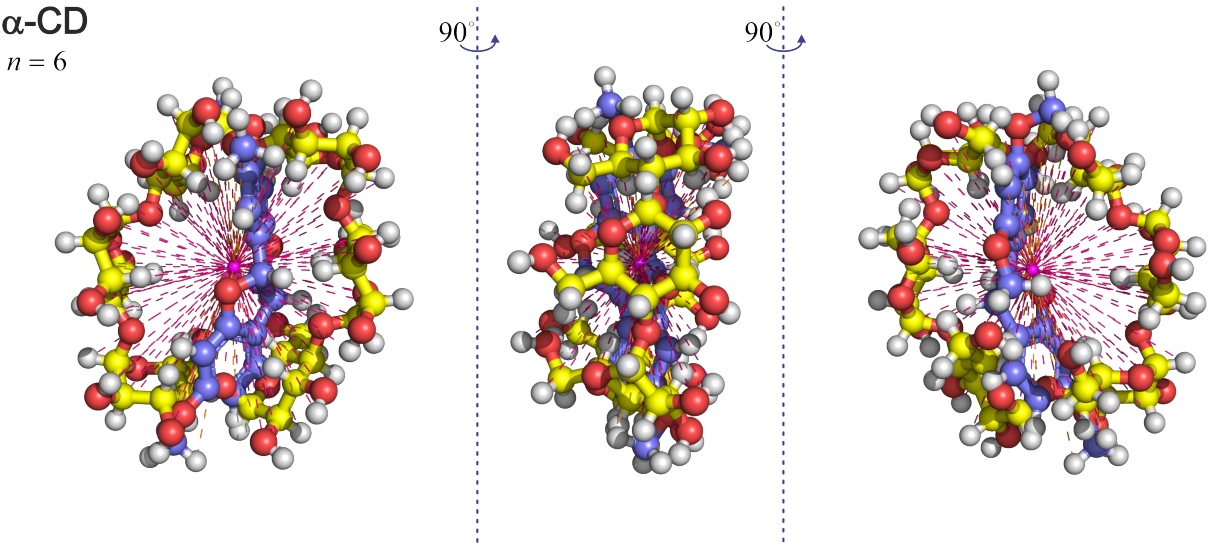
Figura 15 – Representação esquemática da varredura da superfície de energia potencial para as interações CD@TM-PTC.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

A metodologia de variação do pterocarpano teve como premissa testar o maior número possível de variações angulares, na tentativa de encontrar a melhor configuração de encaixe (encapsulamento) da molécula TM-PTC em cada uma das ciclodextrinas, respeitando a relação entre custo computacional e precisão dos resultados. Diante disso, foi seguido o roteiro de rotacionar a CD no eixo x e transladar no eixo x a partir do centróide da CD a 10 nm de distância, e calculando a energia de interação da configuração a cada step de 0,5 nm, enquanto o TM-PTC rotacionava nos seus três eixos, x , y e z , até completar a rotação total de 360° em cada eixo com steps de 10° , e calculando novamente a energia a cada step. Essa simulação

Figura 16 – Posição inicial relativa entre a α -ciclodextrina e o TM-PTC.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

resultou em três sistemas de resultados, sendo eles translação mais rotação do TM-PTC no eixo x , translação mais rotação no eixo y e translação mais rotação no eixo z .

Após concluída a simulação, a mesma foi realizada novamente rotacionando a CD nos eixos y e z . Sendo assim, para cada três rotações da CD, teremos nove sistemas de resultados. A CD rotacionou nos eixos x , y e z até completar a rotação total de 360° , com steps de 45° . A tabela 5 apresenta os nove sistemas de resultados que foram obtidos por meio das simulações.

Tabela 5 – Sistemas de resultados para as interações CD@TM-PTC.

Eixo de rotação da CD	Eixo de rotação do TM-PTC	Nomenclatura
x	x	CxPx
	y	CxPy
	z	CxPz
y	x	CyPx
	y	CyPy
	z	CyPz
z	x	CzPx
	y	CzPy
	z	CzPz

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Otimização da geometria: α -ciclodextrina, β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina

A otimização das moléculas teve como objetivo identificar as estruturas mais estáveis para o estudo da interação ciclodextrina@pterocarpano (CD@TM-PTC).

A Tabela 6 apresenta a energia das três ciclodextrinas (CD) após a otimização. Ao comparar essas propriedades com as descritas na Tabela 3 do capítulo de metodologia, observamos uma diferença nos valores desses parâmetros, indicando que houve um ajuste nos átomos presentes na molécula para alcançar o mínimo de energia potencial.

A α -ciclodextrina (α -CD) passou de uma energia total de $976,34 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para $178,26 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, sendo uma redução de 81,74%. As parcelas que contribuíram para essa energia incluem a parcela de valência, ligação, ângulo, torção, interação não ligante e forças de van der Waals.

Tabela 6 – Propriedades das CDs antes (inicial) e depois (opt) da otimização.

Parâmetro	α -ciclodextrina		β -ciclodextrina		γ -ciclodextrina	
	inicial	opt	inicial	opt	inicial	opt
^a Energia total	976,34	178,26	1384,65	201,62	883,71	225,35
^a Energia de valência	283,26	93,32	319,84	101,92	417,83	110,91
^a Ligação	189,41	20,41	551,28	23,44	280,47	26,62
^a Ângulo	80,37	66,60	66,60	75,51	9127,52	78,48
^a Torção	13,48	6,31	1,96	5,96	9,84	5,81
Inversão	0	0	0	0	0	0
^a Interação	693,07	84,94	764,81	99,70	465,876	114,43
^a van der Waals	693,07	84,94	764,81	99,70	465,876	114,43
Eletrostática	0	0	0	0	0	0
^b _{rms} force	$2,923 \cdot 10^2$	$7,128 \cdot 10^{-5}$	$2,039 \cdot 10^2$	$7,42 \cdot 10^{-3}$	$1,071 \cdot 10^2$	$9,57 \cdot 10^{-5}$
^b _{max} force	$3,922 \cdot 10^3$	$3,625 \cdot 10^{-4}$	$1,587 \cdot 10^3$	$3,492 \cdot 10^{-2}$	$1,038 \cdot 10^3$	$5,639 \cdot 10^{-4}$

^akcal $\cdot$ mol⁻¹; ^bkcal $\cdot$ mol⁻¹ $\cdot$ Å⁻¹.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Ao compararmos os dados da Tabela 6, podemos verificar uma redução da energia total da molécula de β -ciclodextrina de $1384,65 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para $201,62 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, ou seja, uma redução de 85,44% na energia total da molécula. Essa redução tem uma proporção semelhante à ocorrida para a otimização da α -CD, a qual verificamos anteriormente que foi de 81,74%.

A energia total encontrada após a otimização da molécula de γ -ciclodextrina (γ -

CD) foi de $225,35 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, como podemos verificar na Tabela 6. Esse valor implica uma redução de 74,50%, se comparado com o valor de $883,71 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Embora esse valor seja considerável, é possível verificar que foi o menor percentual de redução se comparado com as ciclodextrinas estudadas de menor porte. Isso mostra que o complexo enzima de ramificação de *E. coli* com γ -CD (código PDB, 5E70) foi o que menos influenciou a estrutura inicial da ciclodextrina.

