

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA - ICET
CURSO DE BACHAREL EM FARMÁCIA**

LEONARDO PORTILHO DA SILVA

DETERMINAÇÃO DE ALVO ANTIMELANOMA POR MODELAGEM *IN SILICO* PARA DERIVADO DE BETA-LAPACHONA: INTEGRAÇÃO DE FARMACOLOGIA DE REDE E *DOCKING* MOLECULAR.

ITACOATIARA / AM

2025

LEONARDO PORTILHO DA SILVA

DETERMINAÇÃO DE ALVO ANTIMELANOMA POR MODELAGEM *IN SILICO* PARA DERIVADO DE BETA-LAPACHONA: INTEGRAÇÃO DE FARMACOLOGIA DE REDE E *DOCKING* MOLECULAR.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Guilhon Simplício

Coorientadora: Profa. M.Sc. Rhanna Victória Amaral da Silva

ITACOATIARA / AM

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S586d Silva, Leonardo Portilho da

Determinação de alvo antimelanoma por modelagem in silico para derivado de beta-lapachona : integração de farmacologia de rede e docking molecular / Leonardo Portilho da Silva. - 2025.

67 f. : il., color. ; 31 cm.

Orientador(a): Fernanda Guilhon Simplicio.

Coorientador(a): Rhanna Victória Amaral da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal do Amazonas, Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia de Itacoatiara, Curso de Farmácia, Itacoatiara, 2025.

1. Beta-lapachona. 2. Complexo de inclusão. 3. Melanoma. 4. Farmacologia de rede. 5. Análise tóxica peditiva. I. Simplicio, Fernanda Guilhon. II. Silva, Rhanna Victória Amaral da. III. Universidade Federal do Amazonas. Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia de Itacoatiara. Curso de Farmácia. IV. Título

LEONARDO PORTILHO DA SILVA

DETERMINAÇÃO DE ALVO ANTIMELANOMA POR MODELAGEM *IN SILICO* PARA DERIVADO DE BETA-LAPACHONA: INTEGRAÇÃO DE FARMACOLOGIA DE REDE E *DOCKING* MOLECULAR.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 10/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Fernanda Guilhon Simplício - UFAM
Orientador(a)

Prof.^a Dr.^a Marcos Túlio da Silva - UFAM
Avaliador(a)

Prof.^a M. Sc. Victória Nunes Figueiredo - SEMSA
Avaliador(a)

*Dedico este trabalho a minha pessoa
mostrando que eu posso, sou capaz e
eu consegui!*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pelo dom da vida e de sua vontade expressa em me sustentar até aqui para que eu conseguisse chegar nesta data tão importante que é a concretização de um sonho que nasceu em meio a pandemia de covid-19, onde o clamor por um medicamento novo fosse descoberto no combate para salvar vidas.

Agradeço minha mãe avó Maria Alvacy Portilho que sempre me dedicou seu amor, tempo e recursos. Passamos muitos dias em ligações enquanto eu morava na cidade de Itacoatiara/AM, longe de casa, mas com o propósito vivo de permanecer e continuar.

Na universidade conheci professores que me dedicaram seu conhecimento, tempo e paciência (risos). Professores: Ranieri Campos, Bruno Sant'anna, Keice Carvalho, Tiago Soares, Victor Celso, Maxwell Abegg, Kibelle lamã, Dominique Carmo, Wanderson Trindade, Renata Takeara e a minha Professora Rhanna Victória. Em uma de suas aulas da matéria de Bioquímica ela comentou sobre seu mestrado com o lapachol e algumas imagens de docking molecular, me encantei com aquilo e dois anos depois começamos a trabalhar em dois projetos onde eu pude aprimorar a paixão que possuo pela Química Orgânica. Ela é e tem sido um dos pilares para que eu possa ter desenvolvido este trabalho.

Neste percurso, ela me apresentou a sua Orientadora, a Profa. Fernanda Guilhon, que me recebeu em um trabalho na mesma linha de pesquisa com Lapachol e derivados e me vinculou ao seu laboratório (FITOPHAR) na faculdade de ciências farmacêuticas – FCF / UFAM. E foi através desta oportunidade que estamos finalizando mais uma página de trajetória.

When I am on a mission
I rebuke my condition
If you're a strong female
You don't need permission

Sheiße - Lady Gaga, 2011.

RESUMO

O melanoma cutâneo representa um desafio terapêutico contínuo devido à sua agressividade e potencial metastático. Neste contexto, a β -lapachona, uma naftoquinona natural com comprovada atividade antitumoral, surge como candidato promissor, embora sua aplicabilidade clínica seja limitada por obstáculos farmacocinéticos. Este trabalho propôs o desenvolvimento e caracterização in silico de um complexo de inclusão entre um derivado semissintético da β -lapachona contendo aminopirimidina (LP06A) e a β -ciclodextrina (β -CD), avaliando seu potencial antimelanoma. A estratégia integrou síntese química, estudos computacionais e abordagem de farmacologia de rede. Os ensaios de docking molecular confirmaram a formação de um complexo de inclusão estável ($\Delta G = -6,4$ kcal/mol), com identificação de múltiplas conformações favoráveis. A farmacologia de rede revelou a modulação simultânea de alvos-chave para o melanoma (MMP2, CDK2 e PARP-1), distribuídos em vias críticas como Proteoglicanos no câncer, Apoptose e Pathways in cancer. Estudos com a enzima PARP-1 atestaram que o derivado LP06A manteve afinidade competitiva com o fármaco de referência Talazoparib. A análise ADMET preditiva demonstrou que, embora o LP06A apresente maior toxicidade aguda que a β -lapachona nativa, exibe perfil de segurança orgânica melhorado e perfil metabólico favorável. Os resultados indicam que o complexo de inclusão com ciclodextrina não se mostrou favorável para a incorporação do fármaco. Entretanto, seu potencial antitumoral permanece promissor, conforme evidenciado pelas análises de farmacologia de rede. Esses achados reforçam a necessidade de estudos complementares voltados ao desenvolvimento de novas estratégias de formulação capazes de aprimorar seus perfis farmacocinéticos.

Palavras-chave: Beta-lapachona; Complexo de inclusão; Melanoma; Farmacologia de rede, Análise tóxica preditiva.

ABSTRACT

Cutaneous melanoma represents a continuous therapeutic challenge due to its aggressiveness and metastatic potential. In this context, β -lapachone, a natural naphthoquinone with proven antitumor activity, emerges as a promising candidate, although its clinical applicability is limited by pharmacokinetic obstacles. This work proposed the in silico development and characterization of an inclusion complex between a semisynthetic β -lapachone derivative containing aminopyrimidine (LP06A) and β -cyclodextrin (β -CD), evaluating its antimelanoma potential. The strategy integrated chemical synthesis, computational studies, and a network pharmacology approach. Molecular docking assays confirmed the formation of a stable inclusion complex ($\Delta G = -6.4$ kcal/mol), with identification of multiple favorable conformations. Network pharmacology revealed simultaneous modulation of key targets for melanoma (MMP2, CDK2, and PARP-1), distributed across critical pathways such as Proteoglycans in cancer, Apoptosis, and Pathways in cancer. Studies with the PARP-1 enzyme confirmed that the LP06A derivative maintained competitive affinity with the reference drug Talazoparib. Predictive ADMET analysis demonstrated that although LP06A presents higher acute toxicity than native β -lapachone, it exhibits an improved organic safety profile and favorable metabolic characteristics. The results indicate that the inclusion complex with cyclodextrin was not favorable for drug incorporation; however, its antitumor potential remains promising, as evidenced by the network pharmacology analyses. These findings reinforce the need for complementary studies aimed at developing new formulation strategies capable of improving its pharmacokinetic profiles.

Keywords: Beta-lapachone; Inclusion complex; Melanoma; Network pharmacology; Predictive toxicology analysis.

RESUMEN

El melanoma cutáneo representa un desafío terapéutico continuo debido a su agresividad y potencial metastásico. En este contexto, la β -lapachona, una naftoquinona natural con actividad antitumoral comprobada, surge como candidato prometedor, aunque su aplicabilidad clínica está limitada por obstáculos farmacocinéticos. Este trabajo propuso el desarrollo y caracterización in silico de un complejo de inclusión entre un derivado semisintético de β -lapachona que contiene aminopirimidina (LP06A) y la β -ciclodextrina (β -CD), evaluando su potencial antimelanoma. La estrategia integró síntesis química, estudios computacionales y abordaje de farmacología de red. Los ensayos de acoplamiento molecular confirmaron la formación de un complejo de inclusión estable ($\Delta G = -6,4$ kcal/mol), con identificación de múltiples conformaciones favorables. La farmacología de red reveló la modulación simultánea de blancos clave para el melanoma (MMP2, CDK2 y PARP-1), distribuidos en vías críticas como Proteoglicanos en cáncer, Apoptosis y Pathways in cancer. Los estudios con la enzima PARP-1 atestiguaron que el derivado LP06A mantuvo afinidad competitiva con el fármaco de referencia Talazoparib. El análisis ADMET predictivo demostró que, aunque el LP06A presenta mayor toxicidad aguda que la β -lapachona nativa, exhibe un perfil de seguridad orgánica mejorado y características metabólicas favorables. Los resultados indican que el complejo de inclusión con ciclodextrina no fue favorable para la incorporación del fármaco; sin embargo, su potencial antitumoral sigue siendo prometedor, según lo evidenciado por los análisis de farmacología de redes. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de realizar estudios complementarios destinados al desarrollo de nuevas estrategias de formulación que mejoren sus perfiles farmacocinéticos.

Palabras clave: Beta-lapachona; Complejo de inclusión; Melanoma; Farmacología de red; Análisis toxicológico predictivo.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Vias de sinalização intracelular no melanoma.....	21
Figura 2 – Exemplar de <i>Handroanthus impetiginosus</i> (ipê roxo) em floração.....	25
Figura 3 – Estrutura química 2D de Naftoquinonas: (a) 1,4-Naftoquinona; (b) Lapachol; (c) β -lapachona.....	26
Figura 4 – Representação do complexo de inclusão de β -lapachona e beta-ciclodextrina.....	30
Figura 5 – Mecanismo reacional para obtenção de derivado LP06A.....	36
Figura 6 – (A) Espectro RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do derivado LP06A. (B) Ampliação das regiões aromáticas.....	37
Figura 7 – <i>Redocking de validação</i> – (a) β -CD e (b) <i>Proteína 1DBM</i>	43
Figura 8 – Diagrama 3D do Complexo de inclusão: β -CD e derivado LP06A.....	45
Figura 9 – Percentual de interação classe-alvo β -lapachona – <i>Swiss Target Prediction</i>	46
Figura 10 – Rede percentual de intercessão - <i>Vinny 2.1</i>	47
Figura 11 – Alvos moleculares estratégicos em múltiplas vias: proteína-doença	49
Figura 12 – <i>Redocking</i> de afinidade molecular: inibidor, β -lapachona e derivado LP06A com Proteína PARP-1	50
Fluxograma 1 – Esquema de etapas reacionais para síntese do derivado LP06A.....	34
Fluxograma 2 – Estudo <i>in silico</i> de modelagem molecular.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados energéticos e conformacionais do docking molecular para o complexo derivado de lapachona:β-ciclodextrina.....	43
Tabela 2 – Resultado dos principais genes moduladores a β-lapachona e Melanoma.....	50
Tabela 3 – Análise Comparativa ADMET entre β-Lapachona e Derivado LP06A.....	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição geográfica da mortalidade por melanoma cutâneo no Brasil (1996 a 2024).....	23
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET – Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
BBB – Barreira Hematoencefálica (*Blood-Brain Barrier*)
CCD – Cromatografia em Camada Delgada
CD – Ciclodextrina
CYP450 – Citocromo P450
DCM – Diclorometano
DL50 – Dose Letal 50%
EROs – Espécies Reativas de Oxigênio
EtOH - Etanol
FCF – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FTIR – Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
HCl – Ácido Clorídrico
HP- β -CD – Hidroxipropil-beta-ciclodextrina
ICET – Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia
INCA – Instituto Nacional de Câncer
LogP – Coeficiente de Partição Octanol-Água
MMP – Potencial de Membrana Mitocondrial (*Mitochondrial Membrane Potential*)
MMP2 – Metaloproteinase de Matriz 2
NLC – Carreadores Lipídicos Nanoestruturados
NQO1 – NAD(P)H: Quinona Oxirredutase 1
PARP-1 – Poli(ADP-ribose) Polimerase-1
PDB – Protein Data Bank
Pgp – Glicoproteína-P
QSAR – Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
RMSD – Desvio Quadrático Médio (*Root Mean Square Deviation*)
RMSF – Flutuação Quadrática Média (*Root Mean Square Fluctuation*)
SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade
SLN – Nanopartículas Lipídicas Sólidas
UFAM – Universidade Federal do Amazonas
UV – Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1 CARCINOGENESE DO MELANOMA.	21
2.2 DADOS EPIDEMIOLOGICOS DO MELANOMA.	22
2.3 NAFTOQUINONAS E SEU POTENCIAL ANTITUMORAL.	24
2.4 MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL	28
2.5 SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: COMPLEXO DE INCLUSÃO.	29
2.6 AVALIAÇÃO CITOTÓXICA <i>IN SILICO</i> : DOCKING E DINÂMICA MOLECULAR.	30
2.7 FARMACOLOGIA DE REDE.....	31
3.OBJETIVO GERAL	33
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4. METODOLOGIAS	34
4.1 SÍNTESE DO DERIVADO DE B-LAPACHONA (LP06A) CONTENDO AMINOPYRIMIDINA.....	34
4.1.1 Obtenção, extração, purificação de Lapachol	35
4.1.2 Reação para β-lapachona	35
4.1.3 Síntese de derivado LP06A.	36
4.2 MODELAGEM MOLECULAR E PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS	38
4.3 DOCKING MOLECULAR.....	39
4.4 DINÂMICA MOLECULAR - DM.....	39
4.5 FARMACOLOGIA DE REDE.....	40
4.5.1 Identificação de Alvos Moleculares para a β-lapachona	40
4.5.2 Construção da Rede de Interação Proteína-Proteína (PPI)	40
4.6 ANÁLISE ADMET PREDITIVA.....	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	42
5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO DERIVADO LP06A.....	42
5.2 DOCKING MOLECULAR DO COMPLEXO DE INCLUSÃO LP06A:B-CD .	42
5.2.1 Validação do Protocolo de Docking Molecular	42
5.2.2 Docking Molecular e Análise Conformacional do Complexo	43
5.2.3 Análise de Estabilidade e Dinâmica Molecular do Complexo	45

5.3 FARMACOLOGIA DE REDE E AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DO POTENCIAL ANTIMELANOMA.....	46
5.3.1 Identificação de Alvos Moleculares e Construção da Rede de Interação.....	46
5.3.2 Análise e Identificação de Alvos Estratégicos.....	48
5.3.3 Validação por <i>Docking</i> Molecular com Alvo Específico (PARP-1).....	50
5.4 ANÁLISE ADMET PREDITIVA DO DERIVADO LP06A E B-LAPACHONA NATIVA.....	51
5.4.1 Toxicidade Aguda e Classificação.....	52
5.4.2 Propriedades Físico-Químicas e Farmacocinéticas.....	52
5.4.3 Perfil de Toxicidade Orgânica.....	52
5.4.4 Metabolismo e Interações com Citocromos P450.....	52
5.4.5 Toxicidade em Vias de Resposta ao Estresse.....	53
5.4.6 Avaliação de Mutagenicidade e Carcinogenicidade.....	53
5.4.7 Implicações para o Desenvolvimento Farmacêutico.....	53
6. CONCLUSÃO.....	54
7. REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	60
DINÂMICA MOLECULAR DO COMPLEXO LP06A:B-CD.....	60
ANÁLISE ADMET: B-LAPACHONA (A) E LP06A (B) PROTOX 3.0.....	64

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia complexa relacionada ao funcionamento celular, caracterizada pela perda do controle sobre o ciclo natural de crescimento e divisão das células. Nesse processo, as células passam a se multiplicar de forma desordenada, formando unidades anormais capazes de migrar, por meio da metástase, para tecidos adjacentes, comprometendo a fisiologia do organismo (INCA, 2023).

