

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

OTHÁVIO RODRIGUES REIS

Avaliação de Sistemas de Drug Delivery de 3-etoxicarbonila-2H-benzo[f]benzopiran-2-ona
Utilizando a Simulação de Dinâmica Molecular

Uberlândia

2026

OTHÁVIO RODRIGUES REIS

Avaliação de Sistemas de Drug Delivery de 3-etoxicarbonila-2H-benzo[f][1]benzopiran-2-ona
Utilizando a Simulação de Dinâmica Molecular

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como pré-requisito para obtenção do título de
Bacharel em Biotecnologia pelo curso de
Biotecnologia da Universidade Federal de
Uberlândia.

Orientador: Prof. Dr. Guedmiller Souza de
Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo da
Hora Machado

Uberlândia

2026

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu a oportunidade de servi-lo e glorificá-lo por meio da escrita deste trabalho.

Aos meus pais, Eder e Alessandra por me incentivarem, me apoiarem, serem minha base e por me ajudarem em todos os momentos da minha vida.

Ao meu irmão por ser meu melhor amigo e a pessoa que mais me entende.

À minha tia Rosana que me acolheu em sua casa, demonstrou preocupação e agiu em meu apoio para me ajudar a formar.

À minha tia Vaninha que sempre esteve presente e me auxiliou em vários momentos

A demais familiares que foram imprescindíveis na minha caminhada de estabilidade e segurança.

À minha cunhada Natiele pela amizade.

À minha amiga e parceira de trabalho Renata, que me suportou, me entendeu, me auxiliou imensamente na graduação, apresentou o trabalho em eventos comigo, e teve contribuição significativa em grande parte do trabalho.

A meu amigo e colega de laboratório, Samuel pela amizade, conselhos, conversas, idas ao Karaokê e auxílio na graduação.

A meus amigos da UFU que me deram suporte emocional e me ajudaram em momentos fáceis e difíceis na graduação e durante a elaboração deste trabalho, sendo estes: Eduardo, Julia, Maria Eduarda e Lucas.

À coordenadora do curso, Rute, por ter cedido sua sala para meu melhor rendimento, pelos conselhos, paciência e ajuda.

Ao meu orientador, Guedmiller pela paciência, presença, pelo conhecimento compartilhado e pelas admoestações.

Ao professor Antônio pela oportunidade de estudar o conteúdo do trabalho

À minha comunidade de fé da Segunda Igreja Presbiteriana de Uberlândia pelo apoio, comunhão, orações, acolhimento e instruções.

Agradeço à Universidade Federal de Uberlândia e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico por me propiciar a realização de atividade científica.

“Portanto, meus amados irmãos, sede firmes, inabaláveis e sempre abundantes na obra do Senhor, sabendo que, no Senhor, o vosso trabalho não é vão.”

(I Coríntios 15:58, ARA)

RESUMO

O câncer de pele constitui o tipo de neoplasia mais incidente no Brasil. Nesse contexto, os psoralenos representam uma classe de furanocumarinas com reconhecido potencial fotobiológico, embora sua aplicação terapêutica seja limitada pelo potencial mutagênico associado à fototerapia PUVA (psoraleno + radiação UVA). A 3-etoxycarbonil-2H-benzo[f][1]benzopirano-2-ona (ECB-BFP) foi desenvolvida com o objetivo de apresentar atividade antitumoral associada a um menor potencial mutagênico em comparação à fototerapia PUVA. Apesar desse potencial, sua aplicação direta ainda encontra limitações importantes, decorrentes de seu caráter hidrofóbico e consequente limitação de biodisponibilidade. Nesse contexto, o uso de *drug delivery system* (DDS) torna-se uma estratégia relevante. Este estudo teve como objetivo avaliar comparativamente o desempenho estrutural e energético de três sistemas de drug delivery baseados em β -ciclodextrinas para o encapsulamento do ECB-BFP, visando identificar o sistema mais promissor para aplicação farmacêutica, por meio de simulações de dinâmica molecular. Os sistemas foram construídos com diferentes modificações estruturais e analisados com o software NAMD 3.0, utilizando o campo de força CHARMM27. Foram avaliados os parâmetros de RMSD, número de ligações de hidrogênio e energia de interação. Os resultados indicam que o DDS1 apresenta maior estabilidade estrutural, com variações entre 1 e 2 nm. Já os sistemas DDS2 e DDS3 exibem maior flexibilidade conformacional, com valores de RMSD entre 1–6 nm e 1–5 nm, respectivamente. Ainda assim, o DDS3 se destaca pelo maior número de ligações de hidrogênio e por um perfil energético mais favorável, indicando maior capacidade de interação com o meio aquoso. A hidrofobicidade segue a ordem $\text{DDS2} > \text{DDS3} > \text{DDS1}$, enquanto a favorabilidade energética acompanha essa mesma tendência, sugerindo maior afinidade hidrofóbica do DDS2, porém com impacto negativo na solubilidade. Considerando o conjunto dos dados, verifica-se que, embora o DDS1 seja mais estável do ponto de vista estrutural, o DDS3 apresenta um equilíbrio mais adequado entre estabilidade, solubilidade e interação molecular. Essas características são fundamentais para promover maior estabilidade em solução e liberação eficiente do fármaco. Assim, o DDS3 se configura como a alternativa mais promissora para otimizar a biodisponibilidade e o efeito terapêutico do ECB-BFP em aplicações anticancerígenas.

Palavras-chave: *Drug Delivery*; dinâmica molecular; anticancerígeno; benzopsoraleno; Beta-ciclodextrina.

ABSTRACT

Skin cancer is the most common type of neoplasm in Brazil. In this context, psoralens represent a class of furanocoumarins with recognized photobiological potential, although their therapeutic use is limited by the mutagenic potential associated with PUVA phototherapy (psoralen + UVA radiation). 3-ethoxycarbonyl-2H-benzo[f][1]benzopyran-2-one (ECB-BFP) was developed with the aim of exhibiting antitumor activity associated with a lower mutagenic potential compared to PUVA phototherapy. Despite this potential, its direct application still faces important limitations due to its hydrophobic nature and consequent low bioavailability. In this context, the use of drug delivery systems (DDS) emerges as a relevant strategy. This study aimed to comparatively evaluate the structural and energetic performance of three β -cyclodextrin-based drug delivery systems for ECB-BFP encapsulation, in order to identify the most promising system for pharmaceutical application through molecular dynamics simulations. The systems were constructed with different structural modifications and analyzed using NAMD 3.0 software with the CHARMM27 force field. Root mean square deviation (RMSD), number of hydrogen bonds, and interaction energy were evaluated. The results indicate that DDS1 exhibits greater structural stability, with variations between 1 and 2 nm. In contrast, DDS2 and DDS3 show higher conformational flexibility, with RMSD values ranging from 1–6 nm and 1–5 nm, respectively. Nevertheless, DDS3 stands out due to its higher number of hydrogen bonds and a more favorable energetic profile, indicating a greater capacity for interaction with the aqueous environment. Hydrophobicity follows the order $\text{DDS2} > \text{DDS3} > \text{DDS1}$, while energetic favorability follows the same trend, suggesting a higher hydrophobic affinity for DDS2, albeit with a negative impact on solubility. Considering the overall data, although DDS1 is more structurally stable, DDS3 presents a more suitable balance between stability, solubility, and molecular interactions. These characteristics are essential to promote greater solution stability and efficient drug release. Therefore, DDS3 emerges as the most promising alternative to optimize the bioavailability and therapeutic effect of ECB-BFP in anticancer applications.

Keywords: Drug Delivery; molecular dynamics; anticancer; benzopsoralen; Beta-cyclodextrin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<u>Figura 1 - Número estimado de incidência de casos de câncer de pele não melanoma no mundo, de 2018 a 2040 (ambos os sexos)</u>	13
<u>Figura 2 – Comparação entre o número casos de melanoma cutâneo em 2022 e a projeção para 2045 no Brasil</u>	14
<u>Figura 3 - Comparação entre a mortalidade de pessoas acometidas pelo melanoma cutâneo em 2022 e a projeções para 2045 no Brasil</u>	15
<u>Figura 4 - Exemplo de furanocumarinas linear (psoraleno)</u>	17
<u>Figura 5 - Exemplo de furanocumarina angular (angelicina)</u>	17
<u>Figura 6 - Linha da utilização de psoralenos e benzopsoralenos</u>	18
<u>Figura 7 – Estrutura de um psoraleno linear</u>	20
<u>Figura 8 - Estrutura de um benzopsoraleno fotossensível</u>	20
<u>Figura 9 – Estrutura da molécula ECB-BFP</u>	20
<u>Figura 10 - Estrutura em 3D da molécula ECB-BFP no software VMD</u>	22
<u>Figura 11 - Estrutura 3D da beta-ciclodextrina</u>	28
<u>Figura 12 - Representação tridimensional do sistema DDS1</u>	33
<u>Figura 13 - Representação tridimensional do sistema DDS2</u>	33
<u>Figura 14 - Representação tridimensional do sistema DDS3</u>	34
<u>Figura 15 - Parâmetros na minimização de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas</u>	35
<u>Figura 16 - Parâmetros na termalização de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas</u>	36
<u>Figura 17 - Parâmetros na equilibração de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas</u>	37
<u>Figura 18 - Parâmetros na produção de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas</u>	38
<u>Figura 19 - Perfis de RMSD (em nm) ao longo do tempo dos sistemas simulados</u>	41

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1 - Diferença de perfil genotóxico entre psoralenos lineares e angulares</u>	21
<u>Tabela 2 - Descrição dos sistemas</u>	30
<u>Tabela 3 - Ligações de Hidrogênio e Energia Total dos DDSs</u>	39
<u>Tabela 4 - Propriedades do DDS1</u>	41
<u>Tabela 5 - Propriedades do DDS2</u>	43
<u>Tabela 6 - Propriedades do DDS3</u>	45
<u>Tabela 7 - Comparação de parâmetros dos DDSs</u>	46

SUMÁRIO

<u>1.</u>	<u>INTRODUÇÃO</u>	12
<u>1.1.</u>	<u>Câncer de pele</u>	12
<u>1.1.1.</u>	<u>Tumores de Queratinócitos</u>	12
<u>1.1.2.</u>	<u>Melanoma cutâneo</u>	14
<u>1.1.3.</u>	<u>Linfoma cutâneo de células T (LCCT)</u>	16
<u>1.2.</u>	<u>Benzopsoralenos como potenciais agentes antitumorais</u>	17
<u>1.2.1.</u>	<u>História dos estudos de furanocumarinas e derivados</u>	17
<u>1.2.2.</u>	<u>Mecanismo de ação dos psoralenos</u>	19
<u>1.2.3.</u>	<u>ECB-BFP: características químicas, desafios e relevância oncológica</u>	22
<u>1.2.4.</u>	<u>SAR e limitações farmacocinéticas</u>	23
<u>1.2.5.</u>	<u>Necessidade de sistemas de liberação para benzopsoralenos</u>	24
<u>1.3.</u>	<u>Sistemas de Liberação Controlada (DDS) e Ciclodextrinas</u>	25
<u>1.3.1.</u>	<u>Princípios gerais de DDS e suas aplicações em oncologia</u>	25
<u>1.3.2.</u>	<u>Cápsula de β-ciclodextrinas: estrutura, propriedades e vantagens</u>	26
<u>1.4.</u>	<u>Justificativa</u>	28
<u>1.5.</u>	<u>Objetivos do trabalho</u>	29
<u>1.5.1.</u>	<u>Objetivo geral</u>	29
<u>1.5.2.</u>	<u>Objetivos específicos</u>	29
<u>1.6.</u>	<u>Hipótese do estudo</u>	29
<u>2.</u>	<u>METODOLOGIA</u>	30
<u>2.1.</u>	<u>Preparações para a dinâmica molecular</u>	30
<u>2.1.1.</u>	<u>Preparação da cápsula</u>	32
<u>2.2.</u>	<u>Minimização de energia</u>	32
<u>2.3.</u>	<u>Termalização (NVT)</u>	33
<u>2.4.</u>	<u>Equilibração (NPT)</u>	34

<u>2.5.</u>	<u>Simulações de produção</u>	35
<u>2.6.</u>	<u>Análises estruturais (RMSD)</u>	36
<u>2.7.</u>	<u>Ligações de hidrogênio</u>	36
<u>2.8.</u>	<u>Energias de interação</u>	37
<u>3.</u>	<u>RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	37
<u>3.1.</u>	<u>Estabilidade estrutural e dinâmica dos sistemas DDS</u>	37
<u>3.1.1.</u>	<u>RMSD</u>	37
<u>3.1.2.</u>	<u>Ligações de hidrogênio e Energia Total</u>	39
<u>3.2.</u>	<u>DDS1</u>	41
<u>3.3.</u>	<u>DDS2</u>	42
<u>3.4.</u>	<u>DDS3</u>	44
<u>3.5.</u>	<u>Comparação de DDSs</u>	46
<u>3.6.</u>	<u>Implicações farmacotécnicas</u>	48
<u>3.6.1.</u>	<u>Possíveis vias de administração</u>	48
<u>3.6.2.</u>	<u>Possíveis aplicações farmacológicas</u>	49
<u>3.7.</u>	<u>Perspectivas futuras e limitações</u>	49
<u>4.</u>	<u>CONCLUSÃO</u>	50
<u>5.</u>	<u>REFERÊNCIAS</u>	51

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer de pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, recobrimdo toda a superfície externa e desempenhando funções essenciais, como proteção contra agentes físicos, químicos e biológicos, além de atuar como interface imunológica com o meio externo (Lopez-Ojeda et al., 2022).

O câncer de pele compreende um conjunto heterogêneo de neoplasias caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células cutâneas, sendo o tipo de câncer mais frequente tanto no Brasil quanto no mundo (Brasil, 2022; Sathe; Zito, 2025). Em 2022, foram registrados aproximadamente 1,5 milhão de novos casos globalmente, segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), evidenciando sua relevância epidemiológica.

De acordo com a 5ª edição da Classificação de Tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS), as neoplasias cutâneas são categorizadas em diferentes grupos, incluindo tumores de queratinócitos, melanomas, anexiais, de origem hematopoiética e linfoide, tumores da unidade ungueal, tumores de partes moles, metástases cutâneas e síndromes genéticas associadas (OMS, 2023).

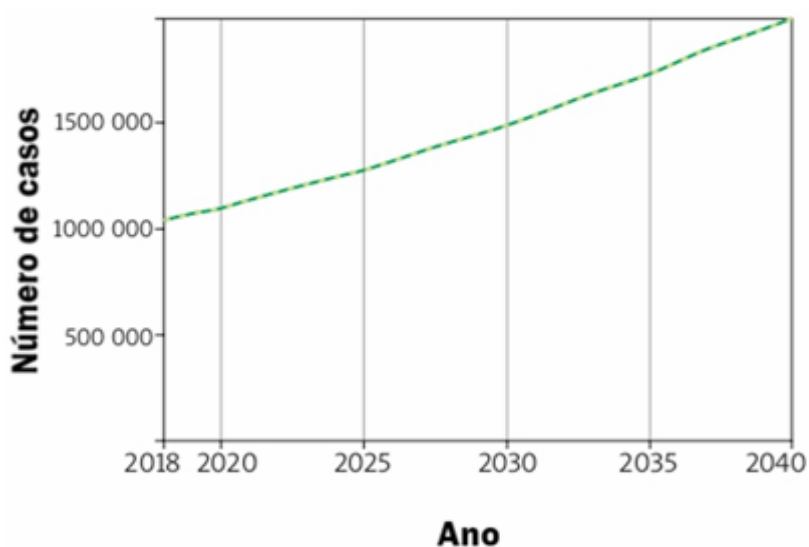
Dessa forma, destacam-se os tumores não melanomas por serem o câncer de pele mais comum, sendo atrelados a tumores de queratinócitos principalmente os carcinomas (Firnhaber, 2020). Nota-se também, a relevância clínica dos tumores melanomas, uma vez que possuem elevada agressividade e potencial metastático, sendo responsáveis pela maior parte das mortes relacionadas ao câncer de pele, apesar de sua menor incidência (Junior et al., 2025). Além disso, apesar de sua menor incidência e gravidade, o Linfoma Cutâneo de Células T (LCCT) destaca-se por suas características distintas pela sua origem hematopoiética e linfoide que, em estágios iniciais, apresenta manifestação cutânea, sendo favorável para abordagens localizadas (Sousa et al., 2024).