5.2 Otimização da geometria do (+)-(6aS,11aS)-2,3,9-trimetoxipterocarpano(TM-PTC)

Comparando a Tabela 7, pós otimização, com a Tabela 4, podemos observar que a energia total do TM-PTC saiu de $89.12 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para $70.95 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, resultando em uma redução de 20,39%. Assim como para as ciclodextrinas, as parcelas que contribuíram para essa energia incluem a parcela de valência, ligação, ângulo, torção, interação não ligante e forças de van der Waals.

Tabela 7 – Propriedades do 2,3,9 – trimetoxipterocarpano (TM-PTC) antes (inicial) e depois (opt) da otimização.

Parâmetro	2,3,9 – trimetoxipterocarpano (TM-PTC)	
	inicial	opt
^a Energia total	89,12	70,95
^a Energia de valência	52,94	37,29
^a Ligação	7,29	6,70
^a Ângulo	32,27	24,81
^a Torção	13,33	5,75
Inversão	0,052	0,03
^a Interação	36,18	33,65
^a van der Waals	36,18	33,65
Eletrostática	0	0
^b _{rms} force	$1,700 \cdot 10^1$	$2,722 \cdot 10^{-5}$
^b _{max} force	$5,997 \cdot 10^1$	$1,035 \cdot 10^{-4}$

^a $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$; ^b $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Na otimização das moléculas em estudo, o software Materials Studio 5.5 demonstrou eficiência, sendo a otimização realizada com um critério de convergência de 1000 interações.

5.3 Energia de Interação Ciclodextrina@Pterocarpano: α -CD@TM-PTC, β -CD@TM-PTC e γ -CD@TM-PTC

5.3.1 Energia de interação α CD@TM-PTC

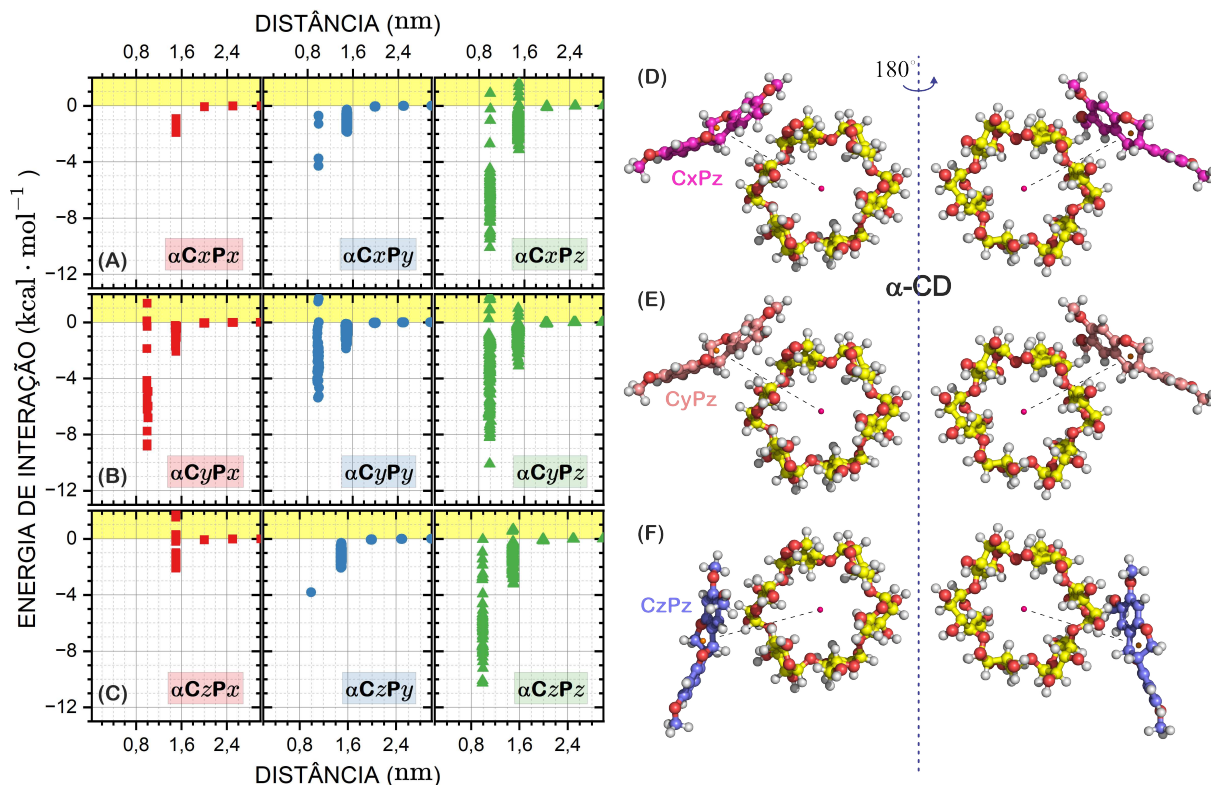
A modelagem molecular da interação α -ciclodextrina@pterocarpano (α -CD@TM-PTC) buscou encontrar as configurações com as maiores energias de interação para cada um dos nove sistemas estudados.

A Figura 17 (esquerda) mostra os potenciais de energia de interação da α -CD com o TM-PTC. A α -CD foi rotacionada nos eixos x (Figura 17(A)), y (Figura 17(B)) e z (Figura 17(C)) enquanto, para cada rotação da α -CD a molécula de TM-PTC foi rotacionada nos eixos x , y e z , respectivamente, seguida de translação ao longo do eixo x . Observa-se que, apesar das variações nos potenciais, há uma tendência de convergência entre 1 nm e 2 nm de distância entre os centroides das moléculas. Além disso, quando a distância ultrapassa 3 nm, a influência na mudança do potencial se torna irrelevante, convergindo para zero.

Na Figura 17(A), podemos observar que, para o sistema CxPx, foi encontrado o valor de aproximadamente $-1,90 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ como o menor potencial de energia. Já para o TM-PTC sendo rotacionado no eixo y (sistema CxPy), a energia foi de aproximadamente $-4,27 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, e para o sistema CxPz, aproximadamente $-10,09 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, apresentando a melhor configuração de energia de interação α -CD@TM-PTC. A Figura 17(D) mostra a configuração de maior potencial de interação para a α -CD rotacionada no eixo x , referente ao sistema CxPz, apresentando uma energia de aproximadamente $-10,09 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ a uma distância de 1 nm entre os centroides.

Os potenciais de energia de interação para a α -CD rotacionada no eixo y são mostrados na Figura 17(B). Podemos observar que, assim como para a α -CD rotacionada no eixo x (Figura 17(A)), há uma tendência de convergência entre 1 nm e 2 nm de distância entre os centroides das moléculas. Também é possível verificar que, para esse segundo eixo de rotação da CD, a rotação do TM-PTC no eixo x (sistema CyPx) obteve uma energia de interação (mínimo do gráfico) quase cinco vezes maior do que para o sistema CxPx, sendo o valor encontrado de aproximadamente $-8,82 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (Figura 17(B)). Na Figura 17(B), podemos observar forte semelhança entre os gráficos encontrados para os sistemas CyPy e CyPz, com os anteriormente citados CxPy e CxPz (Figura 17(A)). Os valores de maior potencial para CyPy e CyPz são, respectivamente, $-5,36 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-10,09 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Figura 17 – Energia de interação clássica (em $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação no eixo x , em nm) entre os centroides para α -ciclodextrina (α -CD), rotacionada ao longo dos eixos x (A), y (B) e z (C) seguida da rotação (nos três eixos) e translação (em x) da molécula TM-PTC.