Dentre suas diversas manifestações, o melanoma — um tipo de câncer de pele — destaca-se por sua elevada agressividade e alto potencial metastático. Ele se origina nos melanócitos, células responsáveis pela produção da melanina, pigmento que determina a coloração da pele, dos olhos e dos cabelos. Embora represente apenas cerca de 3% das neoplasias malignas cutâneas, o melanoma é considerado o tipo mais letal de câncer de pele, devido à sua capacidade de rápida disseminação para outros órgãos quando não diagnosticado precocemente (LOPES *et al.*, 2024).

A letalidade associada a esse tipo de tumor reforça a importância do diagnóstico precoce, do acompanhamento clínico e da compreensão dos fatores moleculares e genéticos envolvidos na sua patogênese, como forma de subsidiar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e específicas. Nesse contexto, a quimioterapia permanece como uma das principais modalidades terapêuticas no tratamento do câncer, tendo contribuído significativamente para a redução da mortalidade em diversos tipos de neoplasias. Entretanto, seu mecanismo de ação, baseado na inibição da proliferação celular, não é seletivo, afetando tanto células tumorais quanto células saudáveis com alta taxa de renovação, como as do epitélio gastrointestinal, folículos pilosos e medula óssea. Essa falta de especificidade resulta em uma série de efeitos adversos sistêmicos, conhecidos como toxicidades quimioterápicas, que incluem náuseas, vômitos, alopecia, mielossupressão, imunossupressão e fadiga (PEDROSO *et al.*, 2021).

Pensando em terapias individualizadas, com maior potencial de ação e melhoria das propriedades farmacocinéticas e toxicologias, que o desenvolvimento de fármacos baseados na modelação de compostos de fonte

naturais, tem contribuído significativamente para a química medicinal. Entre esses compostos, o lapachol, uma naftoquinona natural extraída principalmente do ipê-roxo (*Handroanthus impetiginosus*), possui comprovada atividade antitumoral (ROCHA, 2023). No entanto, a transição desse potencial para um fármaco viável esbarra em sérias limitações farmacocinéticas, como baixa solubilidade aquosa, permeabilidade celular reduzida e, conseqüentemente, biodisponibilidade inadequada (BENTLE *et al.*, 2019).

Essas barreiras, somadas a efeitos citotóxicos inespecíficos, comprometem sua aplicação terapêutica. Para superar tais obstáculos, a modificação estrutural racional da β -lapachona, seu derivado mais estudado, surge como uma estratégia fundamental (COSTA *et al.*, 2021). Essa abordagem visa desenvolver análogos com propriedades otimizadas, capazes de atuar de forma seletiva em alvos moleculares específicos – como enzimas e proteínas críticas para a proliferação e sobrevivência de células neoplásicas (SILVA, 2021).

Paralelamente, a complexação em ciclodextrinas surge como uma solução farmacotécnica para os problemas de solubilidade e estabilidade das lapachonas. Esses oligômeros cíclicos atuam como carreadores moleculares, encapsulando compostos hidrofóbicos para melhorar sua dissolução, proteção e entrega seletiva ao tumor (SHERJE *et al.*, 2022). Para potencializar ainda mais essa abordagem, a modificação estrutural da β -lapachona visa otimizar sua interação com alvos biológicos específicos. O objetivo desta estratégia é duplo: incrementar a eficácia farmacológica e minimizar as reações adversas, por meio do ajuste preciso de propriedades como afinidade, seletividade, estabilidade metabólica e perfil farmacocinético (LU *et al.*, 2023).

Diante da complexidade dessas intervenções moleculares, a dinâmica molecular consolida-se como uma ferramenta computacional indispensável. Esta técnica permite simular em nível atômico tanto a estabilidade do complexo com a ciclodextrina quanto a interação dos derivados lapachônicos com seus alvos proteicos (SALMASSO & TRENTO, 2021).

Este estudo propõe o desenvolvimento de um modelo *in silico* para prever o comportamento de um derivado da β -lapachona contendo aminopirimidina junto a molécula de β -ciclodextrina antes mesmo de desenvolver

o complexo. Ao utilizar o modelo de dinâmica molecular, o projeto visa concentrar os recursos e os esforços experimentais nos candidatos com perfis farmacocinéticos e toxicológicos mais adequados. Por fim, empregar essa metodologia na identificação de um complexo candidato que demonstre maior viabilidade e, poderá seguir para as fases de investigações pré-clínicas como um potencial tratamento para o melanoma.

Em contrapartida, a perda de proteções naturais contra o câncer é igualmente crítica. Quando genes supressores tumorais como CDKN2A e TP53 deixam de funcionar, as células perdem seus freios naturais do ciclo celular e os mecanismos de autodestruição quando danificadas, permitindo que se multipliquem sem controle (HODIS *et al.*, 2023). Estudos de sequenciamento em larga escala corroboram que essas inativações são eventos fundamentais, e não meramente secundários, na progressão do melanoma.

A radiação ultravioleta e a predisposição genética atuam assim de forma sinérgica. Estudos modernos de sequenciamento genômico mostram que a história de exposição solar de um tumor pode ser "lida" em seu DNA através de padrões característicos de mutação (SHAIN; BASTIAN, 2020). Os melanomas frequentemente começam com uma mutação inicial específica, sobre a qual a radiação UV atua como um acelerador, promovendo um acúmulo progressivo de danos genéticos que levam à heterogeneidade tumoral, progressão da doença e, eventualmente, resistência aos tratamentos.

O melanoma emerge não de uma causa única, mas da convergência entre agressores ambientais, mutações que ativam crescimento descontrolado, perda de proteções celulares naturais e alterações no microambiente tissular.

2.2 DADOS EPIDEMIOLOGICOS DO MELANOMA.

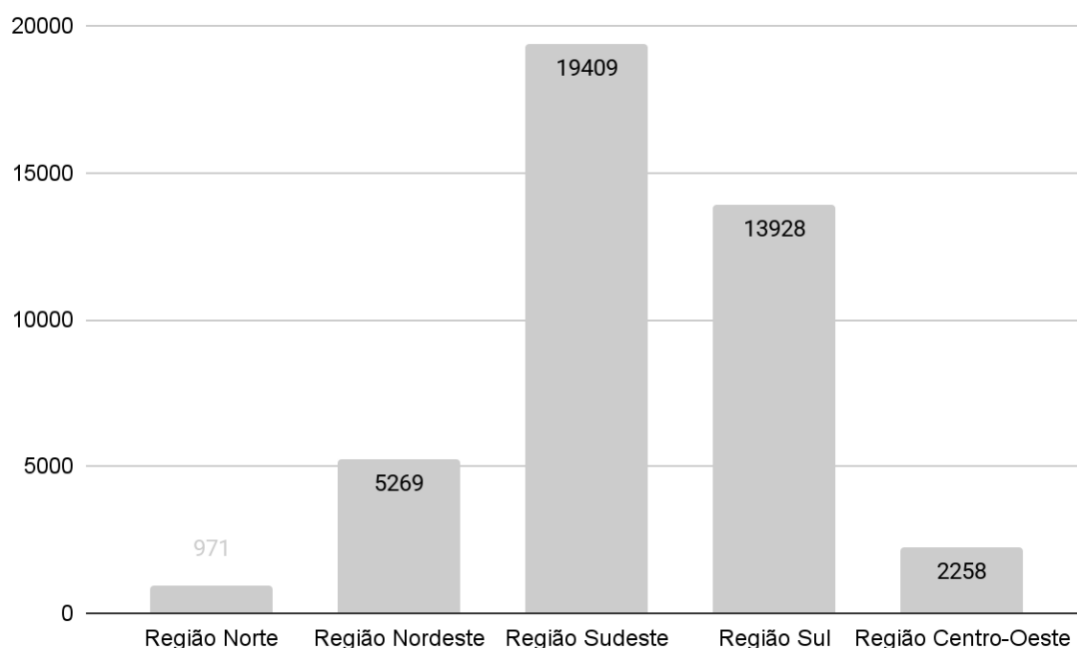
Apesar de a sua incidência relativamente baixa, representa menos de 5% dos diagnósticos de neoplasias cutâneas no Brasil. O melanoma impõe um ônus disparidade à saúde pública, sendo protagonista de maior parcela da mortalidade associada a esse grupo de tumores, o que evidencia seu caráter singularmente agressivo e sublinha a urgência de estratégias integradas de prevenção, diagnóstico precoce e terapias eficazes (FERREIRA *et al.*, 2023).

A distribuição geográfica da mortalidade por melanoma cutâneo no Brasil reflete um cenário de pronunciadas diferenças regionais, moldadas pela confluência de características demográficas, perfil genético da população e padrões diferenciados de exposição ambiental. Como evidenciado no **Gráfico 1**, que detalha os óbitos registrados no período de 1996 a 2024, observa-se uma nítida concentração dos casos nas regiões Sudeste e Sul, as quais, em conjunto,

são responsáveis por quase 80% dos óbitos nacionais por essa neoplasia (ALMEIDA *et al.*, 2025).

Tal desproporção está longe de ser casual, correlacionando-se diretamente com a maior prevalência de populações de fototipo claro nessas localidades e com comportamentos de exposição solar historicamente arraigados. A representação gráfica dessas informações não apenas ilustra essa desigualdade, mas também serve como um instrumento crucial para orientar a implementação de estratégias de saúde pública regionalizadas, visando à prevenção, ao diagnóstico precoce e à redução da mortalidade por melanoma no país (NASSER *et al.*, 2023).

Gráfico 1. Distribuição geográfica da mortalidade por melanoma cutâneo no Brasil (1996 a 2024).



Fonte: Adaptado de Almeida *et al.*, (2025)

A análise da distribuição geográfica dos óbitos por melanoma no Brasil revela disparidades marcantes, espelhando a complexa interação entre fatores sociodemográficos e ambientais. A concentração de 79,7% dos casos (33.337 óbitos) nas regiões Sudeste e Sul reflete diferenças populacionais estruturais, notadamente a maior presença de indivíduos de fototipo claro, historicamente

mais vulneráveis à radiação ultravioleta, combinada com padrões de exposição solar intermitente e potencialmente submetidos a subnotificação em outras regiões (SOUZA *et al.*, 2023).

O perfil epidemiológico das regiões Norte e Nordeste apresenta uma particularidade significativa: apesar da intensa exposição solar característica dessas localidades, registram-se índices de mortalidade por melanoma substancialmente mais baixos em comparação com outras regiões brasileiras. Esse fenômeno está diretamente associado à predominância de fototipos cutâneos mais elevados em sua população, os quais conferem uma proteção natural contra os efeitos carcinogênicos da radiação ultravioleta. A barreira fisiológica proporcionada pela maior concentração de eumelanina atua como um mecanismo de defesa eficaz, limitando a penetração dos raios UV e reduzindo o dano ao DNA melanocítico. Estudos recentes confirmam uma correlação inversa consistente entre a pigmentação cutânea da população e as taxas de incidência de melanoma, mesmo em cenários de alta irradiação ambiental (SANTOS *et al.*, 2024). Dessa forma, a proteção conferida pela melanina revela-se um elemento central para explicar o comportamento epidemiológico distintivo do melanoma nessas regiões

2.3 NAFTOQUINONAS E SEU POTENCIAL ANTITUMORAL.

O lapachol foi inicialmente isolado a partir da espécie *Handroanthus impetiginosus* (ipê roxo) em 1882, pelo químico italiano Emanuele Paternó. Originalmente, a substância foi designada ácido lapáquico, em razão de sua propriedade ácida. Apenas uma década depois, em 1892, Hooker propôs a denominação lapachol, e posteriormente a estrutura da naftoquinona foi confirmada por Fieser por meio de síntese orgânica (EPIFANO *et al.*, 2014). Trata-se de um metabólito natural que exibe uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo ação antitumoral, leishmanicida, tripanocida e antibacteriana. (MIRANDA *et al.*, 2021).

Estudos demonstram que esses compostos naturais, isolados principalmente de espécies do gênero *H. impetiginosus* (**Figura 2.**), exercem seus efeitos citotóxicos por meio de múltiplos mecanismos de ação (PINTO *et al.*, 2021).

A β -lapachona (figura 3. c), excepcionalmente, mostrou-se um agente promissor devido à sua capacidade de induzir morte celular programada (apoptose) através da ativação de vias de estresse do retículo endoplasmático e de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) que causam danos oxidativos seletivos em células tumorais.

Pesquisas recentes, como as de SILVA *et al.*, (2022), corroboram que a atividade antitumoral dessas naftoquinonas está associada à sua habilidade de interromper o ciclo celular e inibir a angiogênese, tornando-as candidatas potenciais para o desenvolvimento de novas terapias oncológicas.

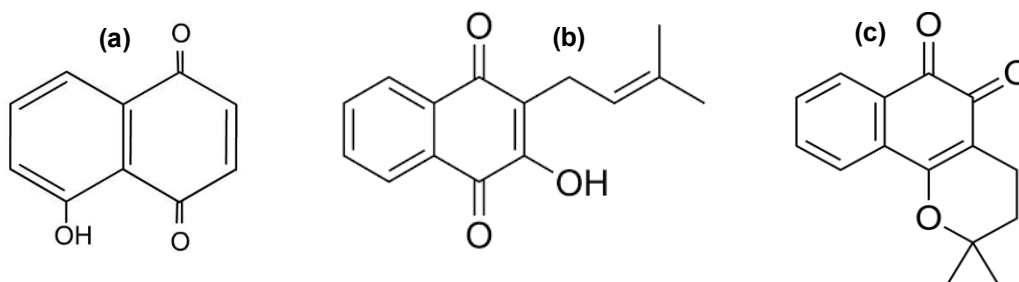
Figura 2. Exemplar de *Handroanthus impetiginosus* (ipê roxo) em floração



Fonte: Correio Braziliense (2024)

As naftoquinonas (**Figura 3**) representam uma classe fascinante de metabólitos secundários, estruturalmente baseadas em um sistema de dois anéis benzênicos fundos (naftaleno) portando dois grupos carbonila (C=O), os quais conferem a esses compostos um caráter quinônico distintivo. Essa estrutura central é responsável por suas notáveis propriedades redox, permitindo-lhes atuar como transportadores de elétrons em sistemas biológicos (SILVA *et al.*, 2022). O sistema π -conjugado extenso across na molécula proporciona estabilidade eletrônica e é fundamental para a absorção de luz, característica que, inclusive, relaciona-se com sua coloração geralmente amarela a avermelhada.

Figura 3. Estrutura química 2D de Naftoquinonas: (a) 1,4-Naftoquinona; (b) Lapachol; (c) β -lapachona.



Fonte: O autor (2025)

Uma das propriedades químicas mais significativas, do ponto de vista farmacológico, é a sua eletrofilia. Os carbonos carbonílicos das naftoquinonas são sítios eletrofílicos que podem ser atacados por nucleófilos celulares, como os grupos tiol (-SH) de resíduos de cisteína em enzimas. Essa reação pode levar à inibição irreversível de enzimas cruciais para a sobrevivência celular (OLIVEIRA *et al.*, 2023). Além disso, a capacidade de geração de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) é um pilar de sua atividade antitumoral. No ambiente intracelular, as naftoquinonas podem ser reduzidas de forma univalente, entrando em um ciclo redox que consome antioxidantes celulares e gera um fluxo de EROs, induzindo estresse oxidativo severo e seletivo em células cancerosas (COSTA; SALES, 2024).