1.1.1. Tumores de Queratinócitos

Os tumores de queratinócitos englobam neoplasias cutâneas não melanoma principalmente os carcinomas basocelular (CBC) e espinocelular (CEC), além de suas formas *in situ* e lesões pré-malignas associadas, como a Doença de Bowen e a queratose actínica (KA). Esse grupo representa o conjunto mais incidente de neoplasias humanas, com

estimativas de centenas de milhares de novos casos anuais apenas no Brasil, e milhões no mundo, configurando um importante problema de saúde pública (INCA, 2020; ONCOGUIA, 2020; Girvalak et al., 2020).

Figura 1 - Número estimado de incidência de casos de câncer de pele não melanoma no mundo, de 2018 a 2040 (ambos os sexos)



Fonte: Adaptado de Girvalak et al. (2020)

Essas neoplasias originam-se de queratinócitos da epiderme e estão fortemente associadas à exposição crônica à radiação ultravioleta, especialmente em regiões quentes. Globalmente, o CBC constitui o subtipo mais frequente, seguido pelo CEC, ambos apresentando aumento de incidência em populações expostas intensamente ao sol, como nas regiões Sudeste e Centro-Oeste do Brasil (Ferrari et al., 2018; INCA, 2020).

Embora o CBC apresente crescimento lento e baixo potencial metastático, e a queratose actínica seja considerada uma lesão pré-maligna, essas condições possuem elevada taxa de recorrência e frequentemente se manifestam de forma multifocal. Ademais, a Doença de Bowen representa uma forma intraepidérmica de carcinoma espinocelular, com potencial de progressão para formas invasivas, especialmente quando não tratada adequadamente (Santos, 2016; ONCOGUIA, 2020).

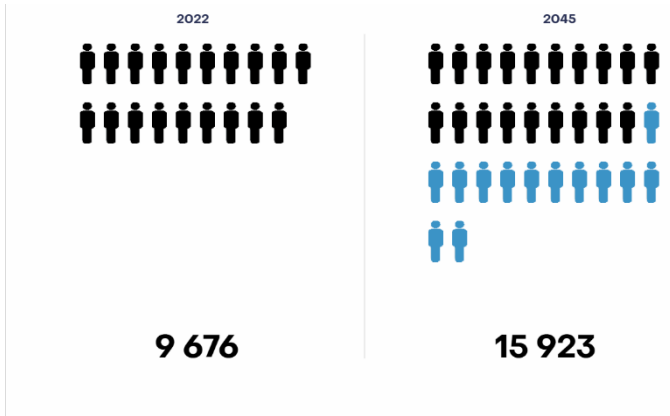
O diagnóstico dessas lesões baseia-se na avaliação clínico-dermatológica associada à confirmação histopatológica, sendo frequentemente necessária a realização de biópsia para diferenciar lesões inflamatórias benignas de neoplasias iniciais (INCA, 2020; ONCOGUIA, 2020). Apesar dos avanços nos métodos diagnósticos, o manejo terapêutico ainda apresenta limitações relevantes, especialmente em áreas extensas de pele com alterações pré-neoplásicas, o que dificulta o controle local eficaz (Santos, 2016; Ferrari et al., 2018).

As abordagens terapêuticas convencionais, como excisão cirúrgica, crioterapia e o uso de agentes tópicos, embora eficazes em determinados casos, podem estar associadas a efeitos adversos locais, baixa adesão ao tratamento e dificuldade no manejo de lesões múltiplas ou recorrentes (Peleg-Shiloach et al., 2015; ONCOGUIA, 2020). Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de estratégias terapêuticas mais seletivas, que permitam maior penetração cutânea e controle sustentado da liberação de fármacos.

1.1.2. Melanoma cutâneo

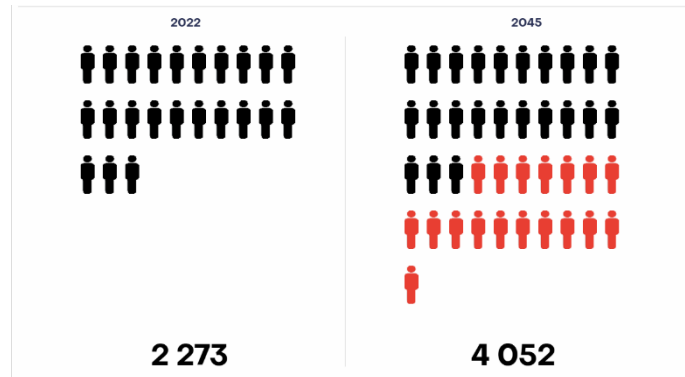
O melanoma cutâneo é a neoplasia dermatológica de maior letalidade, originando-se por meio da transformação maligna de melanócitos da camada basal da epiderme. A Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO, 2023), utilizando os dados da Cancer Tomorrow (2022), relatou duas projeções alarmantes: um incremento de 72% na incidência e 80% na mortalidade até 2045. Dessa forma, nota-se a necessidade de frear o avanço da doença para reduzir os danos à saúde pública.

Figura 2 – Comparação entre o número casos de melanoma cutâneo em 2022 e a projeção para 2045 no Brasil



Fonte: Cancer Tomorrow (2022)

Figura 3 - Comparação entre a mortalidade de pessoas acometidas pelo melanoma cutâneo em 2022 e a projeções para 2045 no Brasil



Fonte: Cancer Tomorrow (2022)

A complexidade da enfermidade manifesta-se principalmente pelos seguintes *hallmarks*:

- **Desregulação energética:** via ativação das vias mTORC1 e glicólise (Dantas et al., 2024);
- **Instabilidade genômica e mutação:** mutações em BRAF, NRAS e alterações na via MAPK levam à resistência intrínseca e adquirida às terapias convencionais (Dimitriou et al., 2018 apud MS, 2022);
- **Invasão e metástase:** facilitada por evasão imunológica e remodelação da matriz extracelular (Wan; Jin; Wang, 2020; Santos, 2019).

Historicamente, o tratamento foi baseado na dacarbazina, com benefício limitado (Robert et al., 2011). A partir de 2010, terapias-alvo direcionadas à via BRAF/MEK ampliaram a sobrevida livre de progressão (Flaherty et al., 2016). Mais recentemente, imunoterapias também demonstraram impacto em sobrevida global (Wolchok et al., 2016; Barrios et al., 2020), embora persistam resistência tumoral e eventos adversos relevantes (Schvartsman, 2025; Wainstein et al., 2017; Conitec, 2021).

Diante dessas limitações, estratégias baseadas em sistemas de *drug delivery* vêm sendo investigadas para aumentar seletividade tumoral e biodisponibilidade de agentes antineoplásicos (Yuan et al., 2019), explorando a vulnerabilidade genômica do melanoma e sua dependência de vias proliferativas (Galiastatos et al., 2024; Pauno et al., 2014; Wang et al., 2011).

1.1.3. Linfoma cutâneo de células T (LCCT)

O Linfoma cutâneo de células T (LCCT) é um linfoma não Hodgkin primário da pele caracterizado pelo acúmulo clonal de linfócitos T maduros, predominantemente CD4⁺, que infiltram epiderme e derme. Aproximadamente 75% dos linfomas cutâneos derivam de células T, sendo cerca de 60% representados pela micose fungoide e pela síndrome de Sézary. Embora frequentemente indolente nas fases iniciais, o LCCT pode evoluir para doença sistêmica em estágios avançados (Castro; Santos; Matsubara, 2015; Gilson et al., 2018).

Sob a perspectiva dos hallmarks do câncer, três processos se destacam como centrais na biologia do LCCT:

- **A produção de promotores de crescimento**, sustentada por ativação constitutiva de vias de sinalização como TCR, NF- κ B e JAK-STAT, além de alterações em reguladores do ciclo celular, o que mantém os linfócitos T malignos em estado de ativação e proliferação contínuas (Yumeen; Girardi, 2020; Walia; Yeung, 2020).
- **A evasão da apoptose**, em que desequilíbrios entre proteínas pró e antiapoptóticas, bem como alterações em vias de morte celular como Fas/FasL, conferem vantagem de sobrevivência prolongada às células neoplásicas (Yumeen; Girardi, 2020; Reneau et al., 2021).
- **O escape do sistema imune**: o microambiente cutâneo torna-se progressivamente dominado por citocinas com perfil Th2/Treg, expressão de moléculas de checkpoint imune e outras estratégias de imunossupressão, reduzindo a vigilância imunológica e favorecendo a persistência tumoral crônica (Walia; Yeung, 2020; Patil et al., 2022).

Nos estágios avançados, a acumulação progressiva de alterações genômicas e epigenéticas compatíveis com o hallmark de instabilidade genômica e mutação favorece o surgimento de subclones mais agressivos, associados à capacidade invasiva e disseminação sistêmica, o que se traduz clinicamente em placas infiltradas, tumores cutâneos e acometimento extracutâneo (Castro; Santos; Matsubara, 2015; Gilson et al., 2018; Yumeen; Girardi, 2020).

As abordagens terapêuticas atuais incluem fototerapia, terapias tópicas e tratamentos sistêmicos (Hristov; Tejasvi; Wilcox, 2021). Contudo, essas estratégias apresentam limitações importantes, como toxicidade cumulativa, risco de carcinogênese cutânea e elevada taxa de recidiva (Sanches et al., 2021), evidenciando a necessidade de terapias mais seletivas e direcionadas aos mecanismos moleculares da doença.

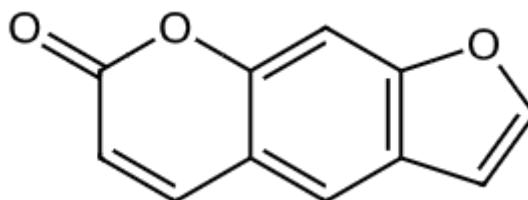
1.2. Benzopsoralenos como potenciais agentes antitumorais

1.2.1. História dos estudos de furanocumarinas e derivados

A descoberta e desenvolvimento de fármacos antineoplásicos cutâneos com seletividade tumoral e menor toxicidade sistêmica é um dos principais desafios da oncologia moderna. Assim, compostos benzofuranocumarínicos (benzofurano[1]benzopironas) são promissores para superar essas limitações, devido à sua fotoatividade.

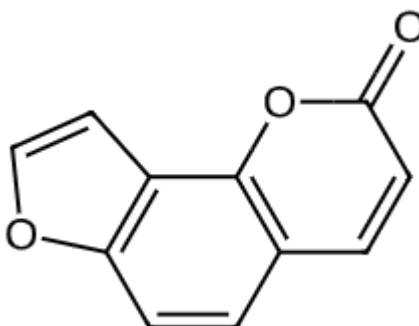
As furanocumarinas são caracterizadas pela fusão de um núcleo cumarínico com um anel furânico em diferentes posições, conferindo-lhes propriedades fotobiológicas singulares e potencial terapêutico (Laskin, 1989; Ren et al, 2020). São classificadas em lineares e angulares segundo a posição do furano em relação aos demais anéis. Nas lineares, o anel furânico se funde nas posições 6 e 7 do núcleo cumarínico, como o 8-metoxipsoraleno (8-MOP) e nas angulares, a fusão ocorre nas posições 7 e 8, como a angelicina (Quevedo, 2011).

Figura 4 - Exemplo de furanocumarinas linear (psoraleno)



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 5 - Exemplo de furanocumarina angular (angelicina)



Fonte: Elaborado pelo autor

A utilização de furanocumarinas e seus derivados possui registros desde o século

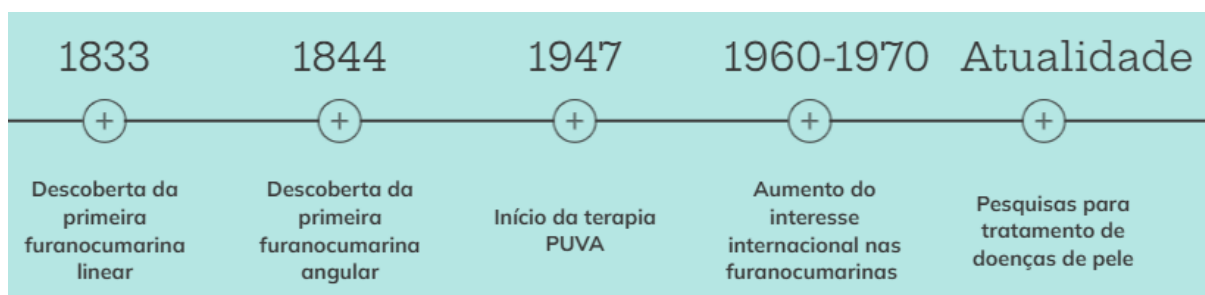
XIX. Em 1833, a primeira furanocumarina linear foi descoberta e em 1844, a primeira angular (Schlatter, 1833; Schnedermann; Winckler, 1844). Entretanto, apenas nas décadas de 1960-1970, ocorreu um aumento do interesse internacional na atividade farmacêutica desses compostos psoralênicos, principalmente na antiga União Soviética (Kuznetsova, 1967; Pimenov, 1971 apud Shtratnikova, 2023).

Em 1947, o isolamento do 8-MOP deu início à terapia com psoraleno e ultravioleta A (P+UVA), fundada no conhecimento empírico medieval árabe documentado desde o século XIII (Barros et al., 2021). Em 1962, foi demonstrada a eficácia superior do 8-MOP quando estimulado pela radiação UVA, particularmente, no tratamento da psoríase, consolidando a fotoativação como estratégia terapêutica (Cestari; Pessato; Corrêa, 2007). O desenvolvimento primário da PUVA abriu perspectivas inovadoras para a investigação de benzopsoralenos e seus análogos sintéticos como agentes farmacêuticos com propriedades potencializadas.

Os estudos de Fitzpatrick e Parrish (1974) formalizaram o termo “terapia PUVA” para denominar essa modalidade terapêutica revolucionária (Barros et al., 2021). Em 1979, o 5-metoxipsoraleno (5-MOP) foi introduzido como alternativa terapêutica oral para vitiligo, psoríase moderada a grave, micose fungóide e prurigo nodular, expandindo o escopo clínico dos compostos psoralênicos (Cestari; Pessato; Corrêa, 2007).

Na hodiernidade, os compostos benzopsoralenos são progressivamente estudados devido às suas capacidades farmacológicas. Isso é evidente, uma vez que a xantotoxina (metoxaleno) é um medicamento furanocumarínico, aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration).

Figura 6 - Linha da utilização de psoralenos e benzopsoralenos



Fonte: Elaborado pelo autor

A partir do uso histórico, surge a necessidade de entender o mecanismo de ação molecular desses compostos.

1.2.2. Mecanismo de ação dos psoralenos

Os benzopsoralenos são benzofurocumarinas que apresentam um mecanismo de ação dual, caracterizado por processos fotoinduzidos e independentes de luz, os quais estão intrinsecamente ligados à sua estrutura π -conjugada e propriedades fotofísicas (Rodrigues-Correia et al., 2014).

Sob irradiação com radiação ultravioleta A (UV-A), essas moléculas são excitadas para o estado singlete, seguido de cruzamento intersistema para o estado tripleto, altamente reativo (Bordin et al., 1991). Nesse estado, os benzopsoralenos interagem com o DNA por intercalação entre pares de bases, formando monoadutos covalentes (Hearst, 1989).

Paralelamente, verifica-se transferência de energia para o oxigênio molecular, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs), como oxigênio singlete, que induzem dano oxidativo a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (de forma dependente do microambiente e da localização do fármaco) (Rodrigues-Correia et al., 2014).

Esses eventos ativam vias de resposta ao dano no DNA, incluindo p53, MAPK e caspases, resultando em parada do ciclo celular e apoptose (Austin et al., 2014). Ademais, os benzopsoralenos exibem efeitos citotóxicos independentes da luz, relacionados à inibição de enzimas metabolizadoras, intercalação reversível no DNA e modulação de vias de sinalização celular (Bordin et al., 1991).

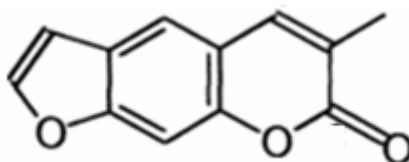
1.2.2.1. Vantagens dos benzopsoralenos angulares

A seleção do composto angular 3-etoxicarbonila-2H-benzo[f]benzopiran-2-ona (ECB-BFP), como modelo para o desenvolvimento de *drug delivery systems* (DDSs) fundamenta-se em vantagens estruturais, fotoquímicas e farmacológicas em relação aos psoralenos lineares clássicos, especialmente no que se refere à segurança e aplicabilidade terapêutica.