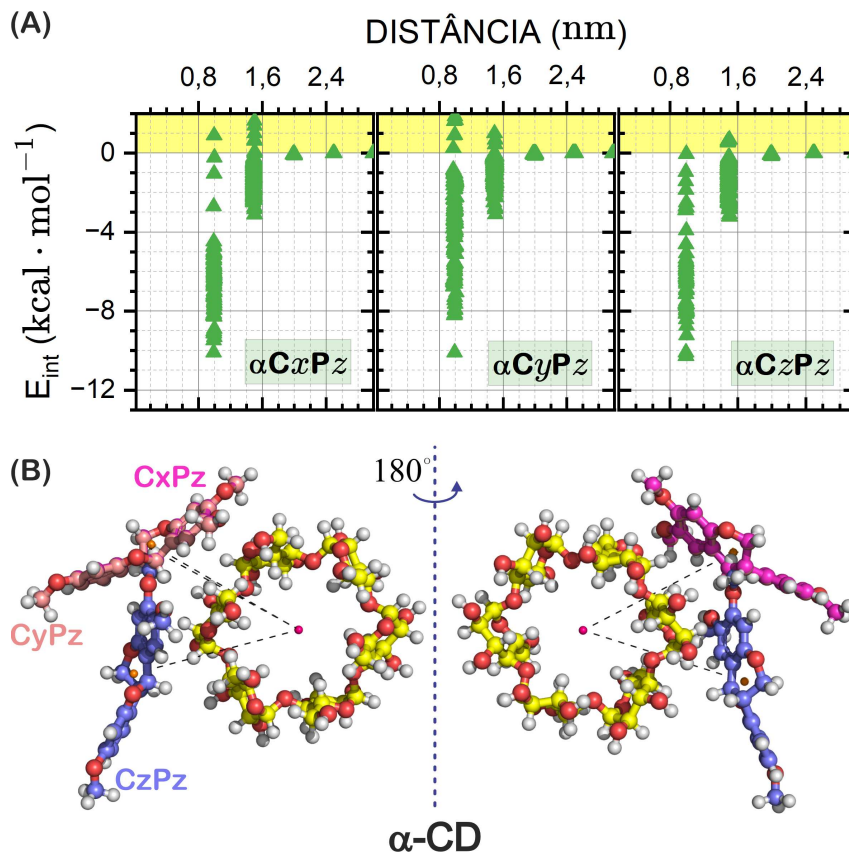


Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

A Figura 17(E) mostra a configuração de maior potencial de interação para a α -CD rotacionada no eixo y , CyPz , onde podemos observar a mesma posição entre as moléculas que o maior potencial para a α -CD rotacionada no eixo x (Figura 17(D)). Concluimos que, para os sistemas de rotação nos eixos x e y da α -CD, o maior potencial de interação ocorre em um ponto comum existente nos dois sistemas de simulação, onde a CD apresenta ângulo de rotação igual a zero, com um valor de energia de interação de $-10,09 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

A Figura 17(C) mostra os potenciais para a α -CD rotacionada no eixo z . O maior potencial encontrado foi na rotação do TM-PTC no eixo z , com valor de aproximadamente $-10,27 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Já para os sistemas CzPx e CzPy , foram encontrados valores semelhantes, sendo estes, respectivamente, $-2,08 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-3,81 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. A configuração de maior potencial de interação para a α -CD rotacionada no eixo z é mostrada na Figura 17(F), onde podemos observar mais uma vez a semelhança com os resultados encontrados para os sistemas x e y (Figuras 17(D) e (E)).

Figura 18 – Energia de interação clássica (em $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação ao longo do eixo x , em nm), para as melhores configurações de energia do complexo com α -ciclodextrina (α -CD), quando a α -CD é rotacionada ao longo dos eixos x , y e z .



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para todos os nove sistemas estudados, o maior potencial de interação (mínimo de energia) foi de $-10,27 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, referente ao sistema CzPz (destacado aqui na Figura 18), onde o potencial entre as moléculas está mostrado na Figura 17(C). Esse resultado foi encontrado para a α -CD rotacionada no eixo z e o TM-PTC rotacionado no eixo z , apresentando a distância entre os centroides das moléculas de aproximadamente 1 nm.