A bioatividade das naftoquinonas não é um atributo apenas do seu núcleo básico, mas é profundamente modulada por grupos substituintes. Por exemplo, o lapachol possui uma cadeia lateral hidrofóbica que influencia sua distribuição tecidual, enquanto a β -lapachona, com seu anel furânico fusionado, apresenta um sistema rígido que otimiza suas interações com alvos moleculares específicos, como a enzima NQO1 (NAD(P)H: (quinona oxirredutase), expressa em vários tipos de tumor (SILVA *et al.*, 2023). Desse modo, a compreensão das propriedades químicas intrínsecas das naftoquinonas sua reatividade redox, caráter eletrofílico e a relação estrutura-atividade é essencial para desvendar os mecanismos pelos quais esses compostos naturais exercem seus potentes efeitos biológicos, abrindo caminho para o seu aproveitamento em terapias inovadoras.

Ao explorar o potencial farmacológico das naftoquinonas, torna-se fundamental compreender a relação intrínseca entre sua estrutura química e sua atividade biológica. Estudos de QSAR (Relação Quantitativa entre Estrutura Química e Atividade Biológica) têm se mostrado ferramentas valiosas nesse contexto, permitindo decifrar como modificações estruturais específicas influenciam diretamente a citotoxicidade desses compostos (ZHANG *et al.*, 2021). Essas análises computacionais não apenas otimizam a busca por análogos mais potentes, mas também elucidam os mecanismos de ação subjacentes.

Neste Viés, as naftoquinonas possuem uma dupla capacidade que fundamenta sua versatilidade farmacológica: podem estabelecer ligações covalentes com sítios nucleofílicos em alvos biológicos, particularmente com grupos tiol de cisteínas enzimáticas, e simultaneamente participar de reações reversíveis de oxidação-redução (redox). Esta última propriedade permite que atuem como *shuttles* de elétrons no ambiente celular, gerando espécies reativas de oxigênio que desencadeiam estresse oxidativo seletivo em células tumorais. A combinação desses mecanismos (modulação estrutural via QSAR e reatividade química única) posicionam as naftoquinonas como uma classe promissora para o desenvolvimento racional de novos agentes antitumorais.

Entretanto, a transição do notável potencial antitumoral da β -lapachona e do lapachol para a aplicação clínica enfrenta obstáculos farmacocinéticos substanciais. Conforme demonstrado por Silva *et al.* (2023), esses compostos apresentam baixa solubilidade em meio aquoso e permeabilidade reduzida através de membranas biológicas, o que compromete significativamente sua absorção e distribuição nos tecidos-alvo. Adicionalmente, ambos os compostos sofrem intenso metabolismo de primeira passagem hepática, sendo rapidamente transformados em metabólitos inativos, o que resulta em meia-vida plasmática curta e biodisponibilidade sistêmica insuficiente. Quando associado à sua elevada citotoxicidade inespecífica, característica que, embora fundamental para sua ação antitumoral, pode induzir danos colaterais a tecidos saudáveis, esse conjunto de limitações estabelece uma janela terapêutica extremamente estreita, dificultando seu uso seguro e eficaz em regimes terapêuticos convencionais.

Nessa perspectiva, estratégias para contornar essas limitações, como o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada e a síntese de análogos semissintéticos, são foco central da pesquisa atual.

2.4 MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL

A busca por novos medicamentos muitas vezes começa com uma molécula promissora encontrada na natureza ou em laboratório, mas que sozinha não é um método viável. Pode ser bastante citotóxica, ser metabolizada ou não chegar no local de ação necessária (GUIDE, 2020). Esse processo de remodelação molecular é fundamental para transformar uma simples substância ativa em um medicamento de verdade, superando obstáculos como toxicidade, baixa absorção e insolubilidade nas vias metabólicas do corpo humano (ZHOU *et al.*, 2023).

Um dos objetivos mais importantes é reduzir a toxicidade para as células saudáveis. Reajusta-se para obter-se melhor seletividade do fármaco, ou seja, sua capacidade de atacar apenas o alvo (DALY *et al.*, 2021). Uma estratégia inteligente é o uso de pró-fármacos: versões inativas que após metabolização, ativam-se apenas no local do tumor. Dessa forma, o efeito citotóxico é liberado apenas onde é necessário, poupando as células adjacentes (FOO *et al.*, 2022).

Outro intercorrência é garantir que o fármaco seja bem absorvido e transportado pelo corpo. Uma molécula muito lipofílica pode não se dissolver bem para ser absorvida uma muito solúvel em água (hidrofílica) pode não conseguir atravessar as membranas das células (SCANNEL *et al.*, 2020). A busca por este equilíbrio químico testa hipóteses de modificações estruturais garantindo o ajuste correto entre substâncias hidrofílicas e lipofílicas tornando-as em compostos anfifílicos estáveis. Isso garante que uma quantidade suficiente do fármaco chegue à corrente sanguínea e aos tecidos-alvo após uma administração por via oral (PÖTZSCH *et al.*, 2024).

Muitas drogas promissoras são rapidamente metabolizadas e inativadas antes mesmo de cumprirem sua função. Para contornar isso, os pesquisadores identificam o Sítio Lábil (pontos frágeis da molécula), onde as enzimas hepáticas atacam e o inativam (THOMPSON *et al.*, 2021). Eles então protegem esses pontos, trocando um átomo de hidrogênio por um de flúor, uma técnica conhecida

como bloqueio metabólico. Isso torna a molécula mais resistente, prolonga seu tempo de ação no corpo e permite doses menores e menos frequentes (SHEN *et al.*, 2023).

Técnicas mais avançadas, como a deuteração que envolve trocar átomos de hidrogênio por uma versão mais pesada, estão sendo usadas para criar fármacos ainda mais estáveis e duráveis (MULLARD, 2022). Todo esse esforço faz parte de um ciclo contínuo: os cientistas projetam uma nova versão da molécula, sintetizam-na, testam-na e analisam os resultados, aprendendo e melhorando a cada ciclo. Esse processo meticuloso é o que permite transformar descobertas laboratoriais em terapias que salvam e melhoram vidas, com muito mais precisão e segurança (BHANJA *et al.*, 2025).

2.5 SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: COMPLEXO DE INCLUSÃO.

A relevância das ciclodextrinas (CDs) estende-se por domínios diversos, incluindo biologia, medicina e ciência dos alimentos. Contudo, seu impacto mais significativo é observado no setor farmacêutico, onde desempenham uma função ímpar (CRINI e ALEYA, 2022).

Além do papel como solubilizantes, as CDs funcionam como potentes intensificadores de permeação, aumentando a disponibilidade do fármaco nas membranas biológicas. Nesse sentido, graças à sua estrutura tridimensional volumosa e natureza hidrofílica, as CDs em sua forma livre não conseguem atravessar as membranas por difusão passiva.

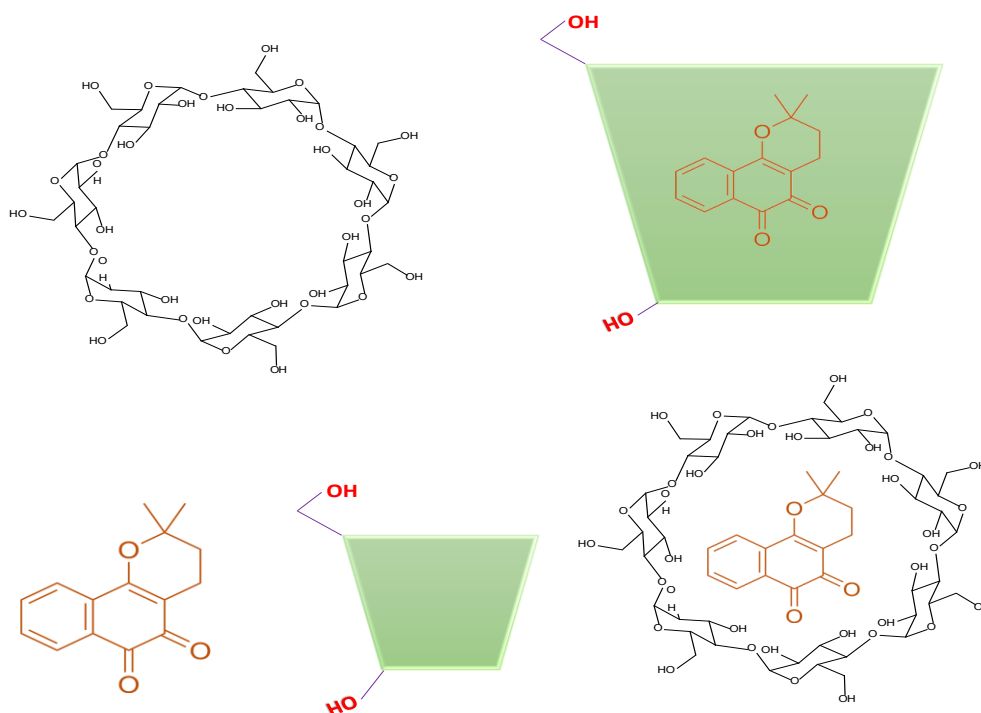
Esta característica é na verdade uma vantagem farmacológica decisiva: sua baixa toxicidade as torna notavelmente mais seguras do que muitos outros auxiliares de solubilização. Esse excelente perfil de segurança é consequência direta de sua absorção sistêmica insignificante e de sua rápida excreção renal inalterada, minimizando de forma contundente quaisquer riscos de efeitos adversos (ELY *et al.*, 2024).

Sob essa vertente, a propriedade fundamental das CDs reside em sua capacidade de formar complexos de inclusão (**Figura 4**) por meio de interações supramoleculares (NICOLETTI *et al.*, 2023).

Nesse arranjo, a molécula hóspede (o fármaco) é alojada no interior da cavidade da molécula hospedeira (a CD), em um processo que não envolve a

quebra ou formação de ligações covalentes. Dessa forma, a porção lipofílica do fármaco, responsável por sua baixa solubilidade em água, fica seletivamente encapsulada no ambiente hidrofóbico proporcionado pela cavidade central da CD (SADAQUAT *et al.*, 2020).

Figura 4. Representação do complexo de inclusão de β -lapachona e beta-ciclodextrina.



Fonte: O autor (2025)

2.6 AVALIAÇÃO CITOTÓXICA *IN SILICO*: DOCKING E DINÂMICA MOLECULAR.

A Análise de Interação Molecular Computacional constitui uma abordagem moderna e eficiente para a triagem inicial de compostos bioativos, permitindo a predição de citotoxicidade antes da realização de ensaios laboratoriais (SALAMASSO e TRENTO, 2023).

Essa estratégia emprega simulações computacionais avançadas para analisar o comportamento de moléculas em sistemas biológicos, agilizando a

descoberta de fármacos ao selecionar precocemente substâncias com maior potencial terapêutico e menor risco toxicológico (MENG *et al.*, 2020).

Dentre as ferramentas utilizadas, o *Docking* Molecular se destaca como um método de "encaixe virtual" que prevê a orientação espacial e a afinidade de ligação entre uma molécula candidata e seu alvo proteico. Por meio de algoritmos especializados, como os presentes em softwares como AutoDock Vina e GOLD, é possível simular diversas conformações moleculares e calcular parâmetros energéticos associados à estabilidade do complexo proteína-ligante. Essa técnica permite identificar sítios de ligação privilegiados e avaliar a seletividade molecular de maneira rápida e econômica (MENG *et al.*, 2020).

Como complemento ao *docking*, a Dinâmica Molecular oferece uma perspectiva dinâmica e temporal do sistema, simulando seu comportamento em condições próximas às fisiológicas. Ao modelar o movimento atômico em escalas de tempo na ordem de nanossegundos, essa abordagem revela flutuações conformacionais, alterações na estabilidade de ligação e interações moleculares transitórias, aspectos fundamentais para compreender a efetividade biológica de um composto (HÖLTI *et al.*, 2023).

A combinação dessas metodologias tem transformado o desenvolvimento de agentes citotóxicos, viabilizando não só a identificação de candidatos promissores, mas também o redesenho racional de moléculas para maximizar a eficácia e minimizar efeitos adversos. Essa estratégia computacional integrada consolida-se como um marco na busca por processos de descoberta de fármacos mais eficientes, econômicos e preditivos.

2.7 FARMACOLOGIA DE REDE

A farmacologia de rede representa um avanço conceitual e metodológico na descoberta de fármacos, ao integrar ferramentas de bioinformática, biologia de sistemas e farmacologia clássica. Seu objetivo é mapear de forma abrangente as interações entre moléculas farmacológicas, seus alvos proteicos e as vias bioquímicas associadas a doenças. Diferentemente do modelo tradicional de um único alvo, essa abordagem considera a complexidade das redes de sinalização celular, permitindo identificar módulos disfuncionais centrais em patologias. (ZHOU *et al.*, 2020).

Nesse viés, um estudo de 2022 na *Science Advances* utilizou essa abordagem para descrever os múltiplos efeitos da metformina no câncer colorretal, envolvendo a modulação de vias metabólicas e de sinalização celular. Em paralelo, métodos computacionais como o algoritmo DeepDTNet, descrito na *Briefings in Bioinformatics* (2021), demonstram como redes biomoleculares combinadas com aprendizado de máquina podem prever novas indicações terapêuticas com validação experimental subsequente (GUNEY *et al.*, 2021).

3.OBJETIVO GERAL

Identificar e caracterizar potenciais alvos moleculares associados ao melanoma para o derivado β -lapachona-3-aminopirimidina (LP06A) por meio de modelagem *in silico* integrada a ferramentas de farmacologia de rede e *docking* molecular.

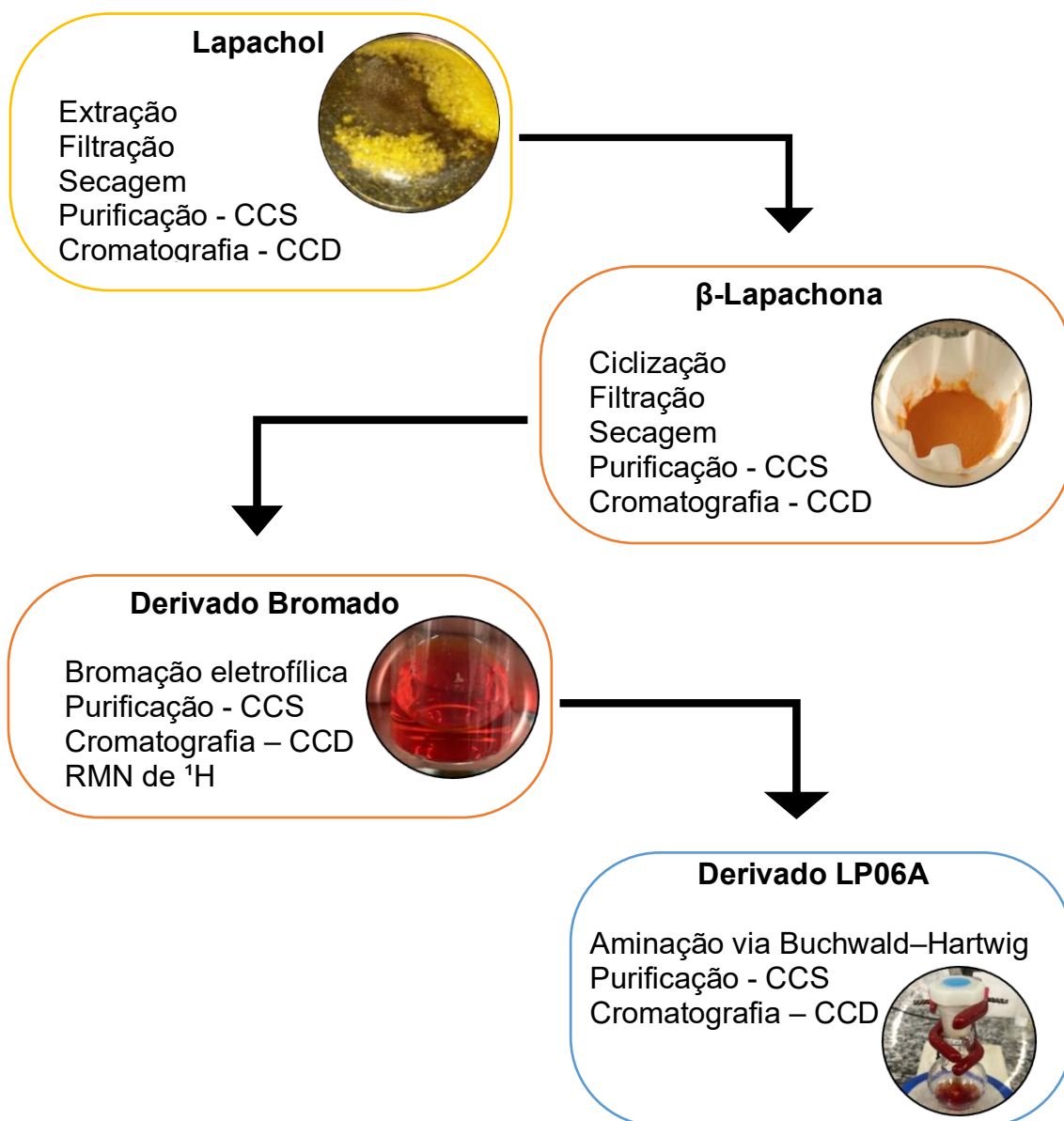
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a síntese e caracterização estrutural do derivado LP06A;
- Investigar por *docking* e dinâmica molecular a estabilidade, orientação espacial e afinidade de ligações do derivado LP06A com a β -CD visando a previsão do complexo de inclusão;
- Identificar e analisar por farmacologia de rede os principais alvos moleculares relacionados ao melanoma potencialmente modulados pelo LP06A;
- Validar computacionalmente as interações do LP06A com alvo estratégico selecionado PARP-1 por meio do *docking*;
- Avaliar o perfil ADMET preditivo do derivado LP06A comparando-a à β -lapachona nativa.