Psoralenos lineares, historicamente empregados em protocolos PUVA e em terapias fotodinâmicas iniciais, apresentam elevada propensão à intercalação no DNA. Após irradiação UVA, favorecem a formação de ligações cruzadas intercadeias, mecanismo associado à eficácia citotóxica, porém fortemente correlacionado a

fototoxicidade cumulativa, mutagenicidade e danos genotóxicos irreversíveis (Spielmann et al., 1995; Bordin et al., 1993).

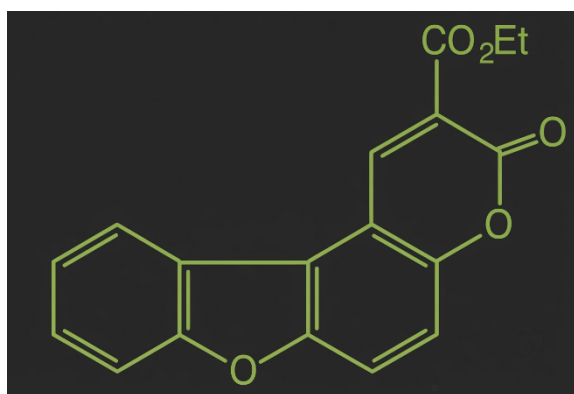
Figura 7 – Estrutura de um psoraleno linear



Fonte: Adaptado de Dall'Acqua et al. (1996)

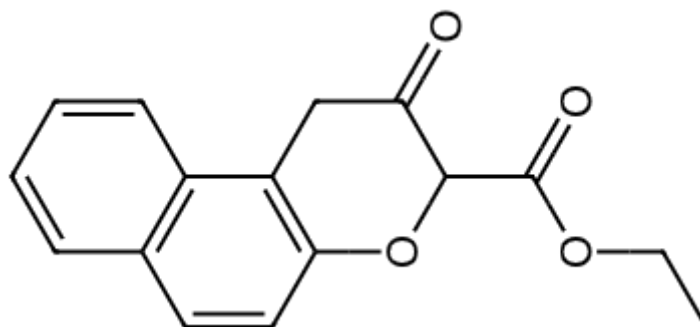
Em contraste, benzopsoralenos angulares apresentam geometria molecular rígida e estereoquimicamente restritiva, que limita a intercalação entre pares de bases e direciona a fotoadição majoritariamente para monoadutos monofuncionais. Essa característica reduz significativamente a formação de cross-links intercadeias e resulta em menor potencial genotóxico e melhor perfil de segurança a longo prazo (Bordin et al., 1993; Gast et al., 1984).

Figura 8 - Estrutura de um benzopsoraleno fotossensível



Fonte: Adaptado de Silva (2025)

Figura 9 – Estrutura da molécula ECB-BFP



Fonte: Elaborado pelo autor

Quando ativados por radiação UVA (320–400 nm), esses compostos apresentam geração eficiente de oxigênio singlete, favorecendo dano oxidativo potencialmente seletivo, dependendo do microambiente tumoral (Kitamura et al., 2005; Ren et al., 2020).

Tabela 1 - Diferença de perfil genotóxico entre psoralenos lineares e angulares

Linear → UVA → Intercalação profunda → Cross-links → Alta genotoxicidade
Angular → UVA → Interação restrita → Monoadutos → Menor dano genético

Fonte: Elaborado pelo autor

1.2.3. ECB-BFP: características químicas, desafios e relevância oncológica

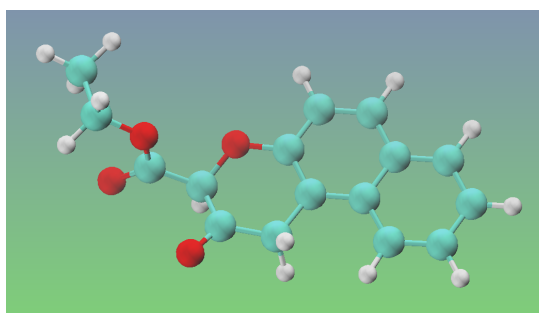
O composto 3-etoxicarbonila-2H-benzo[f]benzopiran-2-ona (ECB-BFP) é um benzopsoraleno angular de estrutura altamente hidrofóbica, apresentando solubilidade aquosa extremamente baixa, log P elevado e tendência marcada à agregação, o que compromete dispersão em meios biológicos, reduz biodisponibilidade e dificulta formulações farmacêuticas estáveis (Gomes et al., 2007). Essas propriedades limitam significativamente

sua administração sistêmica, tornando o fármaco inadequado para uso direto sem suporte tecnológico.

O desenvolvimento da 3-etoxicarbonil-2H-benzo[f]benzopiran-2-ona (ECB-BFP) insere-se em uma estratégia de modificação molecular de benzopsoralenos conduzida pelo grupo de Ana Maria Ferreira de Oliveira-Campos, da Universidade do Minho, com o objetivo de obter derivados com menor potencial mutagênico em relação aos psoralenos empregados na terapia PUVA. O racional sintético fundamentou-se na introdução de substituintes no núcleo benzopsoralênico capazes de modular sua reatividade fotoquímica, reduzindo a formação de ligações cruzadas entre as fitas de DNA, principal mecanismo associado aos efeitos genotóxicos dessa classe de compostos (Oliveira-Campos et al., 2003; Gomes et al., 2004).

Embora essas modificações estruturais representassem um avanço do ponto de vista químico e toxicológico, a ECB-BFP manteve o caráter marcadamente hidrofóbico característico dos benzopsoralenos. Em decorrência dessa limitação, Gomes, Soares e Machado (2004) propuseram sua incorporação em nanopartículas de poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA), demonstrando que estratégias de encapsulamento constituíam uma alternativa promissora para reduzir a toxicidade e contornar as limitações farmacotécnicas decorrentes da baixa solubilidade do composto.

Figura 10 - Estrutura em 3D da molécula ECB-BFP no VMD



Fonte: Autoria própria

Legenda: Estrutura química em 3D da molécula 3-etoxicarbonila-2H-benzo[f][1]benzopiran-2-ona, um derivado benzopsoralênico angular contendo núcleo benzopirano, grupo éster etoxicarbonila e sistema aromático conjugado. Na aba “Coloring Method → Name” no VMD, a representação gráfica diferencia átomos individuais distribuindo cores padrões, sendo o oxigênio é vermelho, hidrogênio é branco, carbono em ciano.

No contexto fotobiológico, o ECB-BFP absorve radiação na região do UVA e é promovido a um estado eletrônico excitado que, após o processo de cruzamento intersistemas

(intersystem crossing), origina um estado tripleto excitado, caracterizado por maior tempo de vida em relação ao estado singleto excitado. A partir desse estado, a molécula pode participar de processos fotofísicos, incluindo a transferência de energia ao oxigênio molecular, resultando na formação de oxigênio singleto ($^1O_2$), além de desencadear reações oxidativas capazes de induzir danos em biomoléculas. Entretanto, a dependência da fotoativação limita sua aplicação em lesões tumorais localizadas em tecidos mais profundos, uma vez que a radiação UVA apresenta baixa capacidade de penetração tecidual e as espécies reativas de oxigênio possuem elevada reatividade, curto tempo de vida e reduzida distância de difusão. Dessa forma, torna-se desejável o desenvolvimento de sistemas capazes de estabilizar o fármaco e favorecer sua liberação no microambiente tumoral (Kitamura et al., 2005; Ren et al., 2020).

O metabolismo do ECB-BFP também representa um desafio. Estudos demonstram interação com CYP2A6, resultando em formação de metabólitos reativos e variabilidade interindividual na taxa de biotransformação. Esses fatores reduzem a previsibilidade farmacocinética e aumentam o risco de interações medicamentosas.

1.2.4. SAR e farmacocinética da molécula

A avaliação do potencial farmacológico de um composto não depende exclusivamente da demonstração de atividade biológica, mas também da compreensão de como suas propriedades físico-químicas podem influenciar o comportamento no organismo. Nesse sentido, os parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) são determinantes para a transposição de um composto bioativo para uma aplicação terapêutica. No caso do ECB-BFP, embora estudos prévios indiquem potencial antitumoral para derivados benzopsoralênicos, aspectos relacionados principalmente à sua natureza estrutural hidrofóbica devem ser considerados durante o desenvolvimento de estratégias capazes de melhorar seu desempenho farmacológico.

O ECB-BFP apresenta um núcleo benzopsoralênico constituído por um sistema aromático policíclico conjugado, cuja rigidez estrutural e distribuição eletrônica estão relacionadas às propriedades fotoquímicas e biológicas descritas para essa classe de compostos. Entretanto, essas mesmas características também influenciam seu comportamento físico-químico, especialmente pela predominância de regiões apolares em sua estrutura. A elevada extensão do sistema conjugado favorece interações

intermoleculares hidrofóbicas e pode contribuir para uma menor interação com o meio aquoso, tornando a solubilidade uma possível limitação para sua disponibilidade em condições fisiológicas.

Embora a solubilidade aquosa do ECB-BFP ainda não tenha sido determinada experimentalmente, sua estrutura molecular permite estabelecer hipóteses sobre esse parâmetro a partir de relações já descritas para compostos aromáticos de características semelhantes. A presença de superfícies aromáticas extensas e a reduzida capacidade de estabelecer interações favoráveis com moléculas de água podem dificultar o processo de solvatação, enquanto o empacotamento eficiente das moléculas no estado sólido pode reduzir ainda mais sua dissolução. Dessa maneira, é possível inferir que a baixa disponibilidade em meio aquoso represente um aspecto relevante a ser considerado no desenvolvimento farmacêutico do composto.

A baixa solubilidade é reconhecida como um dos principais desafios no desenvolvimento de moléculas bioativas, especialmente entre compostos com elevada lipofilicidade. De acordo com os princípios do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), limitações na dissolução podem comprometer a disponibilidade do fármaco no organismo. Apesar de o ECB-BFP não possuir classificação experimental estabelecida nesse sistema, suas características estruturais sugerem a possibilidade de apresentar comportamento compatível com moléculas cuja aplicação farmacológica pode ser limitada pela baixa solubilidade.

A permeabilidade celular também deve ser analisada em conjunto com a solubilidade, uma vez que essas propriedades apresentam relação de equilíbrio. Moléculas mais lipofílicas tendem a apresentar maior capacidade de atravessar membranas biológicas, porém o aumento excessivo dessa característica pode resultar em baixa dispersão no meio fisiológico, agregação molecular ou interações inespecíficas com componentes celulares. Portanto, a elevada hidrofobicidade, embora possa favorecer determinadas interações moleculares, nem sempre representa uma vantagem farmacológica quando considerada isoladamente.

Essa relação entre propriedades estruturais e comportamento farmacológico é particularmente relevante para os benzopsoralenos. A presença do sistema aromático conjugado está associada às propriedades eletrônicas necessárias para sua atividade, mas também pode contribuir para limitações relacionadas à solubilidade e ao perfil farmacocinético. Dessa maneira, modificações estruturais ou estratégias de formulação tornam-se alternativas importantes para buscar um equilíbrio entre atividade biológica e

propriedades biofarmacêuticas adequadas.

Oliveira et al. (2007) demonstraram que derivados benzopsoralênicos apresentaram atividade citotóxica contra diferentes linhagens tumorais humanas, incluindo MCF-7, SF-268 e NCI-H460, evidenciando o potencial dessa classe química como fonte de novos agentes antitumorais. Entretanto, esses estudos concentraram-se principalmente na avaliação da atividade biológica, não contemplando uma caracterização abrangente dos parâmetros farmacocinéticos do ECB-BFP. Assim, ainda existem lacunas relacionadas ao comportamento do composto no organismo, especialmente quanto aos processos de distribuição, metabolismo e eliminação.

Além das limitações relacionadas à biodisponibilidade, os benzopsoralenos apresentam uma relação histórica com questões toxicológicas associadas aos psoralenos utilizados na terapia PUVA. Esses compostos podem formar ligações cruzadas entre fitas de DNA após ativação por radiação UVA, mecanismo relacionado tanto ao efeito terapêutico quanto aos efeitos genotóxicos observados após exposição prolongada. O desenvolvimento do ECB-BFP foi baseado na modificação estrutural desse núcleo químico, buscando manter propriedades farmacológicas desejáveis e reduzir características associadas ao perfil mutagênico dos psoralenos convencionais.

Apesar da ausência de estudos completos de ADMET para o ECB-BFP, sua estrutura permite levantar hipóteses sobre possíveis comportamentos farmacocinéticos. Compostos contendo sistemas aromáticos extensos podem sofrer metabolismo oxidativo, principalmente por enzimas da família do citocromo P450, embora essa hipótese necessite de confirmação experimental. Da mesma forma, parâmetros como distribuição tecidual, ligação a proteínas plasmáticas e eliminação dependem de características que ainda precisam ser investigadas para uma definição mais precisa do perfil farmacológico do composto.

Nesse cenário, sistemas de liberação baseados em β -ciclodextrinas representam uma estratégia interessante para contornar limitações associadas às propriedades físico-químicas do ECB-BFP. Essas moléculas apresentam uma cavidade interna de caráter hidrofóbico capaz de acomodar compostos pouco solúveis, enquanto sua superfície externa hidrofílica favorece a interação com o ambiente aquoso. A formação desses complexos pode modificar a solubilidade aparente do composto e favorecer sua dispersão, sem necessariamente alterar sua estrutura química.

Assim, a investigação de sistemas de drug delivery para o ECB-BFP não está relacionada apenas à tentativa de aumentar sua solubilidade, mas à busca por uma

formulação capaz de modular propriedades que influenciam seu comportamento farmacológico. A avaliação por dinâmica molecular desses sistemas permite compreender aspectos estruturais e energéticos envolvidos na interação do composto com diferentes carreadores, fornecendo informações relevantes para o desenvolvimento de estratégias de otimização biofarmacêutica.

1.2.5. Necessidade de sistemas de liberação para benzopsoralenos

Benzopsoralenos apresentam características físico-químicas que inviabilizam sua aplicação direta, destacando-se hidrofobicidade elevada, baixa dispersão em meio aquoso e susceptibilidade à degradação fotoquímica, fatores que comprometem sua formulação, estabilidade e desempenho terapêutico (Gomes et al., 2007; Ren et al., 2020). A combinação entre agregação espontânea, rápida eliminação sistêmica e metabolização intensa mediada por CYP2A6 reduz de forma acentuada a fração livre ativa, resultando em variabilidade terapêutica e baixa eficiência farmacológica (Francisco et al., 2014; Ren et al., 2020).

Do ponto de vista fotobiológico, a atividade de benzopsoralenos depende da conservação de sua estrutura fotoativa e do controle rigoroso da exposição luminosa. Sem proteção adequada, ocorre fotodegradação prematura, perda de rendimento fotodinâmico e aumento da fototoxicidade em tecidos não alvo, sobretudo pele e mucosas (Kitamura et al., 2005). Esses fatores tornam indispensável um sistema capaz de proteger a molécula até o local de ação, garantindo fotorreatividade apenas no microambiente tumoral.

Nesse cenário, sistemas de liberação controlada (DDS) são essenciais por atuarem simultaneamente na solubilização, estabilização estrutural, proteção fotoquímica e modulação cinética da liberação, além de favorecerem acúmulo tumoral por características fisiopatológicas dos tumores ou por mecanismos de direcionamento molecular (Torchilin, 2014; Mitchell et al., 2021). Para moléculas fotossensíveis como benzopsoralenos angulares, carreadores nanoestruturados permitem manter as propriedades eletrônicas e fotofísicas responsáveis pela geração eficiente de espécies reativas oxigenadas, condição necessária para sua atividade citotóxica seletiva (Gomes et al., 2007; Gomes et al., 2011).

1.3. Sistemas de Liberação Controlada (DDS) e Ciclodextrinas

1.3.1. Princípios gerais de DDS e suas aplicações em oncologia

A necessidade de DDS decorre da convergência de instabilidade fotoquímica, baixa solubilidade, metabolismo acelerado e requisitos fotodinâmicos específicos, justificando o uso de β -ciclodextrina para tornar viável o uso terapêutico desses compostos no tratamento de neoplasias.

Os sistemas de liberação controlada de fármacos (Drug Delivery Systems, DDS) representam uma estratégia essencial para superar limitações de moléculas hidrofóbicas, instáveis ou pouco seletivas, especialmente no contexto oncológico. Esses sistemas aumentam solubilidade, protegem o fármaco contra degradação prematura e ampliam a seletividade tumoral, melhorando o índice terapêutico de agentes anticancerígenos (Allen; Cullis, 2013; Mitchell et al., 2021). No câncer, essas demandas são críticas devido à estreita janela entre eficácia e toxicidade.