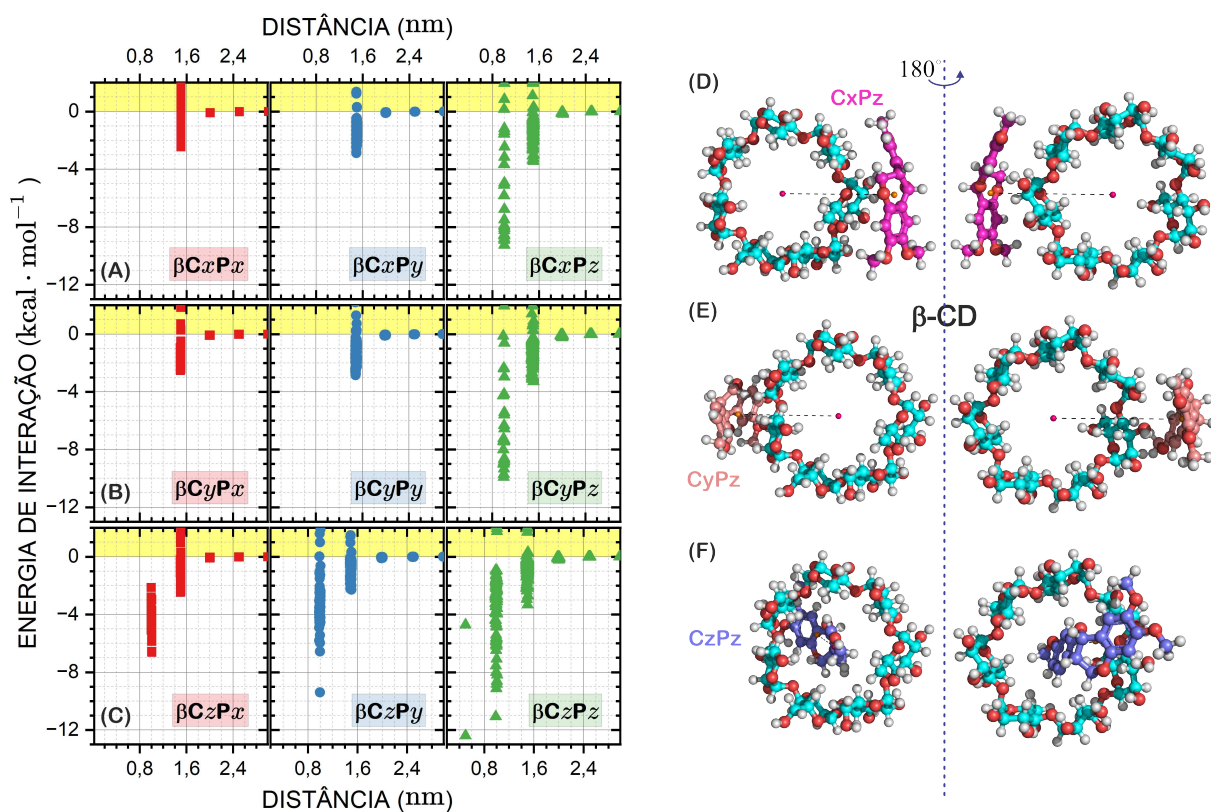
5.3.2 Energia de interação β -CD@TM-PTC

A afinidade entre as moléculas de β -ciclodextrina (β -CD) e o TM-PTC foi avaliada por meio de nove simulações, assim como feito para a análise da interação α -CD@TM-PTC. Os nove sistemas de resultados encontrados foram: βCxPx , βCxPy , βCxPz , βCyPx , βCyPy , βCyPz , βCzPx , βCzPy e βCzPz .

Para a β -CD rotacionada no eixo x , temos os sistemas de resultados βCxPx , βCxPy

e βCxPz , cujos potenciais estão apresentados na Figura 19. Podemos observar que os gráficos para βCxPx e βCxPy (Figura 19(A)) apresentam fortes semelhanças, e que o ponto de maior potencial (mínimo do gráfico) para ambos os sistemas apresenta valores próximos, sendo estes, respectivamente, $-2,44 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-2,88 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Já para βCxPz (Figura 19(A)), o maior potencial de interação encontrado foi de $-9,24 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, o qual é o maior valor registrado para a β -CD rotacionada no eixo x .

Figura 19 – Energia de interação clássica (em $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação no eixo x , em nm) entre os centroides para β -ciclodextrina (β -CD), rotacionada ao longo dos eixos x (A), y (B) e z (C) seguida da rotação (nos três eixos) e translação (em x) da molécula TM-PTC.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

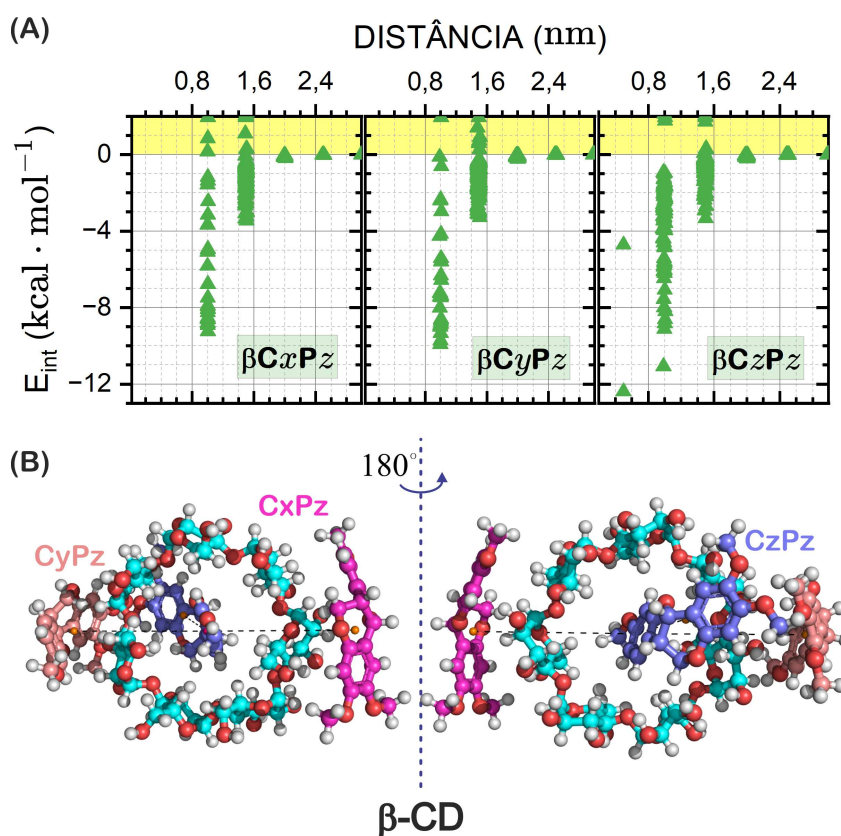
Na Figura 19(D), é possível visualizar a posição das moléculas no ponto de mínimo do gráfico βCxPz (Figura 19(A)). A distância entre os centroides das moléculas é de aproximadamente 1 nm e a energia de interação é de $-9,24 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, como já citada anteriormente. A rotação da β -CD no eixo x não resultou no encapsulamento do TM-PTC.

Os potenciais de interação para a β -CD rotacionada no eixo y estão apresentados na Figura 19(B), onde podemos encontrar fortes semelhanças com os gráficos da Figura 19(A). O sis-

tema βCyPz obteve um ponto de mínimo de $-9,91 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Já os sistemas βCyPx e βCyPy obtiveram energias de interação de $-2,53 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-2,84 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, respectivamente.

A configuração entre as moléculas para o ponto de mínimo do sistema βCyPz é representada na Figura 19(E). Os centroides das moléculas estão a uma distância de aproximadamente 1 nm com energia de interação de $-9,91 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Esse resultado é bastante semelhante ao encontrado para o sistema βCxPz , embora a posição entre as moléculas nos dois sistemas apresente uma distribuição geométrica notavelmente distinta, o que pode ser observado comparando as Figuras 19(D) e (E).

Figura 20 – Energia de interação clássica (em $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação ao longo do eixo x, em nm), para as melhores configurações de energia do complexo com β -ciclodextrina (β -CD), quando a β -CD é rotacionada ao longo dos eixos x, y e z.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Os sistemas βCzPx , βCzPy e βCzPz obtiveram, respectivamente, $-6,61 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, $-9,40 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-12,38 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ como maior potencial de interação. Essas energias correspondem ao ponto mínimo de cada um dos gráficos representados na Figura 19(C). A Figura 19(F) destacada na Figura 20 mostra a configuração das moléculas no ponto mínimo

do gráfico para o sistema βCzPz (Figura 19(C)). Esta foi a única configuração onde ocorreu o encapsulamento do TM-PTC pela β -CD, sendo o de maior potencial encontrado, com um valor de $-12,38 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para uma distância entre os centroides de aproximadamente 0,5 nm. Isso pode ser explicado pelo fato de o encapsulamento proporcionar uma maior superfície de interação entre as moléculas, permitindo, dessa forma, encontrar maiores potenciais de interação.

5.3.3 Energia de interação $\gamma\text{-CD@TM-PTC}$

Por fim, analisaremos a interação do TM-PTC com a ciclodextrina de maior porte, a γ -ciclodextrina (γ -CD). Os resultados das simulações para esse oligossacarídeo, ao ser rotacionado no eixo x , são representados pelos gráficos da Figura 21 (esquerda). Para este conjunto de gráficos, o sistema γCxPy obteve o maior potencial de interação, com valor de $-25,01 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Os sistemas γCxPx e γCxPz apresentaram, nos pontos mínimos do gráfico, valores de $-4,02 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-10,04 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, respectivamente.