4. METODOLOGIAS

4.1 SÍNTESE DO DERIVADO DE β -LAPACHONA (LP06A) CONTENDO AMINOPIRIMIDINA

Fluxograma 1. Esquema de etapas reacionais para síntese do derivado LP06A.



Fonte: O autor (2025)

4.1.1 Obtenção, extração, purificação de Lapachol

Utilizou-se a metodologia proposta por BARBOSA, (2013). Para a extração, foram pesados 500 g de matéria vegetal (pó de serragem) de *Handroanthus impetiginosus*, obtidos através de doações de madeiras. Posteriormente, foram colocados em uma solução de carbonato de sódio a 2%, permanecendo em repouso por 24 horas. Após esse período, obteve-se uma solução de coloração avermelhada, a qual foi filtrada utilizando um funil e algodão. Em seguida, foi adicionado ácido clorídrico (HCl) 6M, resultando na precipitação do lapachol, que apresentou sua característica coloração amarelada. A matéria foi então filtrada com auxílio de uma bomba de vácuo, deixando o lapachol retido em um filtro de papel, sendo posteriormente seco em repouso por 24 horas.

Na etapa seguinte, a substância foi submetida à purificação por cromatografia em camada de sílica, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção 7:3 como solventes eluentes. Este processo resultou em 30 frações. Após a evaporação dos solventes, foi realizada a recristalização do lapachol, cuja pureza foi analisada por cromatografia de camada delgada (CCD). As frações que apresentaram compatibilidade foram reunidas, resultando em um total de 1,3326 g de lapachol.

4.1.2 Reação para β -lapachona

A segunda etapa deste trabalho, referente à semissíntese, consistiu na obtenção da β -lapachona. Para tal, foi montado um sistema de resfriamento utilizando uma bandeja plástica com gelo, onde foi colocado um béquer de 500 mL contendo aproximadamente 500 mg de lapachol. Em seguida, adicionou-se cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4), permitindo a reação ocorrer por 15 minutos. Durante este período, a mistura foi homogeneizada a cada 5 minutos com o auxílio de um bastão de vidro. Para finalizar a reação, foram adicionados cerca de 150 mL de água fria ao béquer, misturando lentamente para garantir a homogeneização da solução.

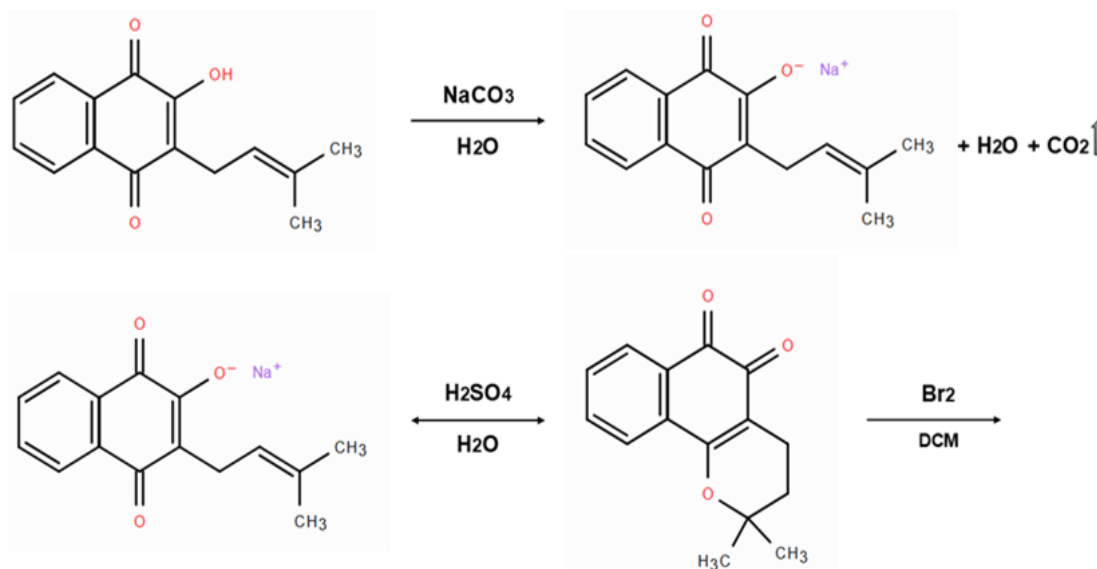
A solução obtida foi filtrada e submetida a um processo de purificação por cromatografia em camada de sílica, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 7:3 como solventes eluentes. Esse método permitiu a separação e obtenção de 416 mg de β -lapachona.

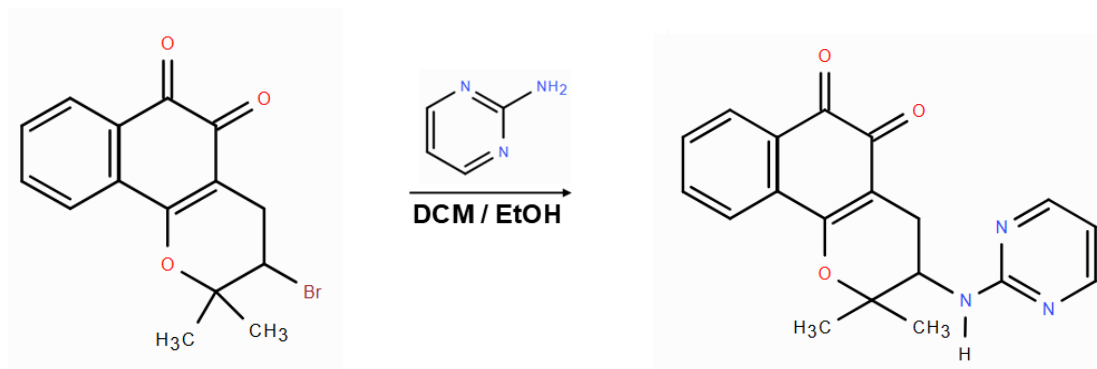
4.1.3 Síntese de derivado LP06A.

Na terceira etapa da síntese, foram utilizados 200 mg de β -lapachona como material de partida, que reagiram com o bromo (Br_2), resultando na formação da bromo- β -lapachona (**Figura 5**), um composto intermediário (confirmado por RMN em trabalhos anteriores: Laboratório de Fitoquímica e semissíntese FITOPHAR, PIB-S/0041/2024 e PIB-S/0268/2024). Utilizou-se a importância de 19,1 mg de 95% de 4-aminopirimidina (eq.) adicionados junto com o composto bromado (16,1 mg, 0,053 mmol) em etanol (1 mL) e etanol:ácido tânico (1:1) e a solução foi deixada em agitação por 24 h em temperatura ambiente. Em seguida, a solução foi lavada com NaCl (solução saturada), extraída com DCM (16 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada, seca em temperatura ambiente e finalmente purificada por cromatografia em uma coluna de sílica gel 60 com acetato:hexano (8:2) como eluente.

O processo químico de mecanismo reacional relatado pode ser observado conforme a figura abaixo.

Figura 5. Mecanismo reacional para obtenção de derivado LP06A.

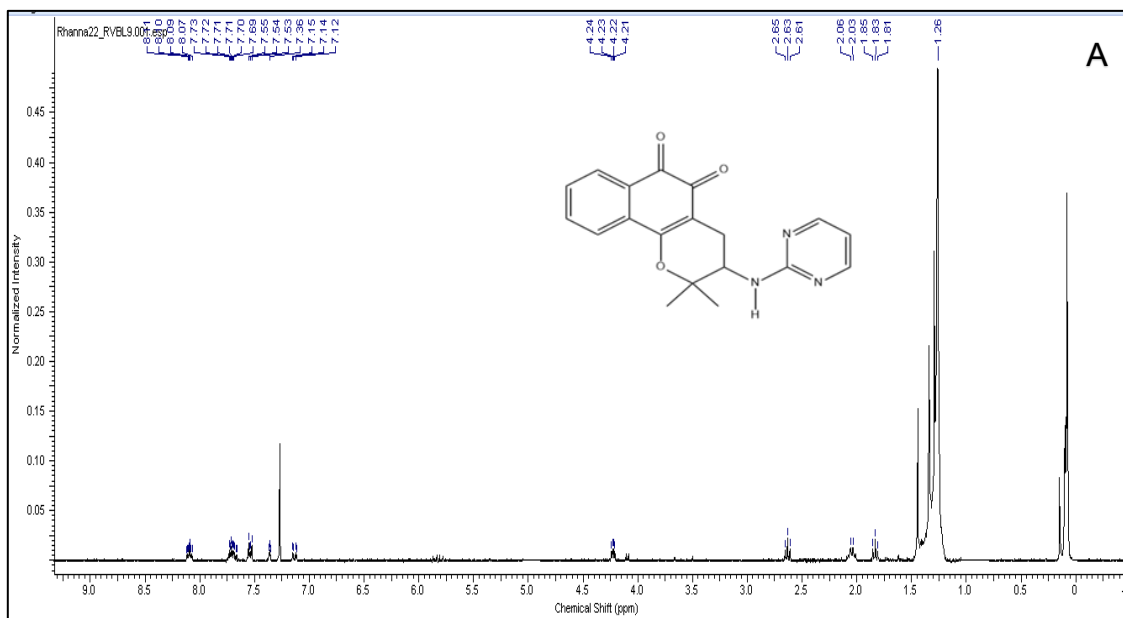


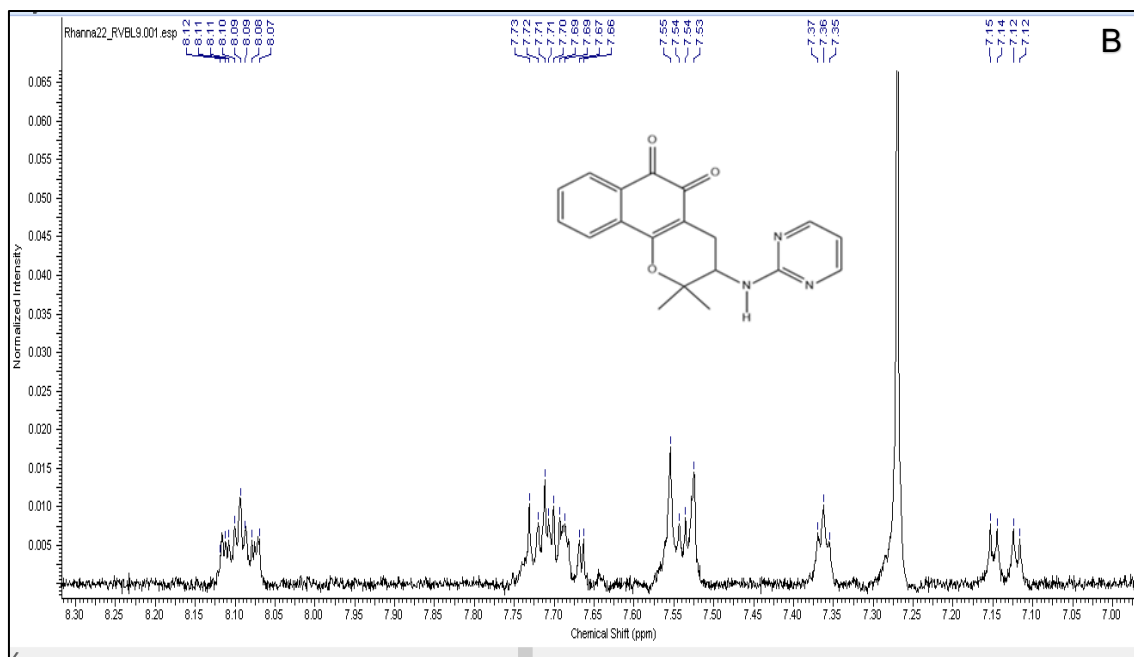


Fonte: O autor (2025)

Para a identificação do composto sintetizado (LP06A), foi realizada a RMN de ^1H , e deu-se conforme as harmônicas dos espectros a seguir, demonstrando tratar-se do derivado. Segue espectro de confirmação do derivado, o mesmo será incorporado a nanopartícula na segunda etapa deste estudo.

Figura 6. (A) Espectro RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do derivado **LP06A**. (B) Ampliação das regiões aromáticas.