O microambiente tumoral apresenta características como permeabilidade vascular aumentada, drenagem linfática deficiente e pH extracelular reduzido. Esses fatores favorecem o acúmulo de DDS por mecanismos passivos, conhecidos como efeito de permeabilidade e retenção aumentada, e também facilitam estratégias de direcionamento ativo baseadas em receptores superexpressos em tumores (Matsumura; Maeda, 1986; Shi et al., 2017). Assim, DDSs permitem maior acúmulo intratumoral e menor distribuição sistêmica.

Diversas plataformas nanoestruturadas foram desenvolvidas para esse fim, incluindo lipossomas, nanopartículas poliméricas, micelas e ciclodextrinas modificadas (Peer et al., 2007; Torchilin, 2014). Esses sistemas permitem modular propriedades como solubilidade, estabilidade e cinética de liberação, e podem ser funcionalizados para reconhecimento seletivo de células tumorais. Em oncologia, a vantagem central dessas plataformas é o controle da liberação do fármaco e a proteção durante o transporte biológico, reduzindo efeitos sistêmicos.

No caso de moléculas fotoativas, como benzopsoralenos angulares, DDSs desempenham papel adicional ao preservar propriedades fotofísicas, prevenir agregação e proteger contra fotodegradação. Essa proteção é fundamental para manter eficiência de geração de oxigênio singlete e reduzir fototoxicidade fora do tumor (Castano et al., 2004; Debele et al., 2015). A encapsulação também permite que a fotoativação ocorra apenas após chegada ao sítio tumoral, aumentando segurança e eficácia.

Ciclodextrinas e seus derivados destacam-se entre os carreadores aplicáveis à oncologia por formarem complexos de inclusão estáveis e reversíveis, aumentando significativamente a solubilidade de moléculas hidrofóbicas e reduzindo sua degradação em meios fisiológicos. Derivados modificados, como hidroxipropil- β -ciclodextrina e

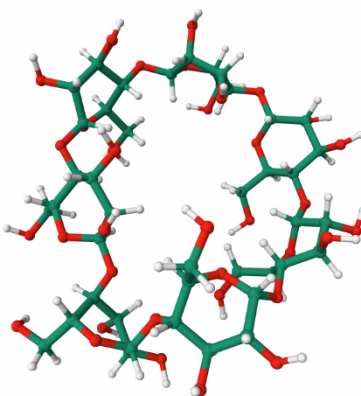
sulfobutílica- β -ciclodextrina, ampliam ainda mais a estabilidade, aumentam a compatibilidade biológica e permitem liberação controlada em microambientes tumorais (Loftsson; Duchêne, 2007; Brewster; Loftsson, 2007). Assim, constituem plataformas adequadas para o encapsulamento de benzopsoralenos angulares como o ECB-BFP, preservando sua fotossensibilidade e potencial antitumoral.

1.3.2. Cápsula de β -ciclodextrinas: estrutura, propriedades e vantagens

A utilização de β -ciclodextrinas (β -CDs) como carreadoras de fármacos é consolidada na literatura, sendo válida para superar limitações farmacocinéticas de compostos lipofílicos e fotossensíveis como os benzopsoralenos angulares (Szejtli, 1998; Loftsson; Duchêne, 2007).

A β -CD é um oligossacarídeo cíclico composto por sete unidades de glicose unidas por ligações α -1,4-glicosídicas, configurando uma estrutura tridimensional em forma de cilindro truncado com propriedades anfifílicas fundamentais: sua cavidade interna é predominantemente hidrofóbica, favorecendo a encapsulação de compostos lipofílicos, enquanto sua superfície externa possui predominância de hidrofilicidade, permitindo interação favorável com meios aquosos e biológicos (Szejtli, 1998; Haimhoffer et al., 2019). Isso reforça a utilidade de β -CDs para o encapsulamento de fármacos hidrofóbicos.

Figura 11 - Estrutura 3D da beta-ciclodextrina



Fonte: RCSB PDB (2026)

Legenda: Estrutura química em 3D da molécula beta-ciclodextrina, oligossacarídeo cíclico constituído por sete unidades de D-glicopiranosose ligadas por ligações α -(1 $\rightarrow$ 4),

apresentando cavidade interna hidrofóbica e superfície externa hidrofílica. A representação gráfica cromatográfica segue a seguinte regra: verde → carbono; vermelho → oxigênio; branco → hidrogênio.

A formação de complexos de inclusão entre benzopsoralenos angulares e β -ciclodextrinas ocorre por interações não covalentes, como forças de van der Waals, ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas (Szejtli, 1998). Esse conjunto de interações permite que a molécula se insira reversivelmente na cavidade hidrofóbica da β -CD sem sofrer alterações estruturais permanentes (Loftsson; Duchêne, 2007). A complexação resulta em benefícios importantes, como redução da agregação molecular e da precipitação cristalina, aumento da solubilidade aparente e da dispersibilidade em fluidos fisiológicos, além de proteger o fármaco de degradação prematura durante o transporte sistêmico (Gomes et al., 2007; Nicolaescu et al., 2025).

Um ponto central é que a encapsulação em β -CD preserva as propriedades biofísicas essenciais dos benzopsoralenos. A capacidade de gerar oxigênio singlete quando irradiados por UVA permanece intacta, o que garante a manutenção de sua eficácia potencial em terapia fotodinâmica (Gomes et al., 2007). Evidências espectroscópicas e estudos de dinâmica molecular indicam ainda que o complexo apresenta maior estabilidade em meio aquoso em comparação ao fármaco livre, resultado da redução da energia de interação desfavorável entre a molécula hidrofóbica e o solvente (Szejtli, 1998; Loftsson; Duchêne, 2007).

Dessa forma, a β -ciclodextrina atua como um sistema multifuncional capaz de melhorar solubilidade, estabilidade química e fotoproteção, ao mesmo tempo em que preserva a reatividade fotodinâmica necessária para aplicações oncológicas. Esses efeitos combinados justificam seu uso como plataforma de liberação controlada para benzopsoralenos angulares em formulações terapêuticas avançadas (Gomes et al., 2007; Gomes et al., 2011; Nicolaescu et al., 2025). Um aspecto crítico desta abordagem reside na capacidade da β -CD de modular a farmacocinética de fármacos encapsulados, especialmente em compostos lipofílicos de absorção biologicamente limitada. Ao formar complexos de inclusão, a β -CD demonstra melhorar substancialmente a permeação através de barreiras biológicas (membranas celulares, epitélio gastrointestinal, eventualmente barreira hematoencefálica em modificações estruturais específicas), aumentando a eficiência terapêutica comparada ao fármaco livre (Loftsson; Duchêne, 2007).

Estudos de Loftsson; Duchêne (2007) sobre permeabilidade revelam que

ciclodextrinas facilitam a transposição da camada de água não-agitada (UWL, do inglês *unstirred water layer*), presente entre a membrana biológica e a solução em massa, reduzindo a resistência a essa camada crítica, aumentando o fluxo de fármaco por meio de interfaces biológicas.

A escolha de duas β -CDs foi baseada em um compromisso entre capacidade de encapsulamento e viabilidade computacional. Uma única β -CD poderia apresentar limitações geométricas para acomodação completa do ECB-BFP, enquanto sistemas com maior número de unidades aumentariam a complexidade estrutural e computacional, dificultando a análise comparativa entre diferentes modificações químicas. Portanto, duas unidades foram adotadas como uma arquitetura intermediária capaz de proporcionar uma cavidade de encapsulamento adequada mantendo a tratabilidade das simulações de dinâmica molecular.

1.4. Justificativa

A literatura sobre psoralenos concentra-se majoritariamente nos derivados lineares, enquanto benzopsoralenos angulares permanecem pouco explorados. Para o ECB-BFP, não há dados consolidados sobre estabilidade em solução, comportamento estrutural, interação com carreadores e desempenho em sistemas de liberação. Os estudos existentes são escassos e não permitem compreender de forma integrada como essa molécula se comporta em ambientes fisiológicos ou quando encapsulada em ciclodextrinas (Gomes et al., 2007; Ren et al., 2020; Oliveira et al., 2007).

Também não existem comparações diretas entre diferentes derivados de β -ciclodextrina aplicados ao ECB-BFP. A literatura demonstra que modificações estruturais da β -CD influenciam solubilidade, afinidade de complexação e estabilidade de fármacos hidrofóbicos, mas não há dados específicos que indiquem qual derivado oferece melhor desempenho para benzopsoralenos angulares ou como essas variações afetam a orientação, solvatação e dinâmica do complexo (Loftsson; Duchêne, 2007; Gidwani; Vyas, 2015).

Faltam ainda informações de resolução atômica capazes de explicar como o encapsulamento altera propriedades relevantes do ECB-BFP, incluindo tendência à agregação, acessibilidade ao solvente e estabilidade conformacional. Esses elementos são fundamentais para o desenvolvimento racional de um DDS, mas não são facilmente obtidos por métodos experimentais tradicionais (Kitamura et al., 2005; Francisco et al., 2014).

Nesse contexto, simulações de MD permitem avaliar estabilidade, energia de interação, conformações preferenciais do fármaco quando encapsulado em β -CDs. Logo, os resultados obtidos ajudam a identificar o DDS mais promissor e fornecem base quantitativa para orientar etapas experimentais futuras, consolidando uma abordagem racional para o desenvolvimento do sistema de liberação (Ibanez; Maionchi; Hioka, 2002; Sousa, 2018).

1.5. Objetivos do trabalho

1.5.1. Objetivo geral

- Avaliar, por meio de simulações de dinâmica molecular, o comportamento estrutural e a estabilidade do ECB-BFP quando encapsulado em β -ciclodextrinas, identificando qual sistema apresenta melhor desempenho para aplicação em liberação controlada.

1.5.2. Objetivos específicos

- Executar simulações de dinâmica molecular de cada complexo solvatado, utilizando parâmetros padronizados para comparação direta entre sistemas;
- Calcular RMSD, energia total de interação, número médio de ligações de hidrogênio;
- Comparar a estabilidade dos complexos;
- Interpretar os resultados em termos de aplicabilidade farmacológica.

1.6. Hipótese do estudo

A modificação estrutural do complexo ECB-BFP/ β -CD por introdução de grupos hidroxila (DDS3) reduz a flutuação estrutural média (RMSD), aumenta o número médio de ligações de hidrogênio, reduz a energia total média do sistema, aumentando solubilidade e favorabilidade energética do sistema, quando comparado a DDS1 e DDS2.

2. METODOLOGIA

2.1. Preparações para a dinâmica molecular

O complexo de inclusão entre a β -ciclodextrina (β -CD) e o fármaco ECB-BFP foi construído manualmente utilizando o software GaussView. A orientação inicial do farmacóforo foi definida manualmente de forma a favorecer o encapsulamento da região aromática no interior da cavidade hidrofóbica das β -ciclodextrinas, buscando uma configuração estereoquimicamente plausível para o início das simulações. Após a montagem do complexo, a geometria inicial foi submetida às etapas subsequentes de minimização de energia, termalização e equilíbrio, permitindo que o sistema evoluísse livremente durante a simulação e atingisse conformações energeticamente mais favoráveis.

As simulações de dinâmica molecular foram realizadas com o objetivo de avaliar a estabilidade estrutural, o perfil energético e as interações intermoleculares associadas ao encapsulamento do fármaco 3-etoxicarbonil-2H-benzo[f]benzopiran-2-ona em sistemas de liberação controlada baseados em β -ciclodextrinas. Três sistemas distintos foram investigados: DDS1, composto pelo ECB-BFP encapsulado entre duas β -ciclodextrinas nativas; DDS2, no qual uma unidade de colesterol foi acoplada ao fármaco; e DDS3, que apresenta uma modificação adicional com cinco grupos hidroxila na estrutura do colesterol, visando aumentar a hidrofilicidade e a interação com o meio aquoso.

As simulações foram conduzidas utilizando o programa NAMD (*Nanoscale Molecular Dynamics*) 3.0, empregando o campo de força CHARMM 27 (*Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics*), utilizando a linguagem *Bourne Again Shell*, bash, do Linux. Os sistemas foram solvatados explicitamente com água modelo TIP3P, em caixas cúbicas geradas por meio do *plugin solvate* do programa *Visual Molecular Dynamics* (VMD), utilizando linguagem TCL/TK. Condições periódicas de contorno (*periodic boundary conditions*, PBC) foram aplicadas em todas as direções espaciais, com raio de corte de 12,0 Å para interações não ligantes de curto alcance. As interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas pelo método *Particle Mesh Ewald* (PME).

Na Tabela 2, há a descrição dos sistemas quanto ao número de átomos em cada DDS.

Tabela 2 - Descrição dos sistemas

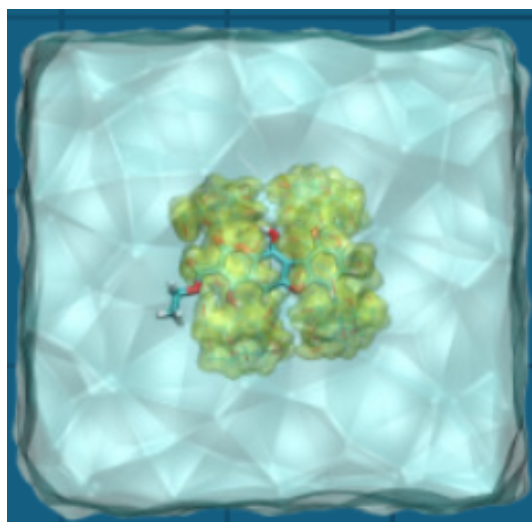
Sistema	Tamanho do sistema (átomos)	Átomos de solventes
1	3986	3654
2	5489	5091
3	5343	4941

Fonte: Elaborado pelo autor

Após a preparação, cada complexo foi imerso em ambiente aquoso explícito, com adição de moléculas de água ao redor da cápsula para mimetizar condições experimentais de solvatação. As trajetórias de dinâmica molecular foram então geradas e analisadas utilizando o NAMD para simulação, o VMD para visualização estrutural e análise de propriedades dinâmicas, e o programa Grace para a construção dos gráficos correspondentes. Os tipos de arquivo utilizados foram (.pdb) para coordenadas iniciais dos átomos, (.psf) para estrutura e topologia, (.dcd) para trajetória.

Para as figuras 12, 13 e 14, o farmacóforo ECB-BFP é apresentado em representação *ball-and-stick*, na qual os átomos de carbono são mostrados em ciano, oxigênio em vermelho e hidrogênio em branco, evidenciando sua estrutura molecular. A superfície semitransparente em amarelo-esverdeado corresponde à cápsula formada pelo dímero de β -ciclodextrinas, responsável pelo encapsulamento do farmacóforo por meio de interações não covalentes. O volume externo azul-claro representa a caixa de simulação preenchida com moléculas de água, utilizada para reproduzir o ambiente aquoso durante a dinâmica molecular.

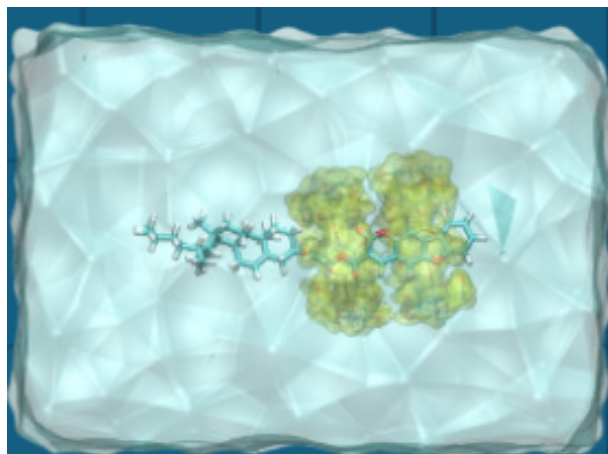
Figura 12 - Representação tridimensional do sistema DDS1



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Neste sistema, o ECB-BFP encontra-se encapsulado na cavidade da cápsula de β -ciclodextrinas, sem modificações estruturais adicionais, constituindo o sistema de referência para comparação com os demais DDS.