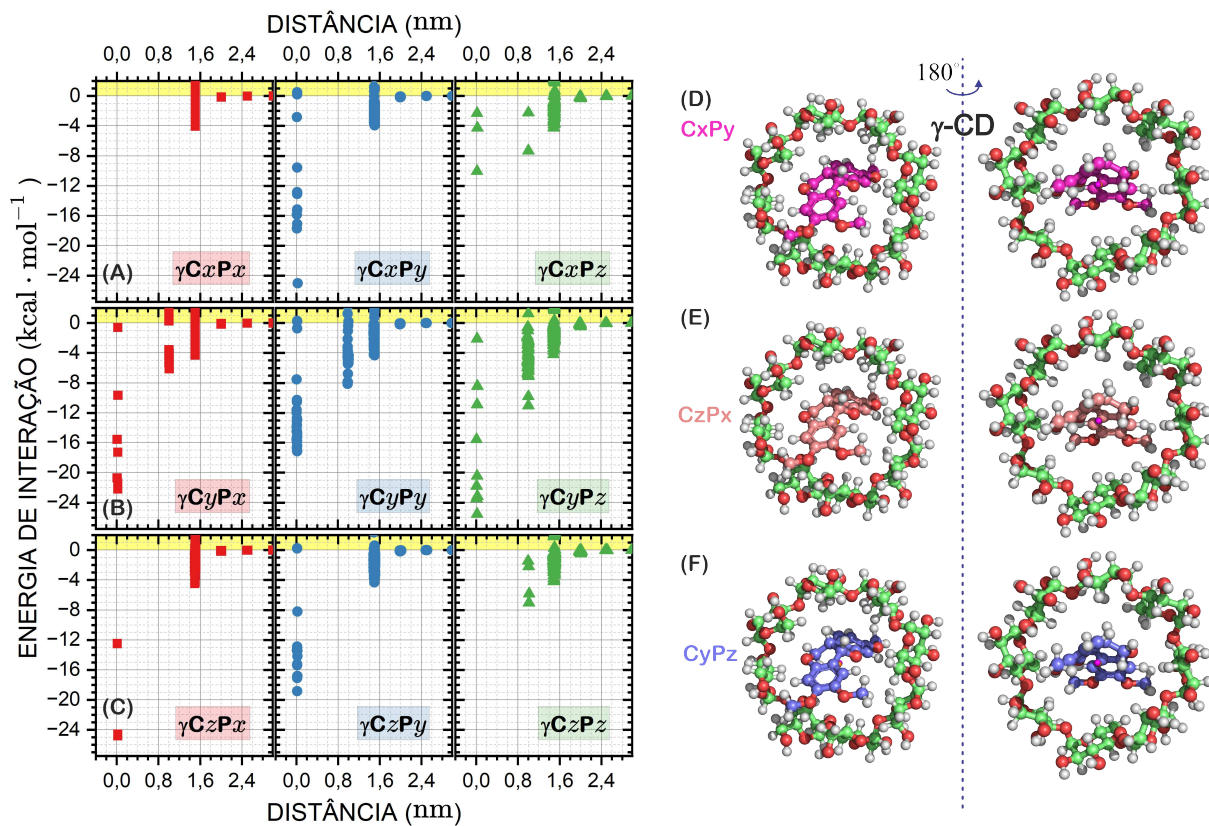
Se comparado aos outros sistemas de resultados, o sistema γCxPy obteve um valor de energia potencial substancialmente maior, o que pode ser explicado pela posição relativa entre as moléculas no ponto mínimo do gráfico da Figura 21(A). A disposição espacial entre as moléculas é representada na Figura 21(D). É possível observar que a molécula TM-PTC está centralizada dentro da cavidade da γ -CD, ou seja, os centroides de ambas as moléculas estão aproximadamente concêntricos. Diferentemente do encapsulamento do TM-PTC pela β -CD (Figura 20), a γ -CD conseguiu alojar toda a molécula do TM-PTC em seu interior. Isso resultou em uma energia de interação de $-25,01 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, sendo esse um potencial de interação duas vezes mais relevante do que o encontrado para a β -CD, que foi de $-12,38 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Podemos dizer que o TM-PTC teve um encapsulamento parcial na β -CD e um encapsulamento total na γ -CD.

Ao rotacionar a γ -CD no eixo y , foram obtidos três conjuntos de resultados cujos gráficos estão representados na Figura 21(B). Os potenciais encontrados para γCyPx , γCyPy e γCyPz foram, respectivamente, $-22,19 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, $-17,16 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-25,52 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Podemos observar fortes semelhanças ao comparar a posição entre as moléculas dos sistemas γCyPz (Figura 21(F)) e γCxPy (Figura 21(D)). Isso explica o potencial de interação tão próximo entre os sistemas, sendo $-25,52 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para o primeiro e $-25,01 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para o segundo.

Por fim, ao rotacionar a γ -CD no eixo z , foram obtidos os gráficos representados na

Figura 21 – Energia de interação clássica (em $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação no eixo x , em nm) entre os centroides para γ -ciclodextrina (γ -CD), rotacionada ao longo dos eixos x (A), y (B) e z (C) seguida da rotação (nos três eixos) e translação (em x) da molécula TM-PTC.



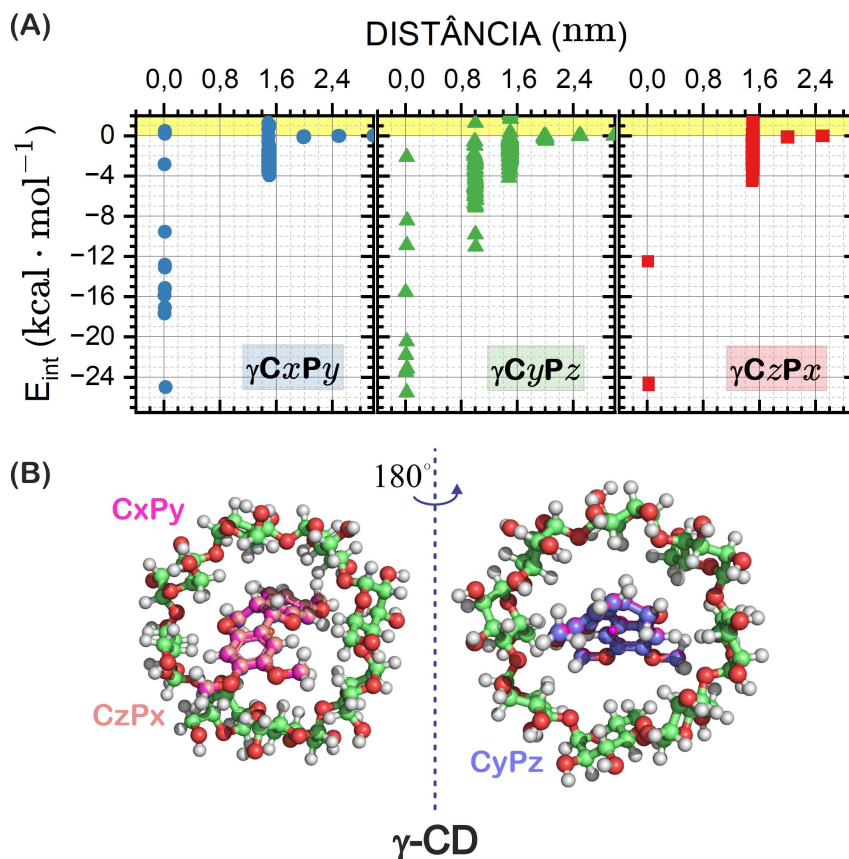
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 21(C). O maior potencial de interação encontrado foi do sistema γCzPx , com energia de interação no ponto mínimo de $-24,79 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, estando a posição molecular representada na Figura 21(E). Os sistemas γCzPy e γCzPz obtiveram, respectivamente, $-18,84 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-7,03 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ de energia de interação para os complexos formados.