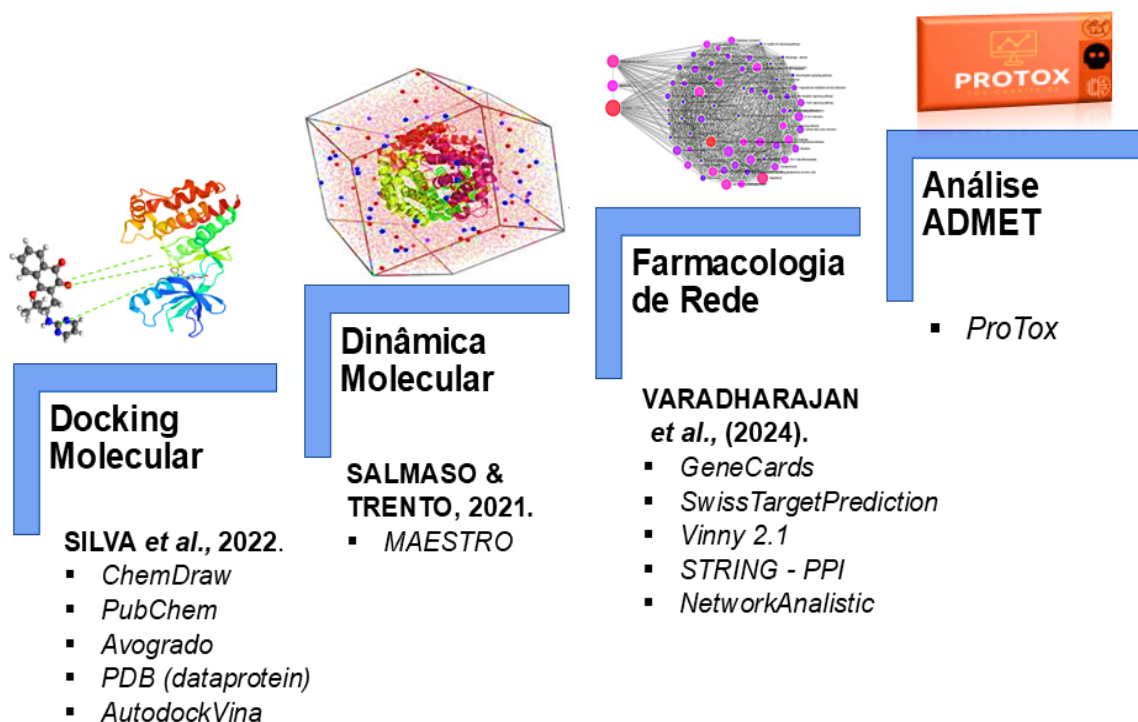
Fonte: O autor (2025)

Para o derivado foi observado um sinal duplo duplete em δ 7,83 ppm ($J=7,7; 1,2$), sinais multipletos em δ 7,71 ppm, 7,55 ppm e 7,44 ppm todos referentes ao anel aromático. Um outro sinal duplo duplete foi observado em δ 7,14 ppm ($J=8,6; 2,4$). Foi observado ainda um sinal simples em δ 3,92 ppm e um sinal simples em δ 2,79 ppm referente ao CH3. Um sinal quarteto foi observado em δ 2,05 ppm e um outro sinal simples em δ 1,26 ppm referente a metila.

4.2 MODELAGEM MOLECULAR E PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

As estruturas moleculares do derivado aminopirimidínico da β -lapachona (LP06A) e da β -CD foram modeladas computacionalmente. A estrutura do LP06A foi otimizada geometricamente utilizando o campo de força OPLS4 no software Maestro Schrödinger Suite 2023, enquanto a β -CD foi obtida do banco de dados PDB (CÓD: 1DMB) e igualmente submetida à minimização de energia. Todos os arquivos foram convertidos para formatos adequados aos programas de simulação subsequentes. As etapas realizadas nesta parte de estudos podem ser observadas abaixo.

Fluxograma 2. Estudo *in silico* de modelagem molecular.



Fonte: O autor (2025)

4.3 DOCKING MOLECULAR

Os estudos de *docking* molecular foram realizados conforme metodologia previamente estabelecida (SILVA *et al.*, 2022), utilizando o AutoDock Vina 1.2.3. A cavidade hidrofóbica da β -CD foi definida como sítio de ligação, com parâmetros de grade específicos para abranger completamente sua estrutura tridimensional. Foram gerados 8 conformeros para o complexo LP06A- β -CD, sendo selecionado o modo de ligação com menor energia livre de ligação (ΔG , kcal/mol) para as etapas subsequentes de dinâmica molecular.

4.4 DINÂMICA MOLECULAR - DM

As simulações de dinâmica molecular foram realizadas utilizando o software MAESTRO Schrödinger Suite 2023 com o campo de força OPLS4. O sistema foi solvatado em uma caixa ortorrômbica com moléculas de água TIP3P,

mantendo uma distância mínima de 10 Å entre o complexo e as bordas da caixa. O protocolo de simulação incluiu:

1. Minimização de energia (5.000 etapas)
2. Equilíbrio em ensemble NVT (100 ps, 300 K)
3. Equilíbrio em ensemble NPT (100 ps, 1 atm)
4. Produção (200 ns, com passo de 2 fs)

Todas as simulações foram realizadas em triplicata para garantir a reprodutibilidade dos resultados.

4.5 FARMACOLOGIA DE REDE

A farmacologia de rede foi conduzida conforme o protocolo estabelecido por VARADHARAJAN *et al.*, (2024), com adaptações específicas para o estudo do potencial antimelanoma do Lapachol e seu derivado LP06.

4.5.1 Identificação de Alvos Moleculares para a β -lapachona

- Utilizou-se a plataforma *SwissTargetPrediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)
- Parâmetros: estrutura 2D da β -lapachona em formato SMILES
- Corte de probabilidade: ≥ 0.7 para alta confiança
- Espécie: *Homo sapiens*
- Para o melanoma: Banco de dados GeneCards (<https://www.genecards.org/>)
- Termos de busca: "cutaneous melanoma", "melanoma pathogenesis", "melanoma therapeutics".

4.5.2 Construção da Rede de Interação Proteína-Proteína (PPI)

- Plataforma: STRING (<https://string-db.org/>)
- Parâmetros:
- Score de confiança mínimo: 0.900 (alta confiança)
- Espécie: *Homo sapiens*
- Identificação de nós centrais (hubs) pelo grau de conectividade

- Análise de betweenness centrality
- Clustering por algoritmo MCODE

4.6 ANÁLISE ADMET PREDITIVA

- Plataforma: pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>)
Parâmetros avaliados:
- Absorção: Permeabilidade em Caco-2, Pgp substrato
- Distribuição: Volume de distribuição, ligação a proteínas plasmáticas
- Metabolismo: CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)
- Excreção: *Clearance* total
- Toxicidade: AMES, hepatotoxicidade, carcinogenicidade.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO DERIVADO LP06A

A rota sintética compreendeu três etapas principais: (1) extração e purificação do lapachol a partir de *Handroanthus impetiginosus* (2) síntese da β -lapachona por ciclização em meio ácido, e (3) obtenção do derivado aminopirimidínico através de reação de bromação seguida de substituição nucleofílica com 4-aminopirimidina.

O rendimento obtido para o lapachol foi de 0,27% (1,33 g a partir de 500 g de matéria vegetal). A etapa de ciclização para obtenção da β -lapachona apresentou rendimento de 83% (416 mg a partir de 500 mg de lapachol). Para o derivado LP06A, a metodologia está sendo otimizada para aumentar o rendimento, que tem se mostrado baixo nas condições atuais.

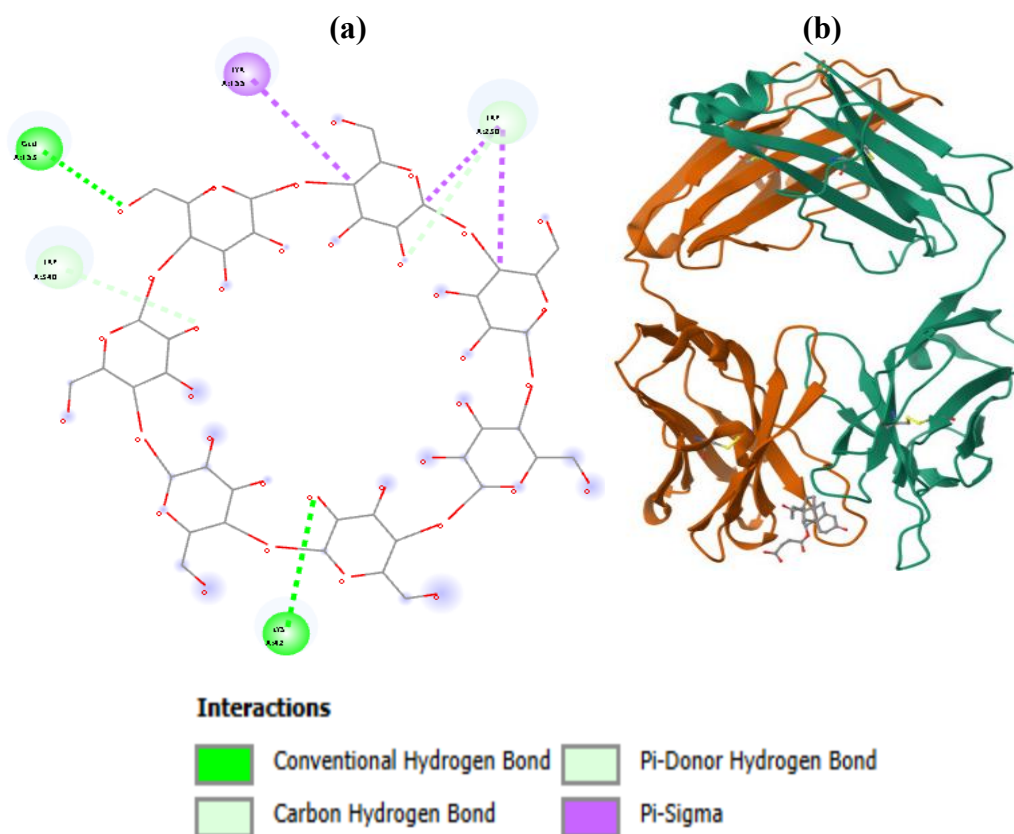
5.2 DOCKING MOLECULAR DO COMPLEXO DE INCLUSÃO LP06A: β -CD

5.2.1 Validação do Protocolo de *Docking* Molecular

Realizou-se um experimento de *redocking* utilizando a estrutura cristalográfica do complexo da Lisozima (PDB: 1DBM) com a β -ciclodextrina, obtida do Protein Data Bank (RCSB PDB). A validação resultou em um valor de RMSD de 0,36 Å, consideravelmente inferior ao limite de referência de 2,0 Å para a enzima obtida do PDB (COD: 6VKK). Esse resultado atesta a precisão do método computacional empregado para reproduzir a conformação experimental do complexo.

A análise das interações moleculares (**Figura 7**) revela que a estabilidade do complexo é mediada por um conjunto diversificado de forças intermoleculares. Foram identificadas ligações de hidrogênio convencionais com resíduos-chave do sítio ativo, atuando como âncoras primárias para o posicionamento da molécula. Adicionalmente, a presença de ligações de hidrogênio do tipo carbono-doador e ligações de hidrogênio π -doador reforça a complementaridade eletrônica entre a ciclodextrina e a proteína.

Figura 7. Redocking de validação – (a) β -CD e (b) Proteína 1DBM.



Fonte: O autor (2025)

5.2.2 Docking Molecular e Análise Conformacional do Complexo

Conforme sumarizado na **Tabela 1**, os resultados obtidos atestam a formação de um complexo estável, com a conformação de maior afinidade (molécula 1) exibindo um valor de energia de ligação de -6,4 kcal/mol.

Tabela 1. Resultados energéticos e conformacionais do *docking* molecular para o complexo derivado de lapachona: β -ciclodextrina.

Moléculas	Afinidade (kcal/mol)	RMSD l.b. (Å)	RMSD u.b. (Å)
1	-6,4	0,000	0,000
2	-6,4	1,951	2,308
3	-6,3	2,451	3,429

4	-6,2	1,755	2,376
5	-6,1	2,815	3,919
6	-5,5	3,199	4,678
7	-5,4	2,808	4,061
8	-5,3	3,922	5,135
9	-5,3	3,823	7,841

Legenda:

RMSD l.b. (Å) :

Desvio quadrático médio do limite inferior (em Ångströms).

RMSD u.b. (Å)

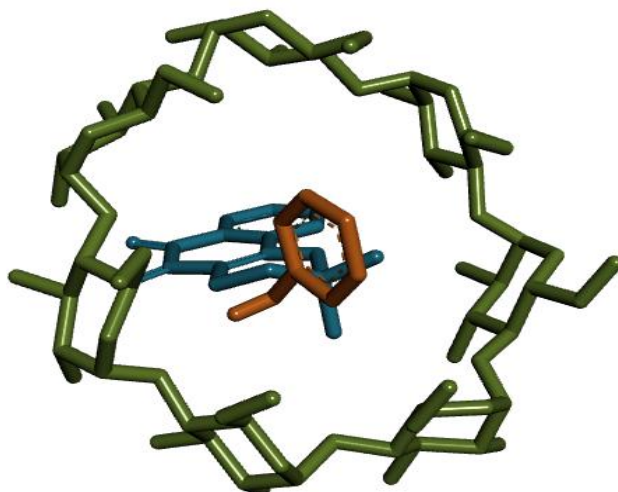
Desvio quadrático médio do limite superior (em Ångströms).

Fonte: O autor (2025)

A análise conformacional identifica a molécula 1 do complexo formado (**Figura 8**) como a orientação de equilíbrio mais favorável. É notável que molécula 2 apresenta a mesma afinidade (-6,4 kcal/mol), porém com um desvio conformacional considerável (RMSD l.b. de 1,951 Å), indicando a existência de uma conformação alternativa igualmente estável, mas estruturalmente distinta.

As moléculas 3, 4 e 5 também exibem energias de ligação significativas (entre -6,3 e -6,1 kcal/mol), sugerindo um conjunto de poses favoráveis para a complexação. A partir da molécula 6, observa-se um decréscimo mais acentuado na afinidade (valores \leq -5,5 kcal/mol), acompanhado por um aumento nos valores de RMSD, o que corrobora a menor estabilidade e maior dissimilaridade estrutural dessas conformações em relação ao modelo de referência (molécula 1).

Figura 8. Diagrama 3D do Complexo de inclusão: β -CD e derivado LP06A.



Fonte: O autor (2025)

5.2.3 Análise de Estabilidade e Dinâmica Molecular do Complexo

Os resultados da simulação de dinâmica molecular, conduzida por 200,4 nanossegundos em condições de temperatura e pressão controladas (300 K, ensemble NPT), revelou uma instabilidade significativa no complexo de inclusão entre o derivado LP06A e a β -ciclodextrina ao longo do tempo.

Tanto a observação direta da trajetória simulada quanto a análise dos dados quantitativos indicaram que a molécula de LP06A não se manteve alojada de forma estável na cavidade da ciclodextrina, apresentando, ao contrário, uma clara tendência de desprendimento e difusão para a fase aquosa.

O resultado contrasta com a energia de ligação relativamente favorável ($\Delta G = -6,4$ kcal/mol) obtida no estudo de *docking* molecular, indicando que, sob condições mais próximas da realidade fisiológica, a estabilidade termodinâmica do complexo é inferior à inicialmente prevista pela modelagem estática. Tal divergência reforça a importância de métodos computacionais dinâmicos para uma avaliação mais realista de complexos supramoleculares, conforme destacado em estudos recentes (KUMAR *et al.*, 2024).

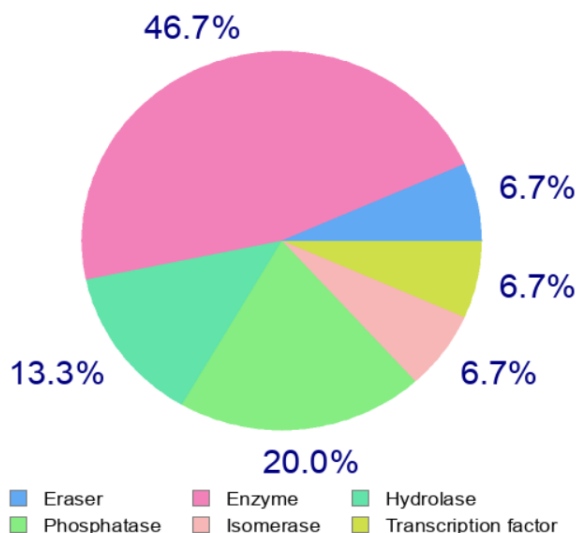
5.3 FARMACOLOGIA DE REDE E AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DO POTENCIAL ANTIMELANOMA.

5.3.1 Identificação de Alvos Moleculares e Construção da Rede de Interação

Para a identificação sistemática de alvos terapêuticos, foram obtidos via banco de dados do site de referência *genecards* aproximadamente 11.189 alvos associados ao melanoma. Deste conjunto, foram selecionados 1.000 genes considerados mais relevantes para investigação posterior, com base em critérios de significância biológica e evidência experimental.