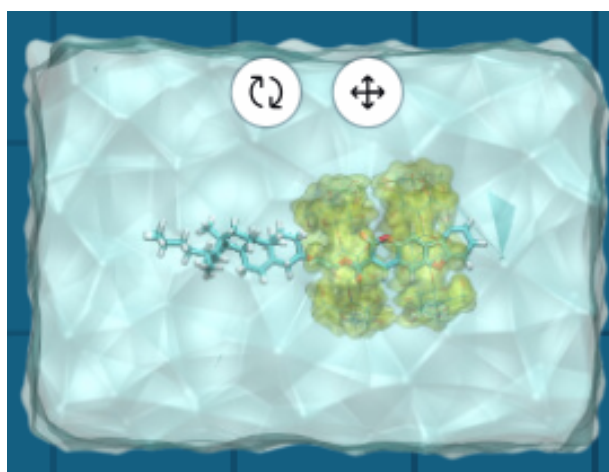
Figura 13 - Representação tridimensional do sistema DDS2



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Neste sistema, o ECB-BFP foi funcionalizado com uma molécula de colesterol, ligada covalentemente ao farmacóforo, com o objetivo de aumentar a lipofilicidade e a afinidade por membranas celulares, permanecendo encapsulado na cápsula de β -ciclodextrinas.

Figura 14 - Representação tridimensional do sistema DDS3



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Neste sistema, o ECB-BFP encontra-se conjugado a uma molécula de colesterol funcionalizada com cinco grupos hidroxila (-OH), estratégia empregada para aumentar a capacidade de formação de ligações de hidrogênio, favorecer a interação com o meio aquoso e melhorar o equilíbrio entre hidrofobicidade e solubilidade, permanecendo encapsulado pela cápsula de β -ciclodextrinas.

2.1.1. Preparação da cápsula

A preparação da cápsula de β ciclodextrina foi inicialmente conduzida por cálculos de química quântica, com o objetivo de obter uma geometria de baixa energia e propriedades eletrônicas adequadas para sua utilização como hospedeiro em simulações clássicas. Para isso,

a estrutura formada por duas unidades de β -ciclodextrina em arranjo de cápsula foi otimizada por métodos de estrutura eletrônica, permitindo definir comprimentos de ligação, ângulos e distribuição de cargas parciais compatíveis com a posterior parametrização no campo de força clássico. A geometria otimizada foi então adotada como referência para a construção do modelo da cápsula nos sistemas de estudo, garantindo um hospedeiro estruturalmente bem definido.

Durante a simulação de dinâmica molecular, átomos de carbono específicos da β -ciclodextrina foram submetidos a restrições posicionais, com o objetivo de preservar a integridade estrutural da cápsula formada pelo dímero. Essa estratégia permitiu manter a geometria global do sistema de encapsulamento ao longo da trajetória, reduzindo deformações estruturais que poderiam comprometer a análise das interações intermoleculares. Ao mesmo tempo, o farmacóforo permaneceu livre para sofrer movimentos translacionais, rotacionais e conformacionais no interior da cavidade, possibilitando a avaliação de seu comportamento dinâmico e de suas interações com a β -ciclodextrina e com o meio solvente sob condições próximas ao equilíbrio.

2.2. Minimização de energia

Antes da execução das simulações de dinâmica molecular, todos os sistemas previamente solvatados foram submetidos a uma etapa de minimização de energia com o objetivo de reduzir contatos estéricos desfavoráveis e eliminar tensões estruturais decorrentes da configuração inicial. As simulações foram conduzidas utilizando o campo de força CHARMM27. Nessa etapa, empregou-se passo de integração (*timestep*) de 2,0 fs, com restrição das ligações envolvendo átomos de hidrogênio (*rigidBonds = all*), permitindo a utilização desse intervalo temporal. As interações não ligantes foram tratadas utilizando raio de corte (*cutoff*) de 12,0 Å, distância de comutação (*switchdist*) de 10,5 Å e distância da lista de pares (*pairlistdist*) de 13,5 Å. As interações eletrostáticas de longo alcance foram calculadas por PME, amplamente empregado em simulações biomoleculares sob condições periódicas de contorno.

Figura 15 - Parâmetros na minimização de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas

```

=====
# Simulation parameters
=====
#-----
# Input
#-----
structure          $psf
coordinates         $pdb
paraTypeCharmm      on
temperature         $temperature

#-----
# Force-Field Parameters
#-----
exclude            scaled1-4
1-4scaling         0.5
cutoff             12.0
switching          on
switchdist         10.5
pairlistdist       13.5

#-----
# Integrator Parameters
#-----
timestep           2.0    ;# 2fs/step
rigidBonds         all    ;# needed for 2fs steps
nonbondedFreq      1
fullElectFrequency  2
stepspercycle      10

#-----
# Constant Temperature Control
#-----
langevin           on      ;# do langevin dynamics
langevinDamping    1       ;# damping coefficient (gamma) of 1/ps
langevinTemp       $temperature
langevinHydrogen   off     ;# don't couple langevin bath to hydrogens

```

Fonte: Autoria própria

2.3. Termalização (NVT)

Após a minimização, os sistemas foram submetidos à etapa de termalização sob o ensemble canônico (NVT), mantendo constantes o número de partículas, o volume e a temperatura. O aquecimento foi realizado gradualmente desde 0 K até 298 K, utilizando incremento de 0,01 K por passo de integração. Durante essa etapa, empregou-se passo temporal de 1,0 fs, mantendo-se as ligações envolvendo hidrogênio rígidas (*rigidBonds* = *all*). O controle da temperatura foi realizado pelo termostato de Langevin, utilizando coeficiente de amortecimento (*LangevinDamping*) de 5 ps⁻¹, sem acoplamento direto aos átomos de hidrogênio (*langevinHydrogen* = *off*). As interações não ligantes foram calculadas utilizando raio de corte de 8,0 Å, distância de comutação de 6,5 Å e distância da lista de pares de 9,5 Å. As interações eletrostáticas completas foram atualizadas a cada dois passos de integração (*fullElectFrequency* = 2), enquanto a lista de pares foi atualizada a cada dez ciclos (*stepsPerCycle* = 10).

Figura 16 - Parâmetros na termalização de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas

```

=====
# Simulation parameters
=====
#
# Input
#-----
structure          $psf
coordinates         $pdb
paraTypeCharmm      on

#-----
# Force-Field Parameters
#-----
exclude            scaled1-4
1-4scaling          0.5
cutoff              8.0
switching           on
switchdist          6.5
pairlistdist        9.5

#-----
# Integrator Parameters
#-----
timestep            1.0
rigidBonds           all
nonbondedFreq        1
fullElectFrequency   2
stepspercycle        10

#-----
# Constant Temperature Control
#-----
langevin            on
langevinDamping       5
langevinTemp         $temperature
langevinHydrogen      off

```

Fonte: Autoria própria

2.4. Equilibração (NPT)

Concluída a termalização, os sistemas foram equilibrados sob o ensemble isotérmico-isobárico (NPT), permitindo a variação do volume da caixa de simulação para estabilização da densidade do solvente. A temperatura foi mantida em 298 K, enquanto a pressão foi mantida em 1 atm por meio do barostato de Langevin (*Langevin Piston*). Foram utilizados período de oscilação (*Langevin Piston Period*) de 100,0 fs e tempo de decaimento (*LangevinPistonDecay*) de 50,0 fs. Nessa etapa, o passo de integração retornou para 2,0 fs, mantendo-se os demais parâmetros compatíveis com o protocolo de produção.

Figura 17 - Parâmetros na equilibração de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas

```

#####
# Simulation parameters
#####
#-----
# Input
#-----
structure      $psf
coordinates    $pdb
paraTypeCharmm on

#-----
# Force-Field Parameters
#-----
exclude        scaled1-4
1-4scaling     0.5
cutoff         8.0
switching      on
switchdist     6.5
pairlistdist   9.5

#-----
# Integrator Parameters
#-----
timestep       2.0
rigidBonds     all
nonbondedFreq  1
fullElectFrequency 2
stepspercycle  20
pairlistscycle 2

#-----
# Constant Temperature Control
#-----
langevin       on
langevinDamping 5
langevinTemp   $temperature
langevinHydrogen off

#-----
# Constant Pressure Control (variable volume)
#-----
if {1} {
  useGroupPressure no ;# needed for rigidBonds
  useFlexibleCell  no
  useConstantArea  no

  langevinPiston on
  langevinPistonTarget 1.01325 ;# in bar -> 1 atm
  langevinPistonPeriod 100.0
  langevinPistonDecay 50.0
  langevinPistonTemp $temperature
}
margin 2.5

```

Fonte: A autoria própria

2.5. Simulações de produção

As simulações de produção foram realizadas no software NAMD 3.0, utilizando o ensemble NPT, temperatura de 298 K e pressão de 1 atm, totalizando 100 ns para cada um dos três sistemas estudados (DDS1, DDS2 e DDS3). Foram empregadas condições periódicas de contorno em todas as direções espaciais, sendo as interações eletrostáticas de longo alcance tratadas por PME. As coordenadas atômicas foram registradas periodicamente em arquivos de trajetória no formato DCD, posteriormente analisados no software VMD, por meio de scripts em linguagem Tcl/Tk, sendo os resultados gráficos elaborados no software Grace.

Figura 18 - Parâmetros na produção de simulação, campo de força, integrador e temperatura nos sistemas

```

=====
# Simulation parameters
=====
#-----
# Input
#-----
structure          $psf
coordinates         $pdb
paraTypeCharmm      on

#-----
# Force-Field Parameters
#-----
exclude            scaled1-4
1-4scaling         0.5
cutoff             12.0
switching          on
switchdist         10.0
pairlistdist       13.5

#-----
# Integrator Parameters
#-----
timestep           2.0
rigidBonds         all
nonbondedFreq      1
fullElectFrequency 2
stepspercycle      20
pairlistscycle     2

#-----
# Constant Temperature Control
#-----
langevin           on
langevinDamping     5
langevinTemp        $temperature
langevinHydrogen    off

#-----
# Constant Pressure Control (variable volume)
#-----
if {1} {
  useGroupPressure  no ;# needed for rigidBonds
  useFlexibleCell   no
  useConstantArea   no

  langevinPiston    on
  langevinPistonTarget 1.01325 ;# in bar -> 1 atm
  langevinPistonPeriod 100.0
  langevinPistonDecay 50.0
  langevinPistonTemp $temperature
}
margin             2.5

```

Fonte: Autoria própria

2.6. Análises estruturais (RMSD)

A estabilidade estrutural dos sistemas foi avaliada pela raiz do desvio quadrático médio (RMSD) das coordenadas atômicas em relação à configuração de referência ao longo das trajetórias de produção. Foram monitorados, em particular, os RMSD do fármaco, do complexo fármaco- β ciclodextrina e da cápsula, a fim de identificar mudanças conformacionais significativas e comparar a estabilidade relativa de DDS1, DDS2 e DDS3. Os perfis de RMSD foram obtidos a partir do software Grace e VMD, utilizando Linux, o que permitiu observar regiões de estabilização e flutuações de curto prazo ao longo dos 100 ns de simulação.

2.7. Ligações de hidrogênio

O papel das interações específicas de hidrogênio foi investigado pelo cálculo do número de ligações de hidrogênio entre os pares fármaco-água, fármaco- β ciclodextrina e água- β ciclodextrina, ao longo da trajetória. Foram adotados critérios geométricos para considerar uma ligação de hidrogênio: distância doador-aceptor inferior a 0,30 nm e ângulo

doador–hidrogênio–aceptor menor que 20°, em concordância com a documentação do módulo de análise de número médio de ligações de hidrogênio do VMD. Os gráficos também foram obtidos pelo Grace e VMD, utilizando a linguagem bash no terminal do Linux. As séries temporais obtidas foram utilizadas para calcular o número médio de ligações de hidrogênio em cada sistema, fornecendo uma medida comparativa da solubilidade e da intensidade das interações entre fármaco, cápsula e solvente nos três DDS.

2.8. Energias de interação

As energias de interação entre grupos selecionados foram calculadas ao final das simulações, considerando os pares fármaco–água, fármaco– β -ciclodextrina e água– β -ciclodextrina. Para cada par, foram avaliadas as contribuições de energia de *van der Waals* e eletrostática de não ligação, inicialmente obtidas em kcal/mol e posteriormente convertidas para kJ/mol, em conformidade com o Sistema Internacional. O tratamento das contribuições eletrostáticas de longo alcance foi realizado pelo método PME, na forma suavizada (SPME), o que permite eficiência computacional com escalonamento aproximado em $N \log N$ e garante uma descrição acurada das interações em sistemas periódicos. A partir desses valores, foram calculadas energias médias para comparação entre DDS1, DDS2 e DDS3, permitindo correlacionar estabilidade, solubilidade e perfil de interação com o desempenho esperado em liberação de fármaco.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Estabilidade estrutural e dinâmica dos sistemas DDS

3.1.1. RMSD

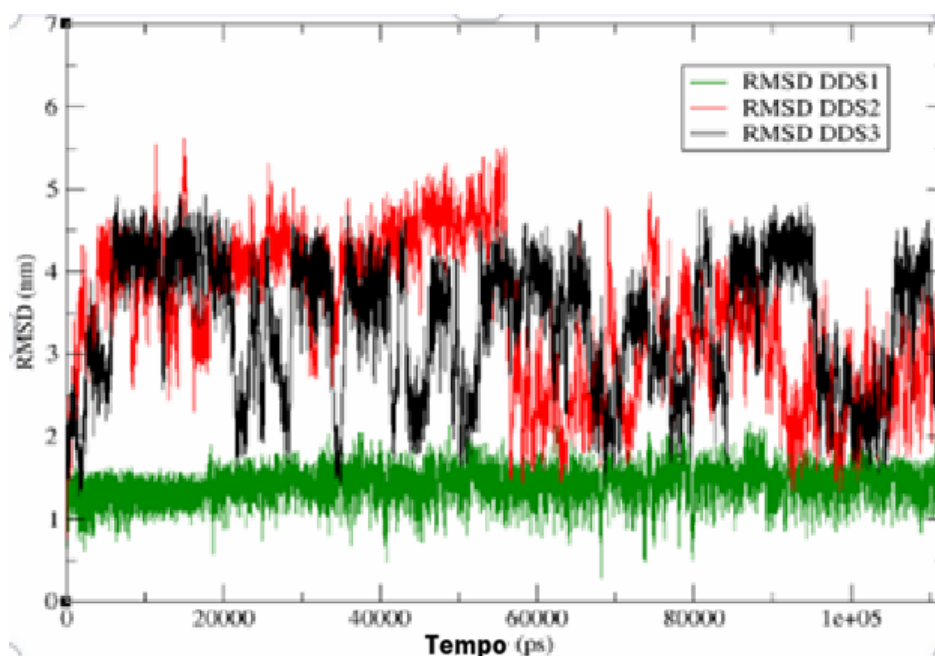
As simulações de 100 ns evidenciaram comportamentos distintos quanto à estabilidade estrutural dos complexos, entendida neste estudo como a capacidade do sistema de manter sua organização conformacional ao longo da trajetória de dinâmica molecular, refletida pela magnitude das variações do desvio quadrático médio (RMSD). O DDS1 apresentou rápida convergência do RMSD, mantendo valores relativamente baixos ($\approx 1\text{--}2$ nm) durante grande parte da simulação, indicando menor desvio em relação à estrutura inicial. DDS1 teve média de 1,45 nm e desvio padrão de 0,1nm. Esse comportamento sugere que o complexo preservou

sua organização estrutural ao longo da trajetória, sendo compatível com a permanência do ECB-BFP no interior da cavidade hidrofóbica formada pelo dímero de β -ciclodextrinas. Considerando conjuntamente os resultados de energia de interação e das ligações de hidrogênio, esse perfil é consistente com a predominância de interações hidrofóbicas, especialmente forças de van der Waals e interações π - π , que contribuem para a manutenção do complexo de inclusão. Comportamento semelhante foi descrito por Palli et al. (2022) em sistemas baseados em ciclodextrinas, nos quais baixos valores de RMSD foram associados à manutenção da conformação global do complexo durante a simulação.

Em contraste, o DDS2 apresentou variações expressivas de RMSD (≈ 1 –6 nm) ao longo da simulação, sem a formação de um *plateau* bem definido. Esse comportamento indica ausência de estabilização estrutural clara durante o tempo simulado, possivelmente associada ao volume estérico do grupo colesterol, que pode dificultar o encaixe adequado na cavidade da β -ciclodextrina e promover rearranjos conformacionais contínuos. Esse tipo de flutuação elevada é frequentemente associado, na literatura, a sistemas com menor estabilidade conformacional e maior variabilidade estrutural.