Comparando os melhores resultados encontrados para a rotação em cada um dos eixos da γ -CD, sendo estes os sistemas γCxPy , γCyPz e γCzPx , podemos observar semelhanças tanto na posição das moléculas quanto no valor da energia de interação.

O sistema γCyPz (destacado na Figura 22) apresentou o melhor resultado para todas as simulações realizadas com a γ -CD. Sua energia de interação foi de $-25,52 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e a posição molecular está representada na Figura 22(B).

Figura 22 – Energia de interação clássica (em $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) em função da distância (translação ao longo do eixo x , em nm), para as melhores configurações de energia do complexo com γ -ciclodextrina (γ -CD), quando a γ -CD é rotacionada ao longo dos eixos x , y e z .



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

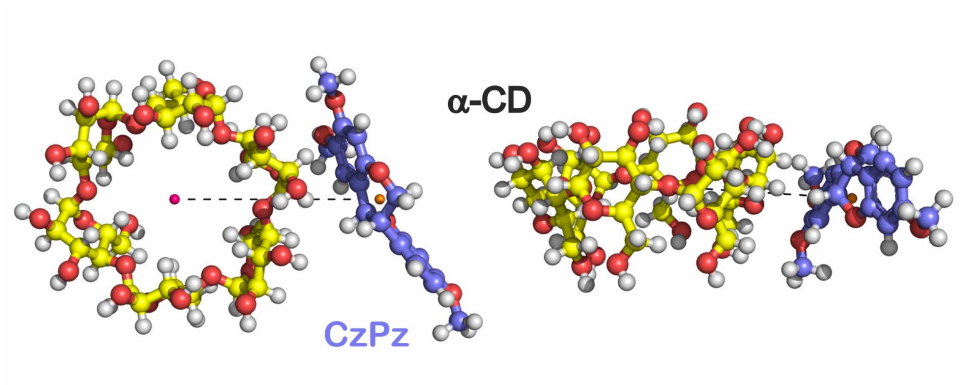
5.4 Encapsulamento do TM-PTC em Ciclodextrinas

Nesta seção, analisaremos os melhores resultados da interação da molécula TM-PTC com cada uma das ciclodextrinas estudadas neste trabalho.

Considerando todas as nove simulações realizadas entre a α -CD e o TM-PTC, a Figura 23 mostra a posição de maior potencial de interação, sendo o TM-PTC representado com os carbonos em azul para facilitar sua localização em relação à ciclodextrina (carbonos em amarelo). Podemos notar que não ocorreu o encapsulamento do TM-PTC na α -CD, estando o pterocarpano adsorvido lateralmente à ciclodextrina (Figura 23). Ao observar a figura, nota-se que o fator tamanho molecular pode ter sido determinante para esse resultado, tendo em vista que a cavidade da ciclodextrina não possuía dimensões adequadas para acomodar a molécula do pterocarpano. Esta representação espacial mostra a posição relativa entre as moléculas no

ponto mínimo do gráfico (Figura 17(C)), onde a energia de interação é de $-10,27 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e a distância entre os centroides é de aproximadamente 1 nm.

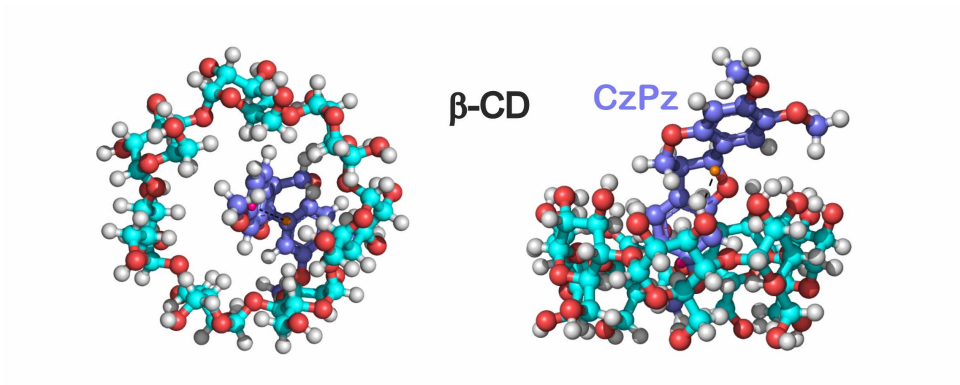
Figura 23 – Configuração de maior potencial de interação α -CD@TM-PTC. Complexo formado entre α -ciclodextrina (α -CD), rotacionada ao longo do eixo z , e a molécula TM-PTC (rotacionada em z), obtido por varredura da superfície de energia potencial. A estrutura corresponde à conformação de energia mínima ao longo da coordenada de aproximação entre os centroides das moléculas.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Nas ciclodextrinas de maior porte, foi identificado o encapsulamento do TM-PTC. O encapsulamento pela β -CD está representado na Figura 24. A energia de interação obtida para as moléculas é de $-12,38 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, ponto mínimo do gráfico (Figura 19(C)), para uma distância entre os centroides de aproximadamente 0,5 nm. Ao observar a disposição espacial entre as moléculas, é notório que apenas parte do TM-PTC foi encapsulado, caracterizando um encapsulamento parcial na β -CD.

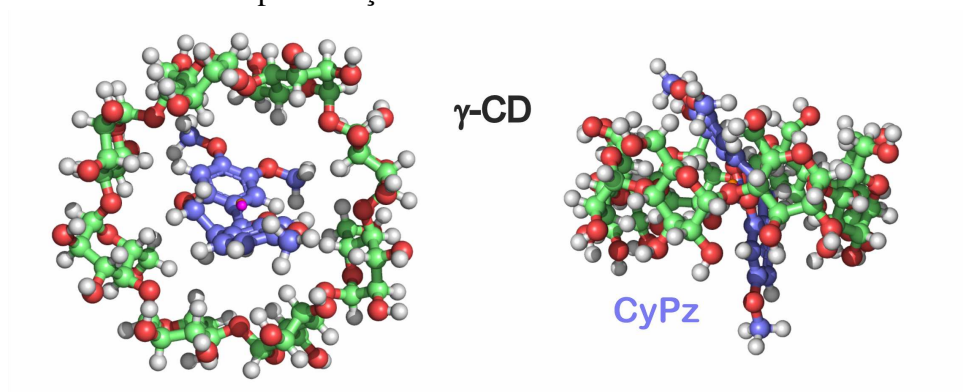
Figura 24 – Complexo formado entre β -ciclodextrina (β -CD), rotacionada ao longo do eixo z , e a molécula TM-PTC (rotacionada em z), obtido por varredura da superfície de energia potencial. A estrutura corresponde à conformação de energia mínima ao longo da coordenada de aproximação entre os centroides das moléculas.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

O maior potencial de interação encontrado neste trabalho é proveniente do encapsulamento em γ -CD, sendo observado no ponto mínimo do gráfico da Figura 21(B), com energia de $-25,52 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. A coincidência dos centroides em um único ponto geométrico promove uma ampliação significativa da região de interação intermolecular. Nesse caso, podemos dizer que ocorreu um encapsulamento total, o qual pode ser observado na Figura 25.