Em relação aos compostos de interesse, a β -lapachona apresentou 77 interações classe-alvo (**Figura 9**) documentadas com diversos sistemas biológicos, incluindo vias metabólicas, cascatas de sinalização celular e sistemas enzimáticos, conforme registrado em literatura especializada e bancos de dados farmacológicos.

Figura 9. Percentual de interação classe-alvo β -lapachona - *SwissTargetPrediction*.



Fonte: O autor (2025)

A β -lapachona e seus derivados apresentam afinidade por sistemas enzimáticos, assim como observado no percentual expresso acima com 46.7%. Este em particularmente pela NQO1, este mecanismo foi validado por SILVERS *et al.*, (2017), que demonstraram que a β -lapachona altera o estado redox e

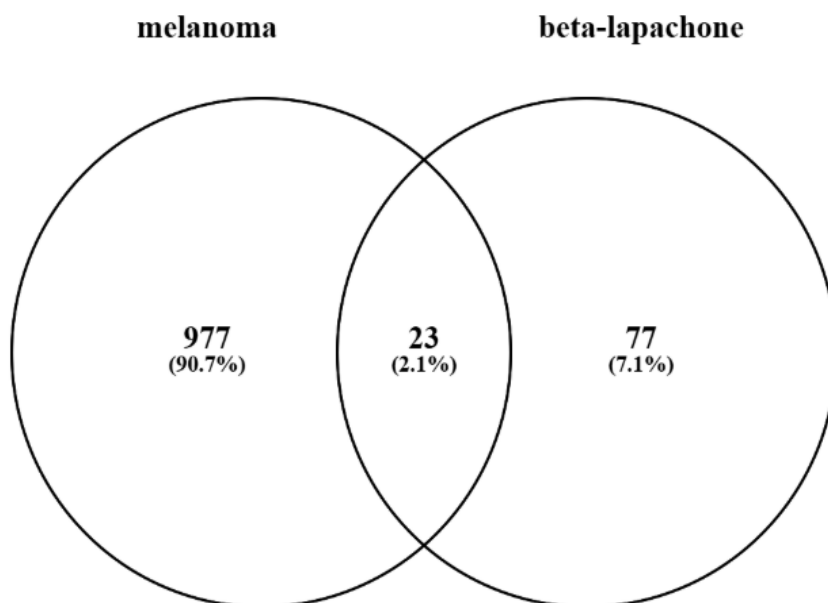
perturba o metabolismo do carbono em células de câncer pancreático NQO1⁺, explicando sua seletividade antitumoral.

A plataforma *Vinny 2.1* realiza cruzamento de dados através de cálculos matemáticos por intercessão e foi utilizada para cruzar dois grandes conjuntos de informações: os 977 genes com maior relevância para o melanoma e os 77 possíveis alvos da β -lapachona, já mapeados. A rede de cruzamento gerada (Figura 10) fez mais do que apenas ratificar o vínculo entre a molécula e a doença, ela permitiu um importante afinamento dessa relação.

Dentre todas as combinações analisadas, observou-se um grupo bem definido de 23 interações com as proteínas: TERT; EGFR; SRC; STAT3; CHEK1; MMP2; AR; PARP1; MCL1; CDK2; PTPN11; IDO1; AURKA; JAK2; JAK1; PRKCA; PTPRC; CXCR3; TOP2A; CTSB; MAPK8; HMOX1; CTSL.

Apesar de possuir 77 alvos potenciais, apenas 23 são compartilhados com genes mais relevantes no melanoma. Isso significa que a β -lapachona não atua em qualquer alvo e possui ação direcionada. Este mecanismo é importante porque evita intercorrências do não direcionamento correto e inespecífico de muitos compostos naturais.

Figura 10. Rede percentual de intercessão - *Vinny 2.1*



Fonte: O autor (2025)

5.3.2 Análise e Identificação de Alvos Estratégicos

Através da farmacologia de rede, foi possível traçar um panorama de atuação integrada do derivado LP06A, indicando sua ligação com alvos presentes em rotas essenciais ao avanço do melanoma. Como demonstrado na Figura 11, as proteínas MMP2, CDK2 e PARP-1 surgiram como pontos nevrálgicos (*hubs*) na rede de conexões proteicas, exibindo forte vinculação e posição de destaque dentro da arquitetura do sistema.

O perfil farmacológico do composto LP06A demonstra uma estratégia terapêutica multi-alvo, caracterizada pela inibição simultânea de enzimas-chave envolvidas em processos celulares distintos, porém sinérgicos, na oncogênese. Sua atividade contra a metaloproteinase de matriz 2 (MMP2) interfere diretamente no potencial invasivo e metastático, comprometendo a degradação da matriz extracelular. Paralelamente, a inibição da quinase 2 dependente de ciclina (CDK2) atua no núcleo da regulação do ciclo celular, induzindo uma parada proliferativa. Por fim, a ação sobre a poli(ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1) prejudica um dos principais sistemas de reparo de danos ao DNA, potencializando a instabilidade genômica e a morte celular. Essa tríplice ação posiciona o LP06A como um modulador de múltiplas vias de sinalização pro-tumorais. Nesse modo, o perfil é sugestivo do potencial antitumoral do composto pode estar relacionado à sua capacidade de atuar simultaneamente em múltiplas vias patogênicas: a MMP2, envolvida na invasão tecidual e no processo metastático; a CDK2, reguladora fundamental do ciclo celular; e a PARP-1, enzima chave nos mecanismos de reparo do DNA.

A abordagem multi-alvo adotada pelo estudo apresenta uma vantagem mecânica fundamental sobre as terapias de alvo único, largamente associadas ao desenvolvimento de resistência polifarmacológica. Em tratamentos convencionais, a pressão seletiva sobre um único ponto molecular frequentemente permite que linhagens tumorais se adaptem por meio de mutações de escape, superexpressão do alvo ou ativação de vias alternativas de sobrevivência. Ao contrapor-se a essa evasão tumoral através da co-inibição de alvos funcionais complementares (invasão, proliferação e reparo de DNA) o LP06A exige uma barreira farmacológica mais complexa. Esta estratégia

Tabela 2. Resultado dos principais genes moduladores a β -lapachona e Melanoma.

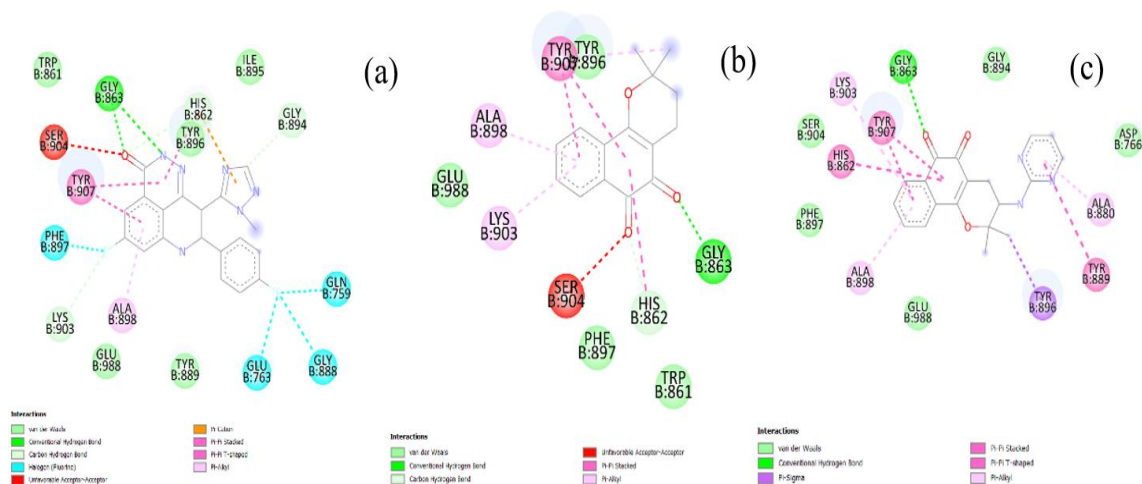
Genes	Relevância Melanoma	Tipo de Evidência
MMP2	ALTA	Predição + Literatura: ZHOU, Y. <i>et al.</i> , 2023.
CDK2	ALTA	Predição + Literatura: SILVA, R. M. <i>et al.</i> , 2024.
PARP-1	ALTA	Predição + Literatura FERGUSON, L. R. <i>et al.</i> , 2024.

Fonte: O autor (2025)

5.3.3 Validação por *Docking* Molecular com Alvo Específico (PARP-1)

Na avaliação da afinidade molecular para validação, das três proteínas identificadas, para tal, foi escolhida a PARP-1. (**Figura 12**), observou-se que o ligante co-cristalizado Talazoparib apresentou energia de ligação de -10,8 kcal/mol, enquanto a β -lapachona e a β -aminopirimidina exibiram valores próximos, de -10,5 kcal/mol e -10,2 kcal/mol, respectivamente. Tais resultados indicam que os compostos avaliados possuem afinidade significativa e comparável pela enzima PARP-1, com valores mais negativos refletindo maior estabilidade do complexo proteína-ligante.

Figura 12. Redocking de afinidade molecular: inibidor, β -lapachona e derivado LP06Acom Proteína PARP-1.



Legenda: (a) Talazoparib (b) β -lapachona e (c) Derivado LP06A

Fonte: O autor (2025)

Um aspecto funcional relevante observado foi a capacidade da β -lapachona e da β -aminopirimidina de estabelecer ligações de hidrogênio com o resíduo GLY 863, interação também verificada no complexo com o Talazoparib e reconhecidamente crítica para a inibição da PARP-1.

O derivado LP06A exibe um perfil de interações distinto, evitando especificamente o contato não favorável com o resíduo SER 904, observado nos complexos do Talazoparib e da β -lapachona. Esta ausência pode indicar uma orientação espacial mais otimizada da molécula no sítio ativo, possivelmente resultando em uma energia de ligação favorável.

Embora as energias de ligação dos derivados tenham sido ligeiramente inferiores à do ligante de referência, a recapitulação de interações-chave com resíduos catalíticos essenciais, associada a valores de afinidade competitivos, posiciona esses compostos como estruturas promissoras para estudos posteriores de desenvolvimento de inibidores de PARP-1.

5.4 ANÁLISE ADMET PREDITIVA DO DERIVADO LP06A E β -LAPACHONA NATIVA

A avaliação das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) é crucial no desenvolvimento de candidatos a fármacos. A análise comparativa entre o derivado LP06A e a β -lapachona nativa revelou perfis farmacocinéticos e toxicológicos distintos (**Tabela 3**).

Tabela 3. Análise Comparativa ADMET entre β -Lapachona e Derivado LP06A

Parâmetro	β -Lapachona	Derivado LP06A	Interpretação
DL50 (mg/kg)	8000	800	LP06A 10x mais tóxico
Classe Toxicológica	6	4	LP06A: moderadamente tóxico
LogP	2,75	2,71	Lipofilicidade similar

BBB	Ativo (0,87)	Ativo (0,68)	Ambos cruzam barreira hematoencefálica
Hepatotoxicidade	Inativo (0,64)	Inativo (0,52)	Baixo risco hepático
Cardiotoxicidade	Inativo (0,66)	Inativo (0,83)	Baixo risco cardíaco
Metabolismo CYP	CYP1A2, 2C19 ativos	CYP2C9 ativo	Perfis metabólicos distintos

Fonte: O autor (2025)

5.4.1 Toxicidade Aguda e Classificação

O derivado LP06A apresentou DL50 prevista de 800 mg/kg, classificando-se na Classe 4 (tóxico), enquanto a β -lapachona nativa mostrou DL50 de 8000 mg/kg (Classe 6 - pouco tóxico). Esta diferença de uma ordem de grandeza na toxicidade aguda pode ser atribuída à introdução do núcleo aminopirimidínico, que potencialmente aumenta a reatividade molecular e a interação com sistemas biológicos (BANERJEE et al., 2024).

5.4.2 Propriedades Físico-Químicas e Farmacocinéticas

Ambos os compostos exibiram logP semelhante (~2,7), indicando lipofilicidade moderada ideal para permeabilidade membranar e absorção oral (CLARK, 2023). O LP06A apresentou maior refratividade molecular (92,27 vs 67,86) e área de superfície polar (81,18 vs 43,37), refletindo o aumento do tamanho molecular pela inserção da aminopirimidina.

5.4.3 Perfil de Toxicidade Orgânica

O derivado LP06A demonstrou melhor perfil de segurança em vários órgãos-alvo: Hepatotoxicidade: LP06A (0,52) vs β -lapachona (0,64) - menor risco; Neurotoxicidade: LP06A (0,53) vs β -lapachona (0,71) - menor risco; Nefrotoxicidade: LP06A (0,64) vs β -lapachona (0,74) - menor risco.

5.4.4 Metabolismo e Interações com Citocromos P450

A análise revelou perfis metabólicos distintos: β -lapachona: substrato de CYP1A2 (0,88) e CYP2C19 (0,97); LP06A: substrato de CYP2C9 (0,52). Esta

diferença sugere que a modificação estrutural alterou as vias metabólicas preferenciais, possivelmente devido à introdução de novos sítios de metabolização no núcleo aminopirimidínico (ZHOU et al., 2024).

5.4.5 Toxicidade em Vias de Resposta ao Estresse

A β -lapachona demonstrou ativação do potencial de membrana mitocondrial (MMP) com alta probabilidade (0,99), consistente com seu mecanismo conhecido de indução de estresse oxidativo mitocondrial (SILVA et al., 2023). Notavelmente, o derivado LP06A não ativou esta via (0,57), sugerindo que a modificação estrutural pode ter atenuado este efeito.

5.4.6 Avaliação de Mutagenicidade e Carcinogenicidade

Ambos compostos foram previstos como não mutagênicos e não carcinogênicos, com probabilidades abaixo do ponto de corte (LP06A: mutagenicidade 0,50; carcinogenicidade 0,54).

5.4.7 Implicações para o Desenvolvimento Farmacêutico

A análise ADMET integrada sugere que o derivado LP06A mantém características farmacocinéticas favoráveis enquanto apresenta um perfil de segurança orgânica melhorado em comparação com a β -lapachona nativa.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram a viabilidade da estratégia integrada adotada para o desenvolvimento do complexo de inclusão LP06A: β -ciclodextrina. A análise computacional por docking permitiu validar a estabilidade termodinâmica do complexo, com energia de ligação de $-6,4$ kcal/mol, e identificar múltiplas conformações favoráveis, indicando versatilidade no arranjo molecular.

Porém, no modelo de dinâmica, esse padrão de estabilidade não se manteve. A análise física do complexo formado evidenciou que o derivado não permaneceu de forma estável no interior da ciclodextrina, o que direcionou o estudo para a investigação mais aprofundada do mecanismo de ação dessa nova molécula por meio da farmacologia de rede.

A abordagem de farmacologia de rede revelou o potencial mecanismo de ação multialvo do derivado LP06A, com ênfase na modulação de proteínas centrais na patogênese do melanoma – MMP2, CDK2 e PARP-1 – distribuídas em vias críticas para a progressão tumoral. A manutenção de afinidade competitiva com a PARP-1, comparável ao inibidor de referência Talazoparib, reforça o potencial farmacológico do composto.

O perfil ADMET do derivado LP06A, embora apresente maior toxicidade aguda que a β -lapachona nativa, mostra melhorias significativas no perfil de segurança orgânica, com redução dos riscos de hepatotoxicidade, neurotoxicidade e nefrotoxicidade. A alteração no perfil metabólico, com seletividade para CYP2C9, sugere menor variabilidade farmacocinética interindividual.

Diante desses achados, embora o complexo LP06A: β -ciclodextrina não tenha demonstrado estabilidade nas simulações de dinâmica molecular, os modelos de determinação de alvos indicam que o derivado LP06A possui relevante potencial antitumoral. Assim, futuras pesquisas devem explorar novas alternativas de formulação ou estratégias de entrega capazes de aprimorar suas propriedades farmacocinéticas, viabilizando sua aplicação terapêutica contra o melanoma.