O DDS3 apresentou comportamento intermediário, com valores de RMSD variando entre ≈ 1 –5 nm e tendência à estabilização após aproximadamente 20 ns. Esse perfil sugere a ocorrência de um regime estrutural relativamente estável, ainda que com maior flexibilidade em comparação ao DDS1. A introdução de grupos hidroxila na estrutura do colesterol pode ter contribuído para esse comportamento ao permitir interações adicionais, como ligações de hidrogênio com a β -ciclodextrina e o solvente, favorecendo uma estabilização progressiva do sistema. De acordo com Gholami et al. (2024), sistemas com flexibilidade moderada podem apresentar vantagens em contextos biológicos, pois são capazes de se adaptar a variações do microambiente sem perda completa da integridade estrutural.

Figura 19 - Perfis de RMSD (em nm) ao longo do tempo dos sistemas simulados



Fonte: Elaborado pelo autor

De forma geral, os resultados de RMSD indicam que o DDS1 apresenta maior estabilidade estrutural, o DDS2 exibe comportamento mais desorganizado ao longo da simulação, e o DDS3 representa um sistema intermediário, combinando estabilização parcial com maior flexibilidade conformacional. Esses resultados sugerem que, embora o DDS1 seja estruturalmente mais estável, o DDS3 pode apresentar um perfil mais equilibrado entre estabilidade e adaptabilidade, característica potencialmente relevante para sistemas de liberação controlada de fármacos.

3.1.2. Ligações de hidrogênio e Energia Total

As ligações de hidrogênio são importantes para a solubilidade, a estabilidade estrutural e o comportamento de liberação de fármacos em DDSs. Neste estudo, foram analisadas as interações entre os pares ECB-BFP-água, ECB-BFP- β -ciclodextrina e água- β -ciclodextrina ao longo das trajetórias de 100 ns, considerando simultaneamente o número médio de ligações de hidrogênio e as energias de interação. As energias reportadas correspondem à soma das contribuições de *van der Waals* e eletrostática, sendo que valores mais negativos indicam interações mais favoráveis e maior estabilidade intermolecular.

Tabela 3 – Número Médio de Ligações de Hidrogênio e Energia Total dos DDSs

Sistemas	Interações	Ligações médio de hidrogênio	Energia total (kJ/mol)
DDS1	ECB-BFP + água	$0,5254 \pm 0,7310$	$-70,34 \pm 48,97$
	ECB-BFP + β -CD	$0,1307 \pm 0,3505$	$-228,92 \pm 76,07$
	Água + β -CD	$8,8462 \pm 2,8014$	$-959,91 \pm 262,43$
DDS2	(ECB-BFP+colesterol) + água	$0,2441 \pm 0,4819$	$-216,25 \pm 40,64$
	(ECB-BFP+colesterol) + β -CD	$0,0289 \pm 0,1680$	$-266,92 \pm 24,4315$
	Água + β -CD	$9,1354 \pm 2,9228$	$-1448,93 \pm 152,99$
DDS3	(ECB-BFP+colesterol + 5OH) + água	$1,1099 \pm 0,7765$	$-270,86 \pm 33,00$
	(ECB-BFP+colesterol + 5OH) + β -CD	$0,5442 \pm 0,5147$	$-349,71 \pm 21,44$
	Água + β -CD	$8,5776 \pm 2,6755$	$-1326,57 \pm 97,19$

Fonte: Elaborado pelo autor

3.1.2.1. Interações Fármaco-Água

O DDS1 apresentou baixo número médio de ligações de hidrogênio entre ECB-BFP e água ($0,5254 \pm 0,7310$), refletindo o caráter hidrofóbico do benzopsoraleno angular não modificado. Esse comportamento é consistente com a limitada capacidade de solvatação aquosa de furanocumarinas, conforme discutido por Gidwani e Vyas (2015). A energia de interação relativamente pouco negativa ($-70,34 \pm 48,97$ kJ/mol) reforça a baixa afinidade do fármaco pelo meio aquoso.

No DDS2, observou-se redução adicional das interações fármaco-água ($0,2441 \pm 0,4819$), associada ao aumento do caráter apolar promovido pelo grupo colesterol. Apesar disso, a energia de interação ($-216,25 \pm 40,64$ kJ/mol) torna-se mais negativa em comparação ao DDS1, sugerindo que, embora menos frequentes, as interações com a água são energeticamente mais favoráveis quando ocorrem, possivelmente devido a rearranjos locais do solvente ao redor do complexo.

O DDS3 apresentou o maior número médio de ligações de hidrogênio fármaco-água ($1,1099 \pm 0,7765$), acompanhado de energia de interação mais negativa ($-270,86 \pm 33,00$ kJ/mol). Esse resultado indica maior afinidade do sistema pelo meio aquoso, decorrente da introdução de grupos hidroxila, que aumentam a polaridade e favorecem interações eletrostáticas com a água. Esse aumento na solvatação sugere maior potencial de interação com o ambiente biológico.

3.1.2.2. Interações Fármaco-Cápsula

As interações entre o fármaco e a β -ciclodextrina são determinantes para a estabilidade do complexo de inclusão e influenciam diretamente a retenção e liberação do fármaco.

No DDS1, observou-se baixo número de ligações de hidrogênio ($0,1307 \pm 0,3505$), indicando que a estabilização do complexo ocorre predominantemente por interações hidrofóbicas, como forças de van der Waals e empilhamento π - π . Ainda assim, a energia de interação relativamente negativa ($-228,92 \pm 76,07$ kJ/mol) evidencia associação estável entre o fármaco e a cápsula.

O DDS2 apresentou o menor número médio de ligações de hidrogênio ($0,0289 \pm 0,1680$), sugerindo redução da interação direta entre o fármaco e a β -ciclodextrina. A energia de interação ($-266,92 \pm 24,43$ kJ/mol), mais negativa que no DDS1, indica que a associação permanece energeticamente favorável, embora possivelmente menos organizada estruturalmente, em função de efeitos estéricos introduzidos pelo colesterol.

No DDS3, verificou-se aumento significativo no número médio de ligações de hidrogênio ($0,5442 \pm 0,5147$), acompanhado da energia de interação mais negativa entre todos os sistemas ($-349,71 \pm 21,44$ kJ/mol). Esses resultados indicam maior estabilização do complexo, decorrente da contribuição adicional de interações polares promovidas pelos grupos hidroxila, que atuam em conjunto com interações hidrofóbicas para fortalecer a associação fármaco- β -ciclodextrina.

3.1.2.3. Interações Cápsula-Água

O DDS1 apresentou $8,8462 \pm 2,8014$ de média de ligações de hidrogênio entre água e β -ciclodextrina, acompanhadas de energia de interação de $-959,91 \pm 262,43$ kJ/mol. Esses resultados indicam que a cápsula permanece adequadamente hidratada em meio aquoso, favorecendo sua estabilização pelo solvente. Entretanto, a menor magnitude da energia de interação em relação aos demais sistemas sugere uma hidratação menos intensa, compatível com a ausência de modificações estruturais capazes de ampliar as interações com a água.

O DDS2 apresentou elevado número de ligações de hidrogênio ($9,1354 \pm 2,9228$) e energia de interação mais negativa ($-1448,93 \pm 152,99$ kJ/mol), evidenciando maior intensidade das interações entre a cápsula e o solvente. Esse comportamento sugere uma hidratação mais pronunciada, capaz de promover maior organização das moléculas de água ao redor do sistema, o que, conforme descrito por Dill e Bromberg (2010), pode influenciar sua dinâmica conformacional.

O DDS3 também apresentou elevado grau de hidratação ($8,5776 \pm 2,6755$), porém com energia de interação menos negativa ($-1326,57 \pm 97,19$ kJ/mol) quando comparado ao DDS2. Esse perfil indica que, embora a cápsula permaneça fortemente hidratada, as interações com o solvente ocorrem de maneira mais equilibrada, o que pode contribuir para uma dinâmica molecular menos restritiva e favorecer o balanço entre estabilidade estrutural e mobilidade do sistema.

3.2. DDS1

O DDS1 constitui a abordagem clássica de encapsulamento, empregando β -ciclodextrina nativa para formar um complexo de inclusão com o benzopsoraleno angular ECB-BFP, sem modificações estruturais no hospedeiro ou no hóspede. As simulações de dinâmica molecular indicam elevada estabilidade conformacional nesse sistema, com valores de RMSD variando entre 1 e 2 nm ao longo da trajetória, sugerindo uma adequada complementaridade geométrica e estérica entre o fármaco hidrofóbico e a cavidade da β -ciclodextrina (Poumeyrol et al., 2021; Rana et al., 2024).

A análise das interações fármaco-água evidencia limitações relevantes. O baixo número médio de ligações de hidrogênio observado, associado a uma energia de interação relativamente pouco negativa, indica reduzida afinidade do ECB-BFP pelo meio aquoso. Esse comportamento é consistente com a natureza hidrofóbica de compostos aromáticos policíclicos, frequentemente associados a limitações de solubilidade e biodisponibilidade em sistemas biológicos (Bilal et al., 2023; Javaid et al., 2023).

Tabela 4 - Propriedades do DDS1

Propriedades do sistema 1	Valor Médio	Desvio Padrão
Ligações de Hidrogênio (Fármaco-Água)	0,5254	0,7310
Ligações de Hidrogênio (Fármaco- β -CD)	0,1307	0,3505
Energia Total Fármaco-Água (kJ/mol)	-70,34	48,97
Energia Total Fármaco- β -CD (kJ/mol)	-228,92	76,07

Fonte: Elaborado pelo autor

As interações entre o fármaco e a β -ciclodextrina no DDS1 são predominantemente hidrofóbicas, mediadas por forças de van der Waals e interações de empilhamento π - π , com contribuição limitada de ligações de hidrogênio. Esse tipo de estabilização é característico de complexos de inclusão em ciclodextrinas, nos quais a associação é favorecida pela liberação de moléculas de água previamente estruturadas no interior da cavidade hidrofóbica, acompanhada por reorganização da rede de ligações de hidrogênio do solvente (Wang et al., 2022; Rana et al., 2024). A energia de interação relativamente negativa entre o fármaco e a cápsula indica a formação de um complexo estável.

Do ponto de vista farmacêutico, a baixa afinidade do sistema pelo meio aquoso pode limitar sua dispersibilidade em fluidos biológicos, o que tende a impactar negativamente a biodisponibilidade do fármaco. Além disso, a forte estabilização do complexo de inclusão pode dificultar processos de liberação controlada, uma vez que a dissociação do fármaco depende da competição com o solvente e outras espécies presentes no meio biológico. Nesse contexto, sistemas de *drug delivery* mais eficientes requerem um equilíbrio entre estabilidade estrutural e capacidade de liberação no sítio de ação (Kurkela et al., 2023; Javaid et al., 2023).

3.3. DDS2

O sistema DDS2 foi desenvolvido a partir da conjugação do ECB-BFP com uma unidade de colesterol, com a intenção de explorar possíveis interações com ambientes lipídicos, especialmente membranas celulares. Essa estratégia visa investigar se o colesterol poderia favorecer o reconhecimento ou a retenção em sistemas biológicos. No entanto, os resultados de dinâmica molecular indicam que essa modificação compromete a organização do complexo com a β -ciclodextrina.

O RMSD variou entre 1 e 6 Å ao longo dos 100 ns de simulação, sem apresentar estabilização em *plateau*. Esse comportamento indica ausência de equilíbrio conformacional e contrasta com sistemas de inclusão estáveis, nos quais o RMSD tende a convergir rapidamente. As oscilações persistentes sugerem rearranjos estruturais contínuos, associados à dificuldade de acomodar simultaneamente o núcleo aromático do ECB-BFP e a estrutura rígida do colesterol na cavidade da β -ciclodextrina. Além do volume elevado, a baixa flexibilidade do colesterol limita ajustes conformacionais necessários para um encaixe eficiente.

Tabela 5 – Propriedades do DDS2

Propriedades do sistema 2	Valor Médio	Desvio Padrão
Ligações de Hidrogênio (Fármaco-Água)	0,2441	0,4819
Ligações de Hidrogênio (Fármaco- β -CD)	0,0289	0,1680
Energia Total Fármaco-Água (kJ/mol)	-216,25	40,64
Energia Total Fármaco- β -CD (kJ/mol)	-266,92	24,43
Energia Total Água- β -CD (kJ/mol)	-1448,93	152,99

Fonte: Elaborado pelo autor

Essa incompatibilidade estrutural impacta diretamente as interações intermoleculares. O número de ligações de hidrogênio entre fármaco e β -ciclodextrina é praticamente nulo ($0,0289 \pm 0,1680$), indicando baixa complementaridade entre as estruturas. Diferentemente do DDS1, onde predominam interações hidrofóbicas organizadas, no DDS2 essas interações são menos eficientes, sugerindo perda de estabilidade do complexo de inclusão.

Em relação à solvatação, o sistema apresenta baixa interação com a água, com apenas $0,2441 \pm 0,4819$ ligações de hidrogênio entre fármaco e solvente. Ainda assim, a energia de interação fármaco-água é mais negativa (-216,25 kJ/mol), o que indica aumento de contatos dispersivos, decorrentes da maior área superficial do complexo. Trata-se, portanto, de uma interação difusa, típica de sistemas apolares, e não de uma solvatação efetiva.

Por outro lado, observa-se forte interação entre água e β -ciclodextrina, com elevado número de ligações de hidrogênio ($9,1354 \pm 2,9228$) e energia altamente negativa (-1448,93 kJ/mol). Esse resultado sugere formação de uma camada de hidratação intensa ao redor da cápsula. Essa reorganização do solvente pode ser entendida como resposta à instabilidade interna do sistema, com maior exposição da β -ciclodextrina ao meio aquoso. Além disso, essa camada de hidratação pode atuar como barreira cinética, reduzindo a mobilidade do complexo e dificultando tanto a manutenção do fármaco na cavidade quanto sua liberação controlada.

Do ponto de vista funcional, o DDS2 apresenta um conjunto desfavorável de características: instabilidade estrutural, baixa complementaridade com a cápsula e solvatação excessiva da β -ciclodextrina. Esses fatores indicam baixa previsibilidade no comportamento do sistema, podendo resultar tanto em liberação prematura quanto em retenção ineficiente do fármaco.

Assim, embora a incorporação de colesterol seja uma estratégia relevante em outros contextos, neste sistema ela se mostrou incompatível com a arquitetura da β -ciclodextrina, comprometendo a estabilidade e limitando sua aplicação como sistema eficiente de *drug delivery*.

3.4. DDS3

O sistema DDS3 foi obtido a partir da modificação do conjugado ECB-BFP-colesterol, com a introdução de cinco grupos hidroxila. Essa modificação teve como finalidade aumentar a capacidade de interação polar do complexo, tanto com o solvente quanto com a β -ciclodextrina. Estratégias semelhantes têm sido descritas na literatura, nas quais a inserção de grupos hidrofílicos em estruturas predominantemente lipofílicas contribui para o ajuste simultâneo da solubilidade e da estabilidade de complexos de inclusão (Javaid et al., 2023; Wang et al., 2024).

Do ponto de vista conformacional, o DDS3 apresentou comportamento intermediário em relação aos sistemas previamente analisados. Os valores de RMSD oscilaram entre 1 e 5 nm ao longo da simulação, com estabilização observada após os primeiros nanossegundos. Esse perfil indica que o sistema mantém integridade estrutural sem apresentar rigidez excessiva. Em sistemas envolvendo ciclodextrinas, tal comportamento tem sido associado a complexos estruturalmente estáveis, mas com grau moderado de flexibilidade, característica considerada relevante em ambientes biológicos dinâmicos (Poumeyrol et al., 2021; Rana et al., 2024).

A modificação estrutural influenciou diretamente a interação com o solvente. O DDS3 apresentou maior número médio de ligações de hidrogênio entre o fármaco e a água ($1,1099 \pm 0,7765$), além de energia de interação mais negativa ($-270,86$ kJ/mol), em comparação com os demais sistemas. Esses resultados indicam aumento da afinidade pelo meio aquoso, associado à presença dos grupos hidroxila, que atuam como sítios de interação eletrostática e favorecem a formação de uma camada de solvatação mais eficiente. Esse comportamento está de acordo com estudos que demonstram que grupos polares reduzem a tendência de agregação de compostos hidrofóbicos em solução (Bilal et al., 2023; Kurkela et al., 2023).