Figura 25 – Complexo formado entre γ -ciclodextrina (γ -CD), rotacionada ao longo do eixo y, e a molécula TM-PTC (rotacionada em z), obtido por varredura da superfície de energia potencial. A estrutura corresponde à conformação de energia mínima ao longo da coordenada de aproximação entre os centroides das moléculas.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

6 CONCLUSÕES

Os resultados das simulações mostraram que o potencial de interação aumentou à medida que se utilizaram ciclodextrinas de maior porte. Os maiores potenciais de interação, que foram observados para a α -ciclodextrina, β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina, foram de $-10,27 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, $-12,38 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-25,52 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, respectivamente. A provável resposta para esse aumento está relacionada ao tamanho da cavidade de encapsulamento, tendo em vista que não foi observado encapsulamento na α -ciclodextrina, enquanto ocorreu encapsulamento parcial na β -ciclodextrina e encapsulamento total na γ -ciclodextrina, por esta ser a que possui o maior tamanho molecular. Outro fato que corrobora esse pensamento é a distância entre as moléculas no máximo potencial de interação, já que, quanto maior a ciclodextrina, menor foi a distância entre os centroides, estando o centroide da γ -ciclodextrina na mesma posição geométrica que o do TM-PTC.

A α -ciclodextrina não apresentou encapsulamento ao ser rotacionada em nenhum dos eixos. O encapsulamento na β -ciclodextrina só foi encontrado ao ser rotacionada no eixo z , enquanto para a γ -ciclodextrina o encapsulamento foi observado para os três eixos de rotação. Isso demonstra uma maior facilidade de encapsulamento na maior ciclodextrina.

O algoritmo Smart do software Materials Studio mostrou-se eficiente na otimização geométrica das moléculas, especialmente das ciclodextrinas, que, ao serem extraídas dos complexos, apresentaram uma redução superior a 70% em suas energias totais após a otimização.

A utilização de um *script* que permitiu a rotação de ambas as moléculas foi fundamental para identificar o fenômeno de encapsulamento nas ciclodextrinas. Nem todas as simulações apresentaram esse comportamento e, por isso, a capacidade de explorar diferentes orientações moleculares foi essencial. Esse procedimento aumentou a probabilidade de detectar conformações favoráveis, contribuindo para uma melhor compreensão das interações entre as moléculas nos sistemas analisados.

Os resultados deste trabalho indicaram que a γ -ciclodextrina foi mais eficaz no encapsulamento do pterocarpano, apresentando um melhor ajuste devido ao tamanho maior de sua cavidade. Por ter demonstrado maior afinidade com o trimetoxipterocarpano, esses resultados sugerem que a γ -ciclodextrina pode ser uma alternativa interessante para otimizar a solubilidade e a estabilidade do pterocarpano. No entanto, é essencial avaliar a relação custo-benefício, visto que a produção da β -ciclodextrina é consideravelmente mais barata, amplamente utilizada na indústria farmacêutica e possui eficiência comprovada em diversas formulações.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, M.; MIKAMI, B.; KATSUBE, T.; UTSUMI, S. **BETA-AMYLASE/BETA-CYCLODEXTRIN COMPLEX**. Worldwide Protein Data Bank, 1998. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2210/pdb1BFN/pdb>>.
- ANDRICOPULO, A. D.; GUIDO, R. V.; OLIVA, G. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Current Medicinal Chemistry**, Bentham Science Publishers, v. 15, n. 1, p. 37–46, 2008.
- BANERJEE, S. S.; CHEN, D.-H. Cyclodextrin conjugated magnetic colloidal nanoparticles as a nanocarrier for targeted anticancer drug delivery. **Nanotechnology**, v. 19, n. 26, 2008.
- BARRETO, L. C. L. S.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Ciclodextrina: importante excipiente farmacêutico funcional. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 629–636, 2008.
- BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Wiley Online Library, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.
- CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, Á. D.; BERNARDES, L. S. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 26, p. 428–438, 2003.
- COHEN, N. C.; BLANEY, J. M.; HUMBLET, C.; GUND, P.; BARRY, D. C. Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, ACS Publications, v. 33, n. 3, p. 883–894, 1990.
- DUCHÊNE, D.; PONCHEL, G.; WOUESSIDJEWE, D. Cyclodextrins in targeting: application to nanoparticles. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Elsevier, v. 36, n. 1, p. 29–40, 1999.
- FALCÃO, M. J. C.; POULIQUEM, Y. B. M.; LIMA, M. A. S.; GRAMOSA, N. V.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MILITÃO, G. C. G.; PESSOA, C.; MORAES, M. Odorico de; SILVEIRA, E. R. Cytotoxic flavonoids from platymiscium floribundum. **Journal of Natural Products**, ACS Publications, v. 68, n. 3, p. 423–426, 2005.
- FARIAS, K.; COSTA, R. F. da; MEIRA, A. S.; DINIZ-FILHO, J.; BEZERRA, E. M.; FREIRE, V. N.; GUEST, P.; NIKAH, M.; MA, X.; GARDINER, M. G. *et al.* Antitumor potential of the isoflavonoids (+)- and (-)-2, 3, 9-trimethoxypterocarpan: Mechanism-of-action studies. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, ACS Publications, v. 11, n. 6, p. 1274–1280, 2020.
- FAZIO, A. L.; BALLÉN, D.; CESARI, I. M.; ABAD, M. J.; ARSENAK, M.; TAYLOR, P. An ethanolic extract of uncaria tomentosa reduces inflammation and b16-bl6 melanoma growth in c57bl/6 mice. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, Universidad de Santiago de Chile, v. 7, n. 4, p. 217–224, 2008.
- FENG, L.; NOSRATI, M.; GEIGER, J. **Crystal structure of Ecoli Branching Enzyme with gamma cyclodextrin**. Worldwide Protein Data Bank, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2210/pdb5E70/pdb>>.

FERREIRA, V. F.; NICOLETTI, C. D.; FERREIRA, P. G.; FUTUROB, D. O.; SILVAA, F. d. Carvalho da. Strategies for increasing the solubility and bioavailability of anticancer compounds: β -lapachone and other naphthoquinones. **Current Pharmaceutical Design**, Bentham Science Publishers direct, v. 22, n. 39, p. 5899–5914, 2016.

FISCHER, R.; FIORE, S. d.; PESSOA, C. d. Ó.; NEPOMUCENO, F. W. A. B.; ROCHA, D. D. Processo de produção de pterocarpanos, composição citomoduladora compreendendo pterocarpanos, e uso de pterocarpanos. 2013.