7. REFERÊNCIAS

AGRAWAL, S.; RATHORE, R. Molecular dynamics simulations unravel the stability and inclusion dynamics of drug-cyclodextrin complexes in aqueous solution. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 101, p. 1-15, 2024.

ALMEIDA, G. S. et al. Epidemiologia do melanoma cutâneo no Brasil: análise de mortalidade entre 1996 e 2024. **Ciências da Saúde**, v. 29, n. 152, 17 nov. 2025.

ANDERSON, K. L. et al. CYP2C9 polymorphism and drug metabolism: clinical implications in oncology. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 91, n. 3, p. 205-218, 2023.

BANERJEE, P. et al. Structural modification and toxicity profiling: insights from naphthoquinone derivatives. **Chemical Research in Toxicology**, v. 37, n. 2, p. 345-359, 2024.

BARBOSA, T. P. **Estudo fitoquímico e atividades biológicas de espécies de Tabebuia**. 2013. 150 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Amazonas – UFAM, 2013.

BENTLE, M. S. et al. New tricks for an old dog: The NQO1-activated prodrug, β -lapachone. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 52, p. 55-62, 2019.

BHANJA, D. et al. Deuterium in drug discovery: progress and opportunities in the design of new chemical entities. **Nature Reviews Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 45-60, 2025.

CLARK, D. E. Lipophilicity and drug disposition: beyond the Rule of Five. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 12, p. 7892-7907, 2023.

CORDOVA, E. et al. The Interplay of UV Radiation and Genetics in Melanoma Pathogenesis. **Current Oncology Reports**, v. 24, p. 1611-1622, 2022.

CORREIO BRAZILIENSE. **Ipês roxos florescem com a chegada da seca e colorem as ruas de Brasília**. Brasília-DF, 2024. Disponível em: <https://www.correiobraziliense.com.br/cidades-df/2024/05/6865522-ipes-roxos-florescem-com-a-chegada-da-seca-e-colorem-as-ruas-de-brasilia.html>. Acesso em: 10/09/2024.

COSTA, C. O. et al. Structural modifications on naphthoquinone scaffold: Recent advances in the design of antitumor agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 20, p. 3928-3952, 2021.

COSTA, F. B.; SALES, C. B. S. Quinonas naturais na quimioterapia antineoplásica: mecanismos redox e aplicações terapêuticas. **Química Nova**, v. 47, n. 2, p. 210-225, 2024.

CRINI, G.; ALEYA, L. Cyclodextrin applications in pharmacy, biology, medicine, and environment. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, n. s.n., p. 167-170, 2022.

DALY, S. et al. Selective targeting of cancer cells using pro-drug approaches. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 12, p. 8121-8145, 2021.

DUMMER, R. et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, p. 51, 2018.

ELY, F. et al. Toxicological and Biopharmaceutical Profiling of Cyclodextrin-Based Excipients: A Comprehensive Update. **Pharmaceutical Research**, v. 41, p. 345-361, 2024.

EPIFANO, Francesco et al. Lapachol and its congeners as anticancer agents: a review. **Phytochemistry reviews**, v. 13, n. 1, p. 37-49, 2014.

FERGUSON, L. R. et al. PARP-1 beyond DNA repair: emerging roles in melanoma pathogenesis and therapy resistance. **Cancer Treatment Reviews**, v. 122, p. 102651, 2024.

FERNÁNDEZ, M. et al. Respiratory toxicity assessment of anticancer drugs: computational and experimental approaches. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 468, p. 116512, 2023.

FERREIRA, C. A. Z. et al. Epidemiological transition of primary cutaneous melanoma in a public hospital in Brazil (1999–2019). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, n. 1, p. 89-92, 2023.

FOO, J. et al. Structural insights into kinase inhibitor selectivity. **Chemical Society Reviews**, v. 51, n. 3, p. 912-931, 2022.

GUNEY, E., et al. (2021). *Network-based in silico drug efficacy screening*. Nat Commun 13, 1795. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29443-w>

GUIDE, L. V. The role of structural modification in drug development. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 60, p. 1-20, 2020.

HODIS, E. et al. Melanoma genome evolution across species. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 6765, 2023.

HÖLTI, N. et al. All-atom molecular dynamics simulations of entire virus capsid reveal the role of ion distribution in structural stability. **Science Advances**, v. 9, n. 2, p. 345, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 24 out. 2025.

KOZAR, I. et al. The non-canonical aspects of Melanocogenesis: A review of the latest insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 9305, 2020.

LO, J. A.; FISHER, D. E. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. **Science**, v. 346, n. 6212, p. 945–949, 2014.

LOPES, G. P. et al. Melanoma cutâneo no Brasil: epidemiologia, diagnóstico precoce e desafios terapêuticos. **Brazilian Journal of Oncology**, v. 20, e20240001, 2024.

LU, C. et al. Structure–Property Relationship and Predictive Profiling of a Selective p38 α Inhibitor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 19, p. 13733–13755, 2023.

MENEZES, J. C. et al. Naphthoquinones as privileged structures in anticancer drug discovery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 18, p. 3156-3175, 2022.

MENG, X. Y. et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Protocols in Protein Science**, v. 89, n. 1, p. 2.9.1-2.9.21, 2020.

MIRANDA, Sued Eustáquio Mendes et al. Enhanced antitumor efficacy of lapacholloaded nanoemulsion in breast cancer tumor model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 133, p. 110936, 2021.

MULLARD, A. Targeted protein degradation and drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 21, n. 3, p. 181-203, 2022.

NASSER, N. et al. Epidemiology of cutaneous melanoma in Blumenau, Santa Catarina state, Brazil from 1980 to 2019. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, n. 5, p. 611-619, 2023.

NICOLETTI, D. N. Ciclodextrinas no desenvolvimento de fármacos: estratégias de formação de complexos de inclusão. 1. ed. Rio de Janeiro: **Interciência**, 2023.

OLIVEIRA, P. F. et al. Naphthoquinones as versatile pharmacophores: from chemical synthesis to biomedical applications. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 78, p. 117-130, 2023.

PEDROSO, L. S. et al. Toxicidade e qualidade de vida em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 2, p. e-098321, 2021.

PETERSON, L. A. et al. Mutagenicity profiling of quinone-based chemotherapeutics. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 885, p. 503-571, 2024.

PINTO, A. V. et al. β -Lapachone: A Natural Naphthoquinone with Multifaceted Pharmacological and Therapeutic Potential. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 37, p. 7629-7657, 2021.

PÖTZSCH, S. et al. Beyond Lipinski's Rule of Five: Modern Approaches to Optimizing Oral Bioavailability. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 204, p. 115-135, 2024.

ROCHA, J. E. et al. Naphthoquinones: A Promising Scaffold for the Development of Anticancer Agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 144, n. 107104, 2024.

SADAQUAT, Hadia; AKHTAR, Muhammad. Comparative effects of β -cyclodextrin, HP- β -cyclodextrin and SBE7- β -cyclodextrin on the solubility and dissolution of docetaxel via inclusion complexation. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 96, n. 3, p. 333-351, 2020.

SALMASO, V.; TRENTO, C. Molecular Dynamics Simulations in Drug Discovery. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 5925, 2021.

SANTOS, M. O. et al. Cancer incidence in Brazil: regional patterns and trends for melanoma in populations with distinct pigmentation profiles. **Cancer Epidemiology**, v. 88, p. 102-115, 2024.

SCANNELL, J. W. et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency, revisited. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, n. 1, p. 1-2, 2020.

SHAIN, A. H.; BASTIAN, B. C. The genetic evolution of melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 1, p. 91-92, 2020.

SHARMA, A. et al. Blood-brain barrier penetration in melanoma therapy: opportunities and challenges. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 167, n. 1, p. 45-62, 2024.

SHEN, H. et al. Strategic metabolic blocking: a modern approach to improve drug half-life. **Drug Metabolism Reviews**, v. 55, n. 2, p. 112-130, 2023.

SHERJE, A. P. et al. Cyclodextrin-based nanosponges: A versatile platform for cancer nanotherapeutics development. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, p. 103105, 2022.

SILVA, Rhanna Victória Amaral da. **Planejamento in silico e síntese de derivados da β -lapachona como candidatos a agentes antimelanoma**. 2022. 115 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus (AM), 2022.

SILVA, M. N. et al. Um panorama atual das naftoquinonas: avanços na superação de desafios farmacocinéticos para aplicação antitumoral. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 75, n. 4, p. 455-470, 2023.

SILVA, M. N. da. **Beta-lapachona e derivados: uma abordagem molecular sobre a seletividade e mecanismo de ação antitumoral**. 2021. 150 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

SILVA, R. M. et al. CDK2 inhibition as a novel therapeutic strategy for BRAF-resistant melanoma. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 23, n. 2, p. 245-258, 2024.

SILVERS, M. A. et al. The NQO1-bioactivatable drug, β -lapachone, alters the redox state of NQO1+ pancreatic cancer cells, causing perturbation in central carbon metabolism. **Journal of Biological Chemistry**, v. 292, p. 11903-11909, 2017.

SOUZA, L. O. et al. Estudo epidemiológico do melanoma maligno da pele por regiões do Brasil: panorama dos últimos 6 anos. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 4, n. 4, 2023.

THOMPSON, R. A. et al. Reactive metabolites: current and emerging risk assessment tools. **Chemical Research in Toxicology**, v. 34, n. 3, p. 678-695, 2021.

THOMPSON, R. A. et al. Therapeutic index optimization in anticancer drug development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 23, n. 3, p. 195-213, 2024.

VARADHARAJAN, V. et al. Binding interaction of Spilanthol and UDA with Malarial targets: Network pharmacology, ADME, Molecular docking, and Molecular dynamics simulation studies. **Indian Journal of Biochemistry & Biophysics**, v. 61, p. 604–619, 2024.

YANG, H. et al. Balancing potency and toxicity in anticancer drug design. **Medicinal Research Reviews**, v. 43, n. 4, p. 1234-1257, 2023.

ZHANG, L. et al. Recent advances in the study of the antitumor activity of naphthoquinones. **Bioorganic Chemistry**, v. 115, p. 105234, 2021.

ZHOU, J. et al. AI-assisted rational drug design: a new paradigm in medicinal chemistry. **ACS Central Science**, v. 9, n. 5, p. 875-889, 2023.

ZHOU, Y. et al. Metabolic fate prediction of modified naphthoquinones: a computational approach. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 52, n. 1, p. 78-89, 2024.

ZHOU, Y. et al. MMP2 as a key promoter of melanoma metastasis: Clinical and therapeutic implications. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 143, n. 5, p. 890-901, 2023.

ANEXOS

DINÂMICA MOLECULAR DO COMPLEXO LP06A:β-CD



Simulation Interactions Diagram Report

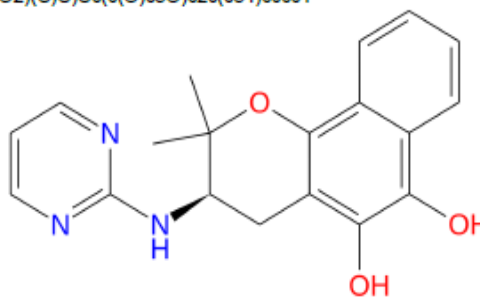
Simulation Details

Jobname: complex_rhana_200
Entry title: - minimized

CPU #	Job Type	Ensemble	Temp. [K]	Sim. Time [ns]	# Atoms	# Waters	Charge
1	mdsim	NPT	300.0	200.398	3964	1255	0

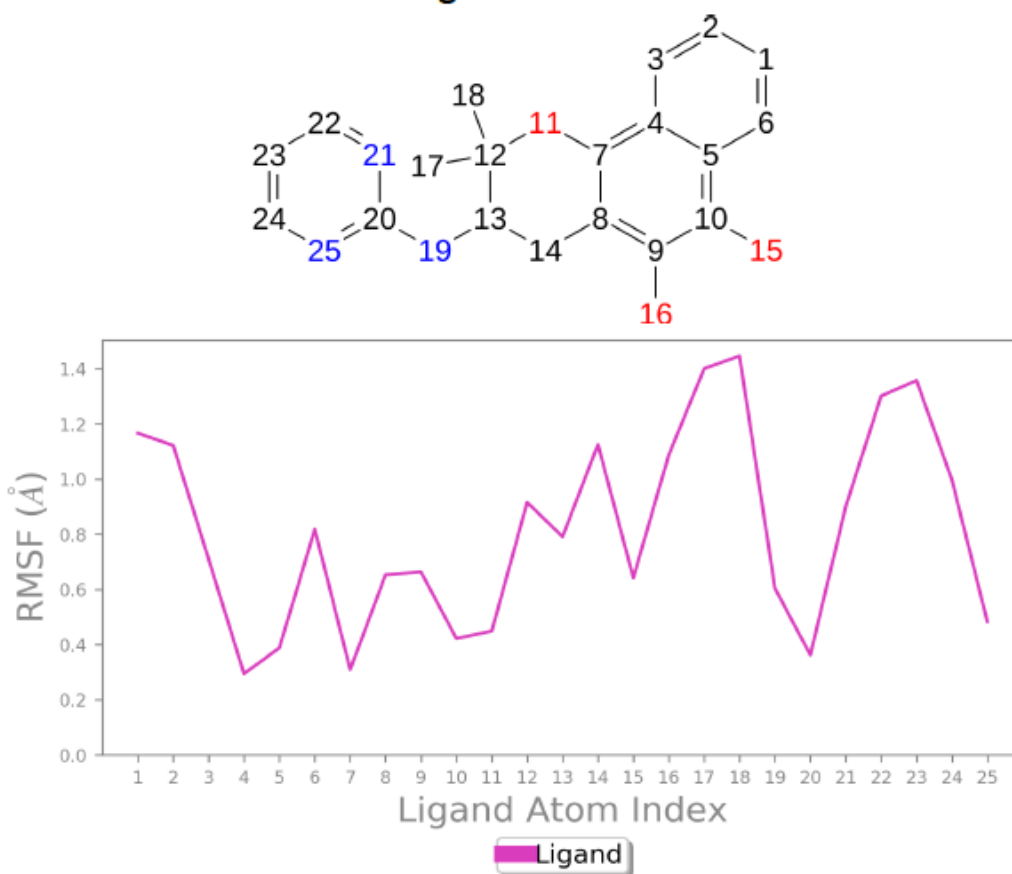
Ligand Information

SMILES	<chem>n1cccnc1N[C@@H](C(O2)(C)C)Cc(c(O)c3O)c2c(c34)cccc4</chem>
PDB Name	'UNK'
Num. of Atoms	44 (total) 25 (heavy)
Atomic Mass	337.382 au
Charge	0
Mol. Formula	C19H19N3O3
Num. of Fragments	1
Num. of Rot. Bonds	4

Counter Ion/Salt Information

Type	Num.	Concentration [mM]	Total Charge
Na	3	43.463	+3
Cl	3	43.463	-3

Ligand RMSF



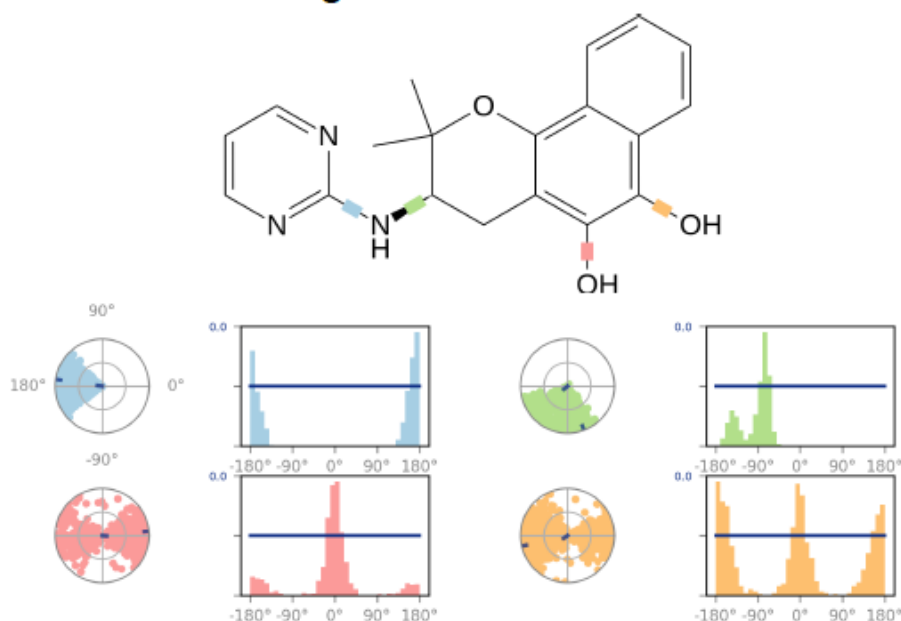
The Ligand Root Mean Square Fluctuation (L-RMSF) is useful for characterizing changes in the ligand atom positions. The RMSF for atom i is:

$$RMSF_i = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T (r_i(t) - r_i(t_{ref}))^2}$$

where T is the trajectory time over which the RMSF is calculated, t_{ref} is the reference time (usually for the first frame, and is regarded as the zero of time); r is the position of atom i in the reference at time t_{ref} and r' is the position of atom i at time t after superposition on the reference frame.