Tabela 6 - Propriedades do DDS3

Propriedade Dinâmica - DDS3	Valor Médio	Desvio Padrão
-----------------------------	-------------	---------------

Ligações de Hidrogênio (Fármaco-Água)	1,1099	0,7765
Ligações de Hidrogênio (Fármaco-β-CD)	0,5442	0,5147
Energia Total Fármaco-Água (kJ/mol)	-270,86	33,00
Energia Total Fármaco-β-CD (kJ/mol)	-349,71	21,44
Energia Total Água-β-CD (kJ/mol)	-1326,57	97,19

Fonte: Elaborado pelo autor

No interior do complexo, também foi observado aumento das interações intermoleculares. O número médio de ligações de hidrogênio entre o fármaco modificado e a β-ciclodextrina foi de $0,5442 \pm 0,5147$, enquanto a energia de interação atingiu -349,71 kJ/mol, o valor mais negativo entre os sistemas avaliados. Esse resultado indica maior eficiência na estabilização do fármaco na cavidade da ciclodextrina, possivelmente devido à formação de interações adicionais com as hidroxilas localizadas nas bordas da β-CD. Esse tipo de interação tem sido apontado como fator relevante para o aumento da estabilidade de complexos de inclusão (Wang et al., 2022; Li et al., 2023).

A hidratação da β-ciclodextrina no sistema DDS3 permaneceu elevada, com média de $8,5776 \pm 2,6755$ ligações de hidrogênio com moléculas de água, embora com energia de interação menos negativa em comparação ao DDS2. Esse resultado sugere a presença de uma rede de solvatação organizada, porém com menor grau de rigidez estrutural. Tal característica pode favorecer tanto a estabilidade do sistema em solução quanto processos de difusão e liberação do fármaco (Kurkela et al., 2023).

De forma geral, o DDS3 apresenta um equilíbrio entre estabilidade estrutural, interação com o solvente e retenção do fármaco na cavidade da ciclodextrina. Em comparação ao DDS1, que apresenta caráter mais hidrofóbico, e ao DDS2, que demonstrou maior instabilidade estrutural, o DDS3 reúne características que favorecem sua aplicação em meio aquoso. No entanto, a intensidade das interações observadas indica que o processo de liberação do fármaco pode depender de condições específicas do meio, como variações de pH ou competição molecular, o que deve ser considerado em estudos futuros de desempenho farmacocinético (Javaid et al., 2023; Wang et al., 2024).

3.5. Comparação de DDSs

A comparação entre os sistemas DDS1, DDS2 e DDS3 permite visualizar com mais clareza como as modificações estruturais influenciam o equilíbrio entre estabilidade conformacional, interação com o solvente e retenção do fármaco no interior da β -ciclodextrina. A análise conjunta desses parâmetros ajuda a entender não apenas o comportamento estrutural, mas também possíveis implicações no desempenho como sistema de liberação.

Tabela 7 - Comparação de parâmetros dos DDSs

Parâmetro	DDS1	DDS2	DDS3
RMSD (nm)	1–2	1–6	1–5
Nº médio de ligações de hidrogênio fármaco–água	0,5254 $\pm$ 0,7310	0,2441 $\pm$ 0,4819	1,1099 $\pm$ 0,7765
Nº médio de ligações de hidrogênio fármaco– β -CD	0,1307 $\pm$ 0,3505	0,0289 $\pm$ 0,1680	0,5442 $\pm$ 0,5147
Nº médio de ligações de hidrogênio água– β -CD	8,8462 $\pm$ 2,8014	9,1354 $\pm$ 2,9228	8,5776 $\pm$ 2,6755
Energia fármaco–água (kJ/mol)	-70,34 $\pm$ 48,97	-216,25 $\pm$ 40,64	-270,86 $\pm$ 33,00
Energia fármaco– β -CD (kJ/mol)	-228,92 $\pm$ 76,07	-266,92 $\pm$ 24,43	-349,71 $\pm$ 21,44

Fonte: Elaborado pelo autor

O DDS1 funciona, na prática, como um ponto de referência. A baixa variação de RMSD indica um complexo estruturalmente estável, sustentado principalmente por interações hidrofóbicas. Esse encaixe favorece a integridade do sistema, mas vem acompanhado de uma limitação evidente: a baixa interação com o meio aquoso. O número reduzido de ligações de hidrogênio com a água confirma essa dificuldade de solvatação, algo já observado em outros compostos aromáticos pouco funcionalizados.

No DDS2, o comportamento muda de forma mais acentuada. As oscilações amplas de RMSD indicam que o sistema não encontra uma conformação estável ao longo da simulação. A presença do colesterol, embora interessante do ponto de vista biológico, parece comprometer o encaixe na cavidade da β -ciclodextrina. O resultado é um complexo mais exposto ao solvente, o que se reflete no alto número de ligações de hidrogênio entre água e β -

CD. Esse padrão sugere uma estrutura menos compacta e, do ponto de vista funcional, levanta um problema importante: a baixa previsibilidade. Um sistema com esse nível de flutuação pode tanto liberar o fármaco precocemente quanto dificultar sua liberação de forma consistente.

O DDS3 apresenta um comportamento mais equilibrado. Após um período inicial de ajuste, o RMSD tende a estabilizar dentro de uma faixa intermediária, indicando que o sistema mantém sua organização sem se tornar excessivamente rígido. A introdução dos grupos hidroxila contribui diretamente para esse resultado. Por um lado, há aumento das interações com o solvente, evidenciado pelo maior número de ligações de hidrogênio fármaco-água e por energias mais negativas, o que favorece a dispersão em meio aquoso. Por outro, também se observa fortalecimento das interações com a β -ciclodextrina, sugerindo melhor acomodação do complexo.

Esse ganho, no entanto, não é isento de implicações. A energia de interação fármaco- β -CD mais negativa indica uma associação mais forte, o que pode dificultar a liberação do fármaco dependendo das condições do meio. Nesse sentido, o DDS3 não deve ser interpretado apenas como mais estável, mas como um sistema que exige um certo equilíbrio: estabilidade suficiente para transporte, mas ainda dependente de fatores externos para promover a dissociação.

De forma geral, os três sistemas ilustram bem esse compromisso. O DDS1 prioriza estabilidade, mas limita a interação com o meio aquoso. O DDS2, por sua vez, perde estabilidade estrutural e apresenta comportamento menos previsível. Já o DDS3 reúne características mais equilibradas, combinando solvatação mais eficiente com retenção do fármaco, ainda que com possível impacto na cinética de liberação. Esse tipo de balanço é recorrente em sistemas baseados em ciclodextrinas e precisa ser considerado em etapas posteriores de avaliação farmacocinética.

3.6. Implicações farmacotécnicas

3.6.1. Possíveis vias de administração

Os parâmetros observados para o DDS3 indicam um sistema com boa compatibilidade para formulações em meio aquoso. A elevada interação fármaco-água, associada a valores energéticos mais negativos e a um perfil de RMSD moderado (1–5 Å), sugere um complexo

capaz de se manter disperso e estruturalmente estável em solução simulada. Esse conjunto de características é particularmente relevante para formulações parenterais, sobretudo intravenosas, nas quais a estabilidade coloidal e a baixa tendência à agregação são fatores determinantes (Bilal et al., 2023; Wang et al., 2024).

Além disso, a rigidez intermediária do DDS3 aponta para um comportamento de liberação que tende a ser mais gradual. Diferentemente do DDS1, que apresenta maior rigidez estrutural, e do DDS2, marcado por instabilidade conformacional, o DDS3 parece ocupar uma posição intermediária mais favorável. Esse tipo de perfil já foi descrito para sistemas anfífilos baseados em β -ciclodextrinas, nos quais há um equilíbrio entre retenção do fármaco e capacidade de liberação controlada (Javaid et al., 2023).

A presença de colesterol funcionalizado com grupos hidroxila também pode influenciar a interação do sistema com membranas biológicas. Embora essa hipótese ainda precise de validação experimental, é plausível considerar a possibilidade de maior afinidade com ambientes lipídicos, o que poderia favorecer a distribuição tecidual por mecanismos passivos, como o efeito de permeabilidade e retenção aumentadas (EPR), cuja eficiência pode variar significativamente dependendo do tipo tumoral e das condições fisiológicas (Kurkela et al., 2023).

Por outro lado, a via oral apresenta limitações que não podem ser ignoradas. A elevada afinidade entre o fármaco e a β -ciclodextrina pode dificultar a dissociação do complexo no trato gastrointestinal, o que, na prática, tende a reduzir a fração disponível para absorção. Soma-se a isso a possível competição com sais biliares, que pode interferir na estabilidade do sistema e impactar negativamente a biodisponibilidade (Poumeyrol et al., 2021).

A via tópica surge como uma alternativa interessante em contextos específicos, principalmente para aplicações cutâneas localizadas. Nesse caso, a fração lipofílica do sistema pode favorecer a interação com o estrato córneo, ainda que a penetração sistêmica seja limitada (Rana et al., 2024).

3.6.2. Possíveis aplicações farmacológicas

O DDS3 demonstra potencial para otimizar a entrega do ECB-BFP, um derivado de benzopсорaleno associado a mecanismos como formação de adutos com DNA e geração de espécies reativas de oxigênio. Esses mecanismos são semelhantes aos observados em psoralenos utilizados em terapias fotodinâmicas, como a PUVA, empregada no tratamento do LCCT (Rodrigues-Correia et al., 2014).

A estabilidade do complexo em meio aquoso, aliada à intensidade das interações fármaco-carreador, sugere um sistema capaz de manter o fármaco disponível por períodos mais prolongados. Em contextos clínicos, isso pode ser vantajoso, especialmente em estágios iniciais ou intermediários do LCCT, nos quais regimes terapêuticos contínuos são frequentemente adotados (Li et al., 2023). Além disso, uma liberação mais controlada tende a reduzir oscilações bruscas na concentração plasmática, o que pode contribuir para um perfil de segurança mais favorável.

Em neoplasias cutâneas, como melanomas e tumores de queratinócitos, o DDS3 também apresenta aplicabilidade potencial. O equilíbrio entre estabilidade estrutural e capacidade de liberação observado neste sistema é consistente com o comportamento descrito para complexos baseados em β -ciclodextrinas, que frequentemente demonstram melhora na solubilidade de fármacos hidrofóbicos associada a perfis de liberação mais controlados (Bilal et al., 2023).

Ainda assim, é importante considerar possíveis limitações. A elevada afinidade entre o fármaco e o carreador, embora benéfica para a estabilidade do sistema, pode dificultar a liberação em cenários que exigem ação mais rápida. Em neoplasias mais agressivas, por exemplo, uma liberação inicial mais intensa pode ser necessária, o que nem sempre é compatível com sistemas altamente estáveis (Wang et al., 2024).

3.7. Perspectivas futuras e limitações

Apesar do desempenho superior do DDS3 em relação aos demais sistemas avaliados, algumas limitações devem ser consideradas. A elevada energia de interação entre o fármaco ECB-BFP e a cápsula embora favoreça a estabilidade estrutural em meio aquoso, pode resultar em retenção excessiva do fármaco no interior do complexo. Como a atividade do ECB-BFP depende de sua interação direta com alvos celulares, especialmente o DNA, uma dissociação insuficiente pode comprometer sua eficácia. Dessa forma, estudos experimentais de liberação tornam-se necessários para avaliar se a flexibilidade observada nas simulações é suficiente para permitir a disponibilização do fármaco em condições biológicas.

Adicionalmente, o desempenho do DDS3 pode ser influenciado pelo microambiente em que se encontra. Embora a elevada hidratação favoreça sua estabilidade em circulação sistêmica, essa característica pode não ser igualmente vantajosa em tecidos com baixa perfusão ou alta densidade de matriz extracelular, nos quais interações competitivas podem alterar a dinâmica do sistema. Além disso, a complexidade estrutural decorrente da

funcionalização com colesterol hidroxilado pode representar desafios relacionados à reprodutibilidade sintética e à escalabilidade.

Do ponto de vista prospectivo, essas limitações indicam caminhos para o aprimoramento do sistema. Modificações estruturais que permitam maior controle da dissociação do complexo, bem como o desenvolvimento de sistemas estímulo-responsivos, especialmente sensíveis a variações de pH, podem contribuir para otimizar a liberação do fármaco em microambientes tumorais. Estratégias de direcionamento ativo também podem ser exploradas como forma de aumentar a especificidade e a eficiência terapêutica do DDS3.

4. CONCLUSÃO

As simulações de dinâmica molecular permitiram comparar o desempenho de três sistemas de liberação baseados em β -ciclodextrinas para o fármaco ECB-BFP, evidenciando diferenças relevantes em termos de estabilidade, solvatação e dinâmica estrutural.

Os resultados indicam que o DDS1, embora estruturalmente estável, apresenta limitações associadas à baixa interação com o meio aquoso, enquanto o DDS2 demonstrou instabilidade e comportamento energeticamente desfavorável. Em contraste, o DDS3 apresentou o melhor desempenho global, combinando maior solvatação, estabilidade do complexo e flexibilidade estrutural compatível com liberação controlada.

Dessa forma, o DDS3 se destaca como o sistema mais promissor para aplicação em liberação de fármacos hidrofóbicos, com potencial em contextos oncológicos como o linfoma cutâneo de células T e outras neoplasias cutâneas. Ressalta-se, contudo, que essas conclusões se baseiam em simulações computacionais, sendo necessária validação experimental para confirmação de seu desempenho em condições biológicas.

5. REFERÊNCIAS

ABRAHAM, M. J. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, v. 1, p. 19-25, 2015.

ADEPU, S.; RAMAKRISHNA, S. **Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions**. *Molecules*, v. 26, n. 19, p. 5905, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>. Acesso em: 18 nov. 2024.

ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Drug delivery systems: entering the mainstream. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1818-1822, 2004.

ALVIRA, E. Theoretical study of structures and charge distributions of 2-, 3- and 6-hydroxypropyl- β -cyclodextrin with different degrees of substitution. **Journal of Molecular Modeling**, v. 30, 2024

AMARANTE, G. W. et al. Molecular dynamics simulations of drug delivery systems. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 4, p. 1711-1720, 2013.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Targeted Therapy Side Effects**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/targeted-therapy/side-effects.html>. Acesso em: 10 out. 2024.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 9. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2013.

BARRIOS, C. H. et al. Immunotherapy in the management of metastatic melanoma. **Brazilian Journal of Oncology**, v. 16, p. 1-12, 2020.

BARROS, B. S. et al. Evolução histórica das furanocumarinas e a terapia PUVA. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 31, n. 2, p. 45-58, 2021.

BASHARAT, G. et al. Molecular Insights into the Inclusion Complexation of 5,7-Dimethoxyflavone with β -cyclodextrin Derivatives: A Combined Experimental and Computational Study. **ACS Omega**, v. 11, n. 1, p. 1425-1436, 2026

BAYLY, C. I. et al. **A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model**. Journal of Physical Chemistry, v. 97, p. 10269-10280, 1993.

BECKE, A. D. **Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange**. Journal of Chemical Physics, v. 98, p. 5648-5652, 1993.

BERENDSEN, H. J. C. et al. Molecular dynamics with coupling to an external bath. **Journal of Chemical Physics**, v. 81, n. 8, p. 3684-3690, 1984.

BHATIA, S. **Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications**. Cham: Springer, 2016.

BORDIN, F. et al. DNA interactions of angular furanocoumarins. **Mutation Research**, v. 285, n. 1, p. 101-114, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Câncer. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z**. Brasília, DF. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer: o que é, tipos, causas e tratamentos**. Brasília: MS, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 02 fev. 2026.

BROOKS, B. R. et al. **CHARMM: The biomolecular simulation program**. Journal of Computational Chemistry, v. 30, p. 1545-1614, 2009.

CASE, D. A. et al. The Amber biomolecular simulation programs. **Journal of Computational Chemistry**, v. 26, n. 16, p. 1668-1688, 2005.

CESTARI, T. F.; PESSATO, S.; CORRÊA, G. P. **Fototerapia: aplicações clínicas**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 82, n. 1, p. 7-21, 2007.

CHEN, J. et al. **Cyclodextrin-based nanocarriers for cancer therapy**. Journal of Controlled Release, v. 248, p. 114-130, 2017.

CONITEC. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Melanoma**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

COSTA, P. et al. **Designing polymeric nanoparticles for targeted drug delivery**. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 154-155, p. 1-45, 2020.