GOODS, C. P. Development of innovative drugs using materials studio. **Das-sault Systèmes Blog**, 2024. Available at: <<https://blog.3ds.com/brands/biovia/development-of-innovative-drugs-using-materials-studio>>.

GUIDO, R. V.; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem molecular de fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24–36, 2008.

HINCHLIFFE, A. **Molecular Modelling for Beginners**. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons, 2003.

HUBER, O.; SZEJTLI, J. *et al.* Proceedings of the fourth international symposium on cyclodextrins [electronic resource]: Munich, west germany, april 20–22, 1988. Dordrecht: Springer Netherlands,, 1988.

KOROPATKIN, N.; CAMERON, E.; MARTENS, E. **Structure of SusE with alpha-cyclodextrin: 4fem**. Worldwide Protein Data Bank, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2210/pdb4fem/pdb>>.

KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, Elsevier, v. 453, n. 1, p. 167–180, 2013.

LEVINE, I. N.; BUSCH, D. H.; SHULL, H. **Quantum chemistry**. Upper Saddle River, NJ, USA: Pearson Prentice Hall, 2009. v. 6.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. drug solubilization and stabilization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Wiley Online Library, v. 85, n. 10, p. 1017–1025, 1996.

LOFTSSON, T.; JARHO, P.; MÁSSON, M.; JÄRVINEN, T. Cyclodextrins in drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, Taylor & Francis, v. 2, n. 2, p. 335–351, 2005.

LUCAS-ABELLÁN, C.; FORTEA, I.; GABALDÓN, J. A.; NÚÑEZ-DELICADO, E. Encapsulation of quercetin and myricetin in cyclodextrins at acidic ph. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, ACS Publications, v. 56, n. 1, p. 255–259, 2008.

material-properties. **Ciclobutano**. 2024. Disponível em: <<https://material-properties.org/pt-br/ciclobutano/>>. Acesso em: 23 de janeiro 2024.

MELO, R. L. F. *et al.* **Formação da corona de lisozima e albumina em nanopartículas de ouro via modelagem molecular**. 89 p. Dissertação (Dissertação (Mestrado)) — Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, RN, 2019.

MEUNIER, M.; ROBERTSON, S. **Materials studio 20th anniversary**. London, UK: Taylor & Francis, 2021. 537–539 p.

MILITÃO, G. C. G. Potencial antitumoral de flavonóides isolados de plantas do nordeste brasileiro: estudos preliminares da relação estrutura-atividade citotóxica. 2005.

MOITESSIER, N.; ENGLEBIENNE, P.; LEE, D.; LAWANDI, J.; CORBEIL, CR. Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: a long way to go. **British Journal of Pharmacology**, Wiley Online Library, v. 153, n. S1, p. S7–S26, 2008.

PISSURLENKAR, R. R.; SHAIKH, M. S.; IYER, R. P.; COUTINHO, E. C. Molecular mechanics force fields and their applications in drug design. **Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Infective Agents)**, Bentham Science Publishers, v. 8, n. 2, p. 128–150, 2009.

PUC-Rio. **Fundamentação Teórica**. 2024. Disponível em: <https://www.maxwell.vrac.pucrio.br/25054/25054_4.PDF>. Acesso em: 23 de janeiro 2024.

RAPPÉ, A. K.; CASEWIT, C. J.; COLWELL, K. S.; GODDARD WILLIAM A., I.; SKIFF, W. M. Uff, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 25, p. 10024–10035, 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja00051a040>>.

RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: modelagem molecular. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 3, p. 43–49, 2001.

SANT'ANNA, C. M. Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. **Revista Virtual de Química**, Brazilian Chemical Society, Secretaria Regional Rio de Janeiro, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), v. 1, n. 1, p. 49–57, 2009.

SELVAM, C.; JORDAN, B. C.; PRAKASH, S.; MUTISYA, D.; THILAGAVATHI, R. Pterocarpan scaffold: A natural lead molecule with diverse pharmacological properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Elsevier, v. 128, p. 219–236, 2017.

SIEMONEIT, U.; SCHMITT, C.; ALVAREZ-LORENZO, C.; LUZARDO, A.; OTERO-ESPINAR, F.; CONCHEIRO, A.; BLANCO-MÉNDEZ, J. Acrylic/cyclodextrin hydrogels with enhanced drug loading and sustained release capability. **International Journal of Pharmaceutics**, Elsevier, v. 312, n. 1-2, p. 66–74, 2006.

SILVA, C. V.; BARBOSA, J. A.; FERRAZ, M. S.; SILVA, N. H.; HONDA, N. K.; RABELLO, M. M.; HERNANDES, M. Z.; BEZERRA, B. P.; CAVALCANTI, I. M.; AYALA, A. P. *et al.* Molecular modeling and cytotoxicity of diffractaic acid: Hp- β -cd inclusion complex encapsulated in microspheres. **International Journal of Biological Macromolecules**, Elsevier, v. 92, p. 494–503, 2016.

SINGH, H. P.; TIWARY, A. K.; JAIN, S. Preparation and in vitro, in vivo characterization of elastic liposomes encapsulating cyclodextrin-colchicine complexes for topical delivery of colchicine. **Yakugaku Zasshi**, The Pharmaceutical Society of Japan, v. 130, n. 3, p. 397–407, 2010.

TAO, J.; CHOW, S. F.; ZHENG, Y. Application of flash nanoprecipitation to fabricate poorly water-soluble drug nanoparticles. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, Elsevier, v. 9, n. 1, p. 4–18, 2019.

UEKAMA, K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, The Pharmaceutical Society of Japan, v. 52, n. 8, p. 900–915, 2004.

UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. Cyclodextrin drug carrier systems. **CHEMICAL REVIEWS**, 1998.

VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica**. Coimbra, Portugal: MinervaCoimbra, 2006.

VENTURINI, C. d. G.; NICOLINI, J.; MACHADO, C.; MACHADO, V. G. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 31, p. 360–368, 2008.

WADOOD, A.; AHMED, N.; SHAH, L.; AHMAD, A.; HASSAN, H.; SHAMS, S. *et al.* In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. **OA Drug Des Deliv**, v. 1, n. 1, p. 1–4, 2013.

XAVIER-JUNIOR, F. H.; RABELLO, M. M.; HERNANDES, M. Z.; DIAS, M. E.; ANDRADA, O. H.; BEZERRA, B. P.; AYALA, A. P.; SANTOS-MAGALHÃES, N. S. Supramolecular interactions between β -lapachone with cyclodextrins studied using isothermal titration calorimetry and molecular modeling. **Journal of Molecular Recognition**, Wiley Online Library, v. 30, n. 11, p. 1–10, 2017.

ZUQUI, R.; OLIVEIRA, V. N.; BARRETO, S. N.; ALMEIDA, J. R. B. de; FERREIRA, A. C. M. de S.; ROMEIRO, E. T.; VASCONCELOS, R. M.; PESSOA, L. T. S.; MONTEIRO, S. R. S.; PEIXOTO, D. V. C. *et al.* Evolução do tratamento do câncer: terapias alvo e imunoterapia. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 7, p. 1292–1302, 2023.