Ligand RMSF shows the ligand's fluctuations broken down by atom, corresponding to the 2D structure in the top panel. The ligand RMSF may give you insights on how ligand fragments interact with the protein and their entropic role in the binding event. In the bottom panel, the 'Ligand' line shows fluctuations where the ligand in each frame is aligned on the ligand in the reference frame, and its fluctuations are measured for the ligand heavy atoms. These RMSF values reflect the internal atom fluctuations of the ligand.

Ligand Torsion Profile

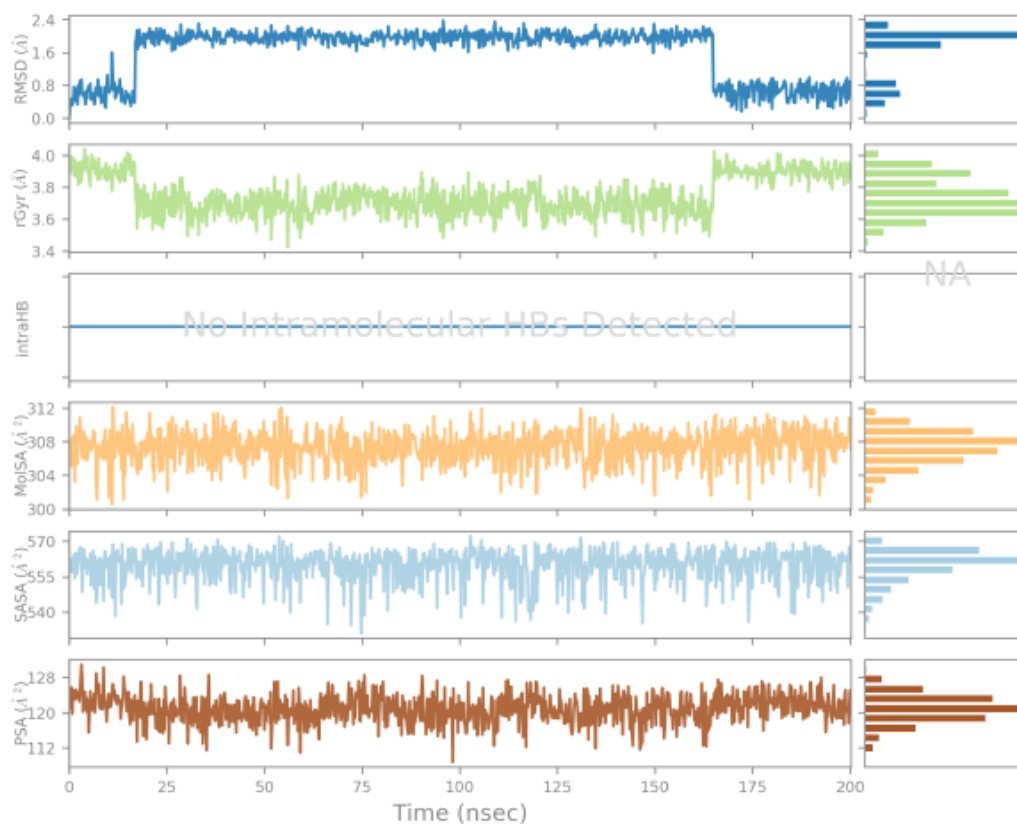


The ligand torsions plot summarizes the conformational evolution of every rotatable bond (RB) in the ligand throughout the simulation trajectory (0.00 through 200.20 nsec). The top panel shows the 2d schematic of a ligand with color-coded rotatable bonds. Each rotatable bond torsion is accompanied by a dial plot and bar plots of the same color.

Dial (or radial) plots describe the conformation of the torsion throughout the course of the simulation. The beginning of the simulation is in the center of the radial plot and the time evolution is plotted radially outwards.

The bar plots summarize the data on the dial plots, by showing the probability density of the torsion. If torsional potential information is available, the plot also shows the potential of the rotatable bond (by summing the potential of the related torsions). The values of the potential are on the left Y-axis of the chart, and are expressed in *kcal/mol*. Looking at the histogram and torsion potential relationships may give insights into the conformational strain the ligand undergoes to maintain a protein-bound conformation.

Ligand Properties



Ligand RMSD: Root mean square deviation of a ligand with respect to the reference conformation (typically the first frame is used as the reference and it is regarded as time $t=0$).

Radius of Gyration (rGyr): Measures the 'extendedness' of a ligand, and is equivalent to its principal moment of inertia.

Intramolecular Hydrogen Bonds (intraHB): Number of internal hydrogen bonds (HB) within a ligand molecule.

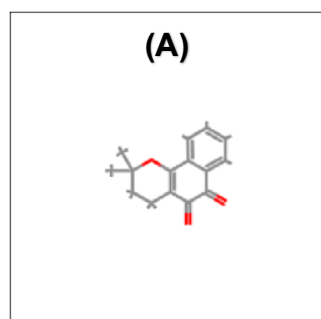
Molecular Surface Area (MoISA): Molecular surface calculation with 1.4 Å probe radius. This value is equivalent to a van der Waals surface area.

Solvent Accessible Surface Area (SASA): Surface area of a molecule accessible by a water molecule.

Polar Surface Area (PSA): Solvent accessible surface area in a molecule contributed only by oxygen and nitrogen atoms.

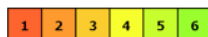
ANÁLISE ADMET: β -LAPACHONA (A) E LP06A (B) ProTox 3.0

Resultados da previsão de toxicidade oral para o composto de entrada



DL50 prevista: 8000 mg/kg

Classe de toxicidade prevista: 6



Similaridade média: 63,02%

Precisão da previsão: 68,07%



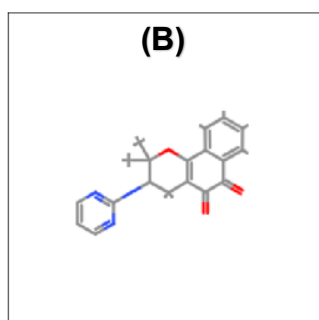
Nome	beta-lapachona
Peso Molecular	242,27
Número de aceptores de ligação de hidrogênio	3
Número de doadores de ligações de hidrogênio	0
Número de átomos	18
Número de títulos	20
Número de ligações rotativas	0
Refratividade molecular	67,86
Área de superfície polar topológica	43,37
coeficiente de partição octanol/água (logP)	2,75

Relatório do Modelo de Toxicidade

Cópia Excel CSV PDF

Classificação	Alvo	Taquigrafia	Previsão	Probabilidade
Toxicidade orgânica	Hepatotoxicidade	dli	Inativo	0,64
Toxicidade orgânica	Neurotoxicidade	neuro	Inativo	0,71
Toxicidade orgânica	Nefrototoxicidade	néfrons	Inativo	0,74
Toxicidade orgânica	Toxicidade respiratória	respi	Ativo	0,70
Toxicidade orgânica	Cardiotoxicidade	cardio	Inativo	0,66
Pontos finais de toxicidade	Carcinogenicidade	câncer	Inativo	0,52
Pontos finais de toxicidade	Imunotoxicidade	imunidade	Inativo	0,97
Pontos finais de toxicidade	Mutagenicidade	mutagênico	Inativo	0,70
Pontos finais de toxicidade	Citotoxicidade	cito	Inativo	0,71
Pontos finais de toxicidade	Barreira BBB	bbb	Ativo	0,87
Pontos finais de toxicidade	Ecotoxicidade	eco	Ativo	0,55
Pontos finais de toxicidade	Toxicidade clínica	clínico	Ativo	0,51
Pontos finais de toxicidade	Toxicidade nutricional	nutrição	Ativo	0,62
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	Receptor de hidrocarbonetos arílicos (AhR)	nr_ahr	Inativo	0,89
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	Receptor de Androgênio (RA)	nr_ar	Inativo	0,92
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	Domínio de ligação do ligante do receptor de andrógeno (AR-LBD)	nr_ar_lbd	Inativo	0,94
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	Aromatase	nr_aromatase	Inativo	0,54
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	Receptor de estrogênio alfa (ER)	nr_er	Inativo	0,56
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	Domínio de ligação do ligante do receptor de estrogênio (ER-LBD)	nr_er_lbd	Inativo	0,90
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	Receptor Gama Ativado por Proliferador de Peroxissom as (PPAR-Gama)	nr_ppar_gama	Inativo	0,97
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	Fator nuclear (derivado de eritroide 2)-like 2/elemento responsivo a antioxidantes (nrf2/ARE)	sr_são	Inativo	0,96
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	Elemento de resposta ao fator de choque térmico (HSE)	sr_hse	Inativo	0,96
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	Potencial de membrana mitocondrial (MMP)	sr_mmp	Ativo	0,99
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	Fosfoproteína (Supressora de Tumor) p53	sr_p53	Inativo	0,92
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	Proteína 5 contendo domínio AAA da família ATPase (ATAD5)	sr_atad5	Inativo	0,87
Eventos Moleculares Iniciadores	Receptor alfa do hormônio tireoidiano (THR α)	mie_thr_alpha	Inativo	0,80
Eventos Moleculares Iniciadores	Receptor beta do hormônio tireoidiano (THR β)	mie_thr_beta	Inativo	0,92
Eventos Moleculares Iniciadores	Transtiretrina (TTR)	mie_tr	Ativo	0,60
Eventos Moleculares Iniciadores	receptor de rianodina (RYR)	mie_ryr	Inativo	0,86
Eventos Moleculares Iniciadores	receptor GABA (GABAR)	mie_gabar	Ativo	0,62
Eventos Moleculares Iniciadores	Receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR)	mie_nmdar	Inativo	0,99
Eventos Moleculares Iniciadores	receptor alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropionato (AMPA)	mie_ampar	Inativo	1,0

Resultados da previsão de toxicidade oral para o composto de entrada



DL50 prevista: 800 mg/kg

Classe de toxicidade prevista: 4



Similaridade média: 48,39%

Precisão da previsão: 54,26%



Nome	Definido pelo usuário
Peso Molecular	335,36
Número de aceptores de ligação de hidrogênio	6
Número de doadores de ligações de hidrogênio	1
Número de átomos	25
Número de títulos	28
Número de ligações rotativas	2
Refratividade molecular	92,27
Área de superfície polar topológica	81,18
coeficiente de partição octanol/água (logP)	2,71

Relatório do Modelo de Toxicidade

Cópia Excel CSV PDF

Classificação	Alvo	Taquigrafia	Previsão	Probabilidade
Toxicidade orgânica	<u>Hepatotoxicidade</u>	dili	Inativo	0,52
Toxicidade orgânica	<u>Neurotoxicidade</u>	neuro	Inativo	0,53
Toxicidade orgânica	<u>Nefrototoxicidade</u>	néfrons	Inativo	0,64
Toxicidade orgânica	<u>Toxicidade respiratória</u>	respi	Ativo	0,79
Toxicidade orgânica	<u>Cardiotoxicidade</u>	cardio	Inativo	0,83
Pontos finais de toxicidade	<u>Carcinogenicidade</u>	câncer	Inativo	0,54
Pontos finais de toxicidade	<u>Imunotoxicidade</u>	imunidade	Inativo	0,88
Pontos finais de toxicidade	<u>Mutagenicidade</u>	mutagênico	Inativo	0,50
Pontos finais de toxicidade	<u>Citotoxicidade</u>	cito	Inativo	0,63
Pontos finais de toxicidade	<u>Barreira BBB</u>	bbb	Ativo	0,88
Pontos finais de toxicidade	<u>Ecotoxicidade</u>	eco	Ativo	0,58
Pontos finais de toxicidade	<u>Toxicidade clínica</u>	clínico	Ativo	0,87
Pontos finais de toxicidade	<u>Toxicidade nutricional</u>	nutrição	Ativo	0,53
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	<u>Receptor de hidrocarbonetos arílicos (AhR)</u>	nr_ahr	Inativo	0,74
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	<u>Receptor de Androgênio (RA)</u>	nr_ar	Inativo	0,93
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	<u>Domínio de ligação do ligante do receptor de androgênio (AR-LBD)</u>	nr_ar_lbd	Inativo	0,93
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	<u>Aromatase</u>	nr_aromatase	Inativo	0,81
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	<u>Receptor de estrogênio alfa (ER)</u>	nr_er	Inativo	0,85
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	<u>Domínio de ligação do ligante do receptor de estrogênio (ER-LBD)</u>	nr_er_lbd	Inativo	0,92
Tox21 - Vias de sinalização do receptor nuclear	<u>Receptor Gama Ativado por Proliferador de Peroxissomas (PPAR-Gama)</u>	nr_ppar_gama	Inativo	0,94
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	<u>Fator nuclear (derivado de eritróide 2)-like 2/elemento responsivo a antioxidantes (nrf2/ARE)</u>	sr_são	Inativo	0,90
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	<u>Elemento de resposta ao fator de choque térmico (HSE)</u>	sr_hse	Inativo	0,90
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	<u>Potencial de membrana mitocondrial (MMP)</u>	sr_mmp	Inativo	0,57
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	<u>Fosfoproteína (Supressora de Tumor) p53</u>	sr_p53	Inativo	0,74
Tox21 - Vias de resposta ao estresse	<u>Proteína 5 contendo domínio AAA da família ATPase (ATAD5)</u>	sr_atad5	Inativo	0,87
Eventos Moleculares Iniciadores	<u>Receptor alfa do hormônio tireoidiano (THRα)</u>	mie_thr_alpha	Inativo	0,89
Eventos Moleculares Iniciadores	<u>Receptor beta do hormônio tireoidiano (THRβ)</u>	mie_thr_beta	Inativo	0,77
Eventos Moleculares Iniciadores	<u>Transtirretina (TTR)</u>	mie_ttr	Inativo	0,63
Eventos Moleculares Iniciadores	<u>receptor de rianodina (RYR)</u>	mie_ryr	Inativo	0,87
Eventos Moleculares Iniciadores	<u>receptor GABA (GABAR)</u>	mie_gabar	Inativo	0,69
Eventos Moleculares Iniciadores	<u>Receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR)</u>	mie_nmdar	Inativo	0,94
Eventos Moleculares Iniciadores	<u>receptor alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA)</u>	mie_ampar	Inativo	0,99