DARDEN, T.; YORK, D.; PEDERSEN, L. **Particle mesh Ewald: An $N \log(N)$ method for Ewald sums in large systems**. Journal of Chemical Physics, v. 98, n. 12, p. 10089-10092, 1993.

DAVIS, M. E.; BREWSTER, M. E. **Cyclodextrin-based drug delivery systems**. Nature Reviews Drug Discovery, v. 3, n. 12, p. 1023-1035, 2004.

DEL VALLE, E. M. M. **Cyclodextrins and their uses: a review**. Process Biochemistry, v. 39, n. 9, p. 1033-1046, 2004.

DOWD, J. J. et al. **Psoralen-DNA photochemistry**. Journal of Biological Chemistry, v. 270, n. 34, p. 19711-19719, 1995.

ESSMANN, U. et al. **A smooth particle mesh Ewald method**. Journal of Chemical Physics, v. 103, n. 19, p. 8577-8593, 1995.

FAVARO, W. J. et al. **Effects of furanocoumarins on bladder cancer**. International Journal of Oncology, v. 43, n. 2, p. 535-544, 2013.

FIORIN, G., et al. **Multiscale modeling using NAMD**. Computational Molecular Dynamics (2016).

FIRNHABER, J. M. **Basal Cell and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: Diagnosis and Treatment**. American Family Physician, v. 102, n. 6, p. 339-346, 15 set. 2020.

FLAHERTY, K. T. et al. **Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations**. New England Journal of Medicine, v. 374, p. 1612-1622, 2016.

FLORENCE, A. T. **Nanoparticle uptake by the oral route: Fulfilling its potential?** Drug Discovery Today: Technologies, v. 9, n. 2, p. e97-e104, 2012.

FOLOPPE, N.; MACKERELL, A. D. **All-atom empirical force field for nucleic acids**. Journal of Computational Chemistry, 2000.

FRANCISCO, C. S. et al. **Benzopsoralens as potential antitumoral agents: photochemical and photobiological properties.** *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 130, p. 248-256, 2014.

FRANCISCO, C. S. et al. **Novel benzopsoralen analogues: Synthesis, biological activity and molecular docking studies.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 87, p. 298-305, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.029>. Acesso em: 10 nov. 2024.

FRENKEL, D.; SMIT, B. **Understanding molecular simulation: from algorithms to applications.** 2. ed. San Diego: Academic Press, 2002.

GALIATSATOS, A. et al. **Immunogenic cell death induced by furanocoumarins.** *Frontiers in Oncology*, v. 14, p. 863-875, 2024.

GAST, W. et al. Comparative studies on the phototoxicity of linear and angular furanocoumarins. *Archives of Dermatological Research*, v. 276, n. 6, p. 386-389, 1984.

GHOLAMI, R.; AZIZI, K.; GANJALI KOLI, M. Unveiling the dynamic and thermodynamic interactions of hydrocortisone with beta-cyclodextrin and its methylated derivatives through insights from molecular dynamics simulations. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 12495, 2024

GIA, O. et al. **Benzo and tetrahydrobenzo psoralen congeners: DNA binding and photobiological properties.** *Photochemistry and Photobiology*, v. 57, n. 3, p. 497–503, mar. 1993.

GIRVALAKI, C. et al. Non-melanoma skin cancer as an occupational disease. What is the impact on the society and the welfare system? *Journal of Health Inequalities*, v. 6, n. 2, p. 153–159, 1 jan. 2020.

GOMES, A. J, et al. **Characterization of biodegradable poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles loaded with bacteriochlorophyll-a for photodynamic therapy.** *Photomedicine & Laser Surgery*, v. 25, p. 428–435, 2007a.

GOMES, A. J, et al. **Characterization of PLGA microparticle as a drug carrier for the compound 3-ethoxycarbonyl-2H-benzofuro[3,2-d]-1-benzopyran-2-one: ultrastructural study of cellular uptake and intracellular distribution.** *Drug Delivery*, v. 13, p. 447–454, 2006a.

GOMES, A. J, et al. **Evaluation of nanoparticles loaded with benzopsoralen in rat peritoneal exudate cells.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 332, p. 153–160, 2007b.

GOMES, A. J, et al. **Indocyanine green nanoparticles useful for photomedicine.** *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 24, n. 4, p. 514–521, 2006b.

GOMES, A. J, et al. Phagocytosis of PLGA microparticle in rat peritoneal exudate cells: time dependent study. *Microscopy & Microanalysis*, v. 12, p. 399–405, 2006c.

GRIMM, S. **Density functional theory with London dispersion corrections.** *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, v. 1, n. 2, p. 211-228, 2011.

GUEDES, M. S. et al. **Molecular modeling of inclusion complexes between furanocoumarins and cyclodextrins.** Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, v. 82, n. 3, p. 345-356, 2015.

GUND, P. **Three-Dimensional Pharmacophoric Pattern Searching.** In: Hahn, F.E., Kersten, H., Kersten, W., Szybalski, W. (eds) Progress in Molecular and Subcellular Biology. Progress in Molecular and Subcellular Biology, vol 5. Springer, Berlin, Heidelberg, 1977

HANAHAN, D. **Hallmarks of cancer: new dimensions.** Cancer Discovery, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **Hallmarks of cancer: the next generation.** Cell, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HEARST, J. E. **Psoralen photochemistry.** Annual Review of Biophysics and Bioengineering, v. 10, p. 69-86, 1981.

HOCKNEY, R. W.; EASTWOOD, J. W. **Computer simulation using particles.** Bristol: Adam Hilger, 1988.

HOTARAT, W. et al. Encapsulation of alpha-mangostin and hydrophilic beta-cyclodextrins revealed by all-atom molecular dynamics simulations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 288, 110965, 2019

IARC. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.environmentalrestoration.wiki/images/f/f9/iarc-2000_monographs_volume_77.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2026

IBANEZ, M. D.; MAIONCHI, F.; HIOKA, N. **Interactions between psoralens and cyclodextrins: complexation and photochemical behavior.** Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 58, n. 11, p. 2347-2357, 2002.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2023.

JANSEN, R. et al. **Phototherapy for psoriasis and other skin diseases.** American Family Physician, v. 87, n. 9, p. 611-618, 2013.

JORGENSEN, W. L. et al. **Comparison of simple potential functions for simulating liquid water.** Journal of Chemical Physics, v. 79, n. 2, p. 926-935, 1983.

JUNIOR, C. et al. Melanoma cutâneo: revisão integrada sobre classificação, patogênese e manejo. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 8, n. 4, p. e80807–e80807, 7 jul. 2025.

KAPLAN, W.; MEYER, B. C. **Pharmacokinetics of psoralens.** Clinical Pharmacokinetics, v. 10, p. 35-50, 1985.

KITAMURA, N. et al. **Photochemistry of furanocoumarins**. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, v. 6, n. 2-3, p. 110-125, 2005.

KOLI, M. G.; FOGOLARI, F. Exploring the role of cyclodextrins as a cholesterol scavenger: A molecular dynamics investigation of conformational changes and thermodynamics. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, 21765, 2023

KRAUSCH, G.; MLYNEK, J. **Nanoparticles as drug delivery systems**. *Nature Materials*, v. 2, p. 73-76, 2003.

KRZYSZTOF, C., Katarzyna, C. **Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects**, *Eur. J. of Pharm. Biopharm.*, 68, pp. 467-478, 2008.

LEACH, A. R. **Molecular modelling: principles and applications**. 2. ed. Harlow: Pearson Education, 2001.

LEACH, A. R.; GILLET, V. J. **An introduction to chemoinformatics**. Dordrecht: Springer, 2007.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density**. *Physical Review B*, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.

LEVINE, I. N. **Quantum chemistry**. 7. ed. Upper Saddle River: Pearson Education, 2014.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. **Cyclodextrins and their pharmaceutical applications**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 329, n. 1-2, p. 1-11, 2007.

LOFTSSON, T.; JANSSEN, L. H. M. **Use of cyclodextrins in topical formulations: practical aspects**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 6, n. 2, p. 101-108, 1998.

LOMBARDO, D. et al. **Nanoparticles in drug delivery: from theory to clinical applications**. *Nanomaterials*, v. 9, n. 10, p. 1394, 2019.

MAHAFI, M. M. et al. **Photodynamic therapy in cancer treatment**. *Oncology Letters*, v. 15, p. 611-620, 2018.

MARTINEZ, L. et al. **Packmol: a package for building initial configurations for molecular dynamics simulations**. *Journal of Computational Chemistry*, v. 30, n. 13, p. 2157-2164, 2009.

MARTINS, L. S. et al. **Biological activities of furanocoumarins: a review**. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 231, p. 154-170, 2019.

MCCAMMON, J. A.; GELIN, B. R.; KARPLUS, M. **Dynamics of folded proteins**. *Nature*, v. 267, p. 585-590, 1977.

MEOT-NER, M. **The hydrogen bond**. *Chemical Reviews*, v. 105, n. 1, p. 213-284, 2005.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. **Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos**. *Eclética Química*, v. 33, n. 4, p. 13-24, 2008.

OLIVEIRA, A. M. A. G. et al. **Synthesis and biological activity of angular benzopsoralens**. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 42, n. 11-12, p. 1391-1399, 2007.

ONCOGUIA. **Estadiamento do melanoma**. 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br>. Acesso em: 02 fev. 2026.

PALLI, V. et al. Losartan Interactions with 2-Hydroxypropyl- β -CD. **Molecules**, v. 27, n. 8, 2421, 2022

PANNO, M. L. et al. **The furanocoumarin bergapten induces apoptosis in breast cancer cells**. Breast Cancer Research and Treatment, v. 145, p. 323-334, 2014.

PARR, R. G.; YANG, W. **Density-functional theory of atoms and molecules**. Oxford: Oxford University Press, 1989.

PARRINELLO, M.; RAHMAN, A. **Polymorphic transitions in single crystals: a new molecular dynamics method**. Journal of Applied Physics, v. 52, n. 12, p. 7182-7190, 1981.

PATHAK, M. A. et al. **Photobiology and photomedicine of psoralens**. Journal of Investigative Dermatology, v. 82, n. 1, p. 5-7, 1984.

PEER, D. et al. **Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy**. Nature Nanotechnology, v. 2, n. 12, p. 751-760, 2007.

PEREZ, M. et al. **Psoralen photochemotherapy**. British Journal of Dermatology, v. 127, p. 1-10, 1992.

PHILLIPS, J. C. et al. **Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD**. Journal of Chemical Physics, v. 153, n. 4, p. 044130, 2020.

RAMACHANDRAN, G. N.; SASISEKHARAN, V. **Conformation of polypeptides and proteins**. Advances in Protein Chemistry, v. 23, p. 283-437, 1968.

REN, Y. et al. **Furanocoumarins: a review of their cancer chemotherapeutic properties**. Frontiers in Pharmacology, v. 11, p. 1273, 2020.

ROBERT, C. et al. **Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma**. New England Journal of Medicine, v. 364, p. 2517-2526, 2011.

ROBINSON, J. R.; LEE, V. H. L. **Controlled drug delivery: fundamentals and applications**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1987.

RYCKAERT, J. P.; CICCOTTI, G.; BERENDSEN, H. J. C. **Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of n-alkanes**. Journal of Computational Physics, v. 23, n. 3, p. 327-341, 1977.

SAADATI, F. et al. Coumarin: A natural solution for alleviating inflammatory disorders. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 7, p. 100202, 25 set. 2024.

SANTOS, L. P. **Avanços no tratamento do melanoma metastático: da quimioterapia à imunoterapia.** 2019. 85f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

SCHRÖDINGER, E. **An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules.** Physical Review, v. 28, n. 6, p. 1049-1070, 1926.

SATHE, N.; ZITO., P. **Skin Cancer.**, 2025

SHELLEY, J. C. et al. **A coarse-grained model for phospholipid simulations.** Journal of Physical Chemistry B, v. 105, n. 19, p. 4464-4470, 2001.

SHERJE, A. P. et al. Inclusion complexation of etodolac with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and auxiliary agents: formulation and molecular docking studies. **Molecular Pharmaceutics**, 2017

SHITYAKOV, S. et al. **Molecular modeling and simulation of cyclodextrin-drug inclusion complexes.** International Journal of Molecular Sciences, v. 17, n. 7, p. 1022, 2016.

SILVA, C. H. T. P. et al. **Molecular dynamics study of the inclusion process of furanocoumarins into cyclodextrins.** Journal of Molecular Graphics and Modelling, v. 27, p. 576-584, 2009.

SINKO, P. J. **Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences.** 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

SOUSA, L. C. DE et al. **Micose fungóide: estudo das características imunogênicas - revisão integrativa.** Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 1, p. 5813–5836, 16 fev. 2024.

SOUSA, T. R. **Desenvolvimento de um sistema nanoestruturado para encapsulamento de furanocumarinas: estudos de dinâmica molecular.** 2018. 127f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

SPIELMANN, H. P. et al. **Structure and dynamics of psoralen-modified DNA.** Biochemistry, v. 34, n. 21, p. 7033-7043, 1995.

SREEDHAR, B. et al. **Synthesis and characterization of furanocoumarin derivatives.** Journal of Organic Chemistry, v. 69, p. 690-695, 2004.

SREERAM, K. J. et al. **Cyclodextrins in drug delivery: an overview.** Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, v. 4, p. 1-10, 2012.

STEFFEN, C. et al. **TmoleX: a graphical user interface for TURBOMOLE.** Journal of Computational Chemistry, v. 31, n. 16, p. 2967-2970, 2010.

STEHLE, R. G. et al. **The photochemistry of psoralens.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 61, n. 12, p. 1861-1871, 1972.

STELLA, V. J., & RAJEWSKI, R. A. **Cyclodextrins: Their future in drug formulation and delivery.** *Pharmaceutical Research*, 37(2), 1-20, 2020.

SWAIN, J. et al. **Cyclodextrin-drug inclusion complexes: physicochemical characterization.** *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 10, p. 1-12, 2020.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory.** Mineola: Dover Publications, 1996.

TANFORD, C. **The hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes.** 2. ed. New York: Wiley, 1980.

TAYLOR, P. et al. **Advanced drug delivery systems in cancer therapy.** *Drug Discovery Today*, v. 18, p. 1234-1242, 2013.

TILLERY, S. et al. **The role of molecular dynamics in drug discovery.** *Current Opinion in Structural Biology*, v. 55, p. 1-8, 2019.

TIWARI, G. et al. **Drug delivery systems: an updated review.** *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, v. 2, n. 1, p. 2-11, 2012.

UEKAMA, K., HIRAYAMA, F., & IRIE, T. **Cyclodextrin drug carrier systems.** *Chemical Reviews*, 98(5), 2045-2076, 1998.

VALE, M. L. C. et al. **Furanocoumarins as antioxidants and their potential applications.** *Food Chemistry*, v. 121, p. 1-10, 2010.

VAN DER SPOEL, D. et al. **GROMACS: fast, flexible, and free.** *Journal of Computational Chemistry*, v. 26, n. 16, p. 1701-1718, 2005.

VERLET, L. **Computer "experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules.** *Physical Review*, v. 159, n. 1, p. 98-103, 1967.

WAGNER, G. J. et al. **Furanocoumarins in health and disease.** *Journal of Applied Toxicology*, v. 22, p. 1-15, 2002.

WAINSTEIN, A. J. A. et al. **Melanoma: abordagem multidisciplinar.** Belo Horizonte: Editora Coopmed, 2017.

WERMUTH, C. G. et al. **Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998).** *Pure and Applied Chemistry*, v. 70, n. 5, p. 1129-1143, 1998.

WOLCHOK, J. D. et al. **Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma.** *New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 1345-1356, 2016.

XUE, W. et al. **Molecular dynamics simulation of drug delivery.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 65, p. 123-134, 2013.

YANG, D. et al. **Preparation and Characterization of Cholesterol-PEG-Cyclodextrin Nanomicelles for Curcumin Delivery.** *ACS Applied Bio Materials*, v. 5, 2022

YANG, W.; PARR, R. G. **Hardness, softness, and the fukui function in density functional theory.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 83, n. 22, p. 8441-8445, 1986.

YUAN, D. et al. **Nanoparticle drug delivery systems for cancer therapy.** Frontiers in Genetics, v. 10, p. 664, 2019.

ZHANG, Y. et al. **Development of GROMOS force fields for molecular dynamics.** Journal of Chemical Theory and Computation, v. 7, p. 1-15, 2011.

ZHU, X. et al. **Cyclodextrin-based functional materials for cancer therapy.** ChemPlusChem, v. 82, n. 4, p. 505-520, 2017.