

ESTUDO QUÍMICO- QUÂNTICO DA COMPLEXAÇÃO DO BENZNIDAZOL COM A-, B- E Γ-CICLODEXTRINAS

**QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF BENZNIDAZOLE COMPLEXATION WITH
A-, B- AND Γ-CYCLODEXTRINS**

Ciências Exatas e da Terra, Ciências da Saúde • 21/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789973715](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789973715)

Ana Maria Silva Costa¹
David Willames do Rego Coimbra²
Francisco Ivan da Silva³
Emilly Karoliny Fontinele de Sampaio⁴
Elvis Presley Teixeira Silva⁵
Felipe João Olivera Rosal⁶
Gilbert Graciano Silva⁷
Jaelson Freire Vilarinho⁸
Júlio Fernando Sousa de Carvalho⁹
Francielton Santos Galvão¹⁰
Ana Larisse Nunes dos Santos¹¹
Kacia Vanecia Meneses Pacheco¹²
Jacó Moreira de Aguiar¹³
Patrik Anderson Menezes Rios¹⁴
Ednamara Rocha Moura Coimbra¹⁵

RESUMO

O benznidazol (BNZ) é um dos principais fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas, porém apresenta baixa solubilidade aquosa e reduzida velocidade de dissolução. Este estudo investiga, por métodos de Química Computacional, a complexação do BNZ com α -, β - e γ -ciclodextrinas, relacionando estrutura, estabilidade termodinâmica, interações eletrônicas e propriedades espectroscópicas. Foram avaliados diferentes níveis de teoria e duas orientações de inclusão (P1 e P2), em fase gasosa e em meio aquoso representado pelo modelo PCM. O modelo ONIOM B3LYP/6-31G*:B3LYP/3-21G* foi selecionado como referência para a análise dos complexos. A configuração γ -CD/P1 apresentou a maior estabilidade relativa no conjunto investigado, com acomodação mais profunda da região aromática do BNZ. A análise NBO evidenciou interações doador-aceptor e ligações de hidrogênio, enquanto os cálculos de infravermelho, RMN e UV-Vis demonstraram alterações no microambiente eletrônico do fármaco após a inclusão. Os resultados sustentam uma relação entre o tamanho e a arquitetura da cavidade, a orientação do hóspede e a estabilização do complexo. A abordagem computacional fornece, portanto, uma interpretação molecular para o comportamento BNZ-CD, mas não permite inferir diretamente aumento de solubilidade, biodisponibilidade ou segurança, que dependem de validação experimental.

Palavras-chave: benznidazol; ciclodextrinas; complexo de inclusão; ONIOM; solubilidade.

ABSTRACT

Benznidazole (BNZ) is one of the main drugs used for the treatment of Chagas disease, but its aqueous solubility and dissolution rate remain limiting pharmaceutical properties. This study investigates

BNZ complexation with α -, β -, and γ -cyclodextrins using quantum-chemical methods, relating structure, thermodynamic stability, electronic interactions, and spectroscopic properties. Different theoretical levels and two inclusion orientations (P1 and P2) were evaluated in the gas phase and in an aqueous medium represented by the PCM model. The ONIOM B3LYP/6-31G*: B3LYP/3-21G* treatment was selected as the reference model for the complexes. The γ -CD/P1 arrangement showed the most favorable relative stability within the investigated set and allowed deeper accommodation of the aromatic region of BNZ. NBO analysis revealed donor–acceptor and hydrogen-bonding interactions, while infrared, NMR, and UV–Vis calculations indicated changes in the electronic microenvironment of the drug upon inclusion. The results support a relationship among cavity architecture, guest orientation and complex stabilization. The computational approach provides molecular insight into BNZ–CD recognition, but does not directly establish increased solubility, bioavailability or safety, which require experimental validation.

Keywords: benznidazole; cyclodextrins; inclusion complex; ONIOM; solubility.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, permanece como importante problema de saúde pública, e o benznidazol (BNZ) continua entre os principais fármacos utilizados em seu tratamento (World Health Organization, 2026). Apesar da relevância terapêutica, o BNZ apresenta baixa solubilidade aquosa e limitações de dissolução que justificam a investigação de estratégias de formulação (Ndayishimiye et al., 2021).

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos com superfície externa hidrofílica e cavidade interna relativamente hidrofóbica, capazes de formar complexos hospedeiro–convidado sem modificação covalente do fármaco. A α -, β - e γ -CD contêm, respectivamente, seis, sete e oito unidades de glicopirranose, resultando em cavidades com dimensões e ambientes de interação distintos (Sarabia-Vallejo et al., 2023; Kali; Haddadzadegan; Bernkop-Schnürch, 2024; Singh; Mahar, 2024).

Para o BNZ, evidências experimentais mostram que a γ -CD pode melhorar a dissolução, enquanto o efeito sobre a permeabilidade depende da concentração e do modelo utilizado (Ndayishimiye et al., 2021; 2022). Estudos com derivados de CD também demonstram que a formação do complexo depende da estrutura do hospedeiro e das interações intermoleculares envolvidas (Priotti et al., 2015; De Melo et al., 2016).

Nesse contexto, permanece relevante esclarecer, em escala molecular, como as diferenças entre α -, β - e γ -CD influenciam a acomodação do BNZ, a estabilidade termodinâmica e as propriedades espectroscópicas. Estudos quânticos recentes mostram que DFT, métodos semiempíricos e abordagens híbridas podem complementar a caracterização experimental de complexos de ciclodextrinas, incluindo energias, espectros e interações eletrônicas (Mazurek; Szeleszczuk, 2022; Bakó; Jicsinszky; Pothoczki, 2024, 2025).

Assim, este trabalho tem como objetivo investigar as propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas do BNZ livre e de seus complexos com α -, β - e γ -CD, comparando as orientações de inclusão e os efeitos do meio. Especificamente, busca-se identificar a

configuração mais favorável, caracterizar as interações por NBO e avaliar as alterações previstas por infravermelho, RMN e UV-Vis. A questão central consiste em determinar como a arquitetura das diferentes cavidades condiciona a estabilização molecular do BNZ e contribui para compreender, sem extrapolação experimental, o efeito da complexação sobre propriedades relacionadas à solubilidade.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Benznidazol e Limitações Biofarmacêuticas

O benznidazol (BNZ), também denominado N-benzyl-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl) acetamide, constitui um dos principais fármacos empregados no tratamento da doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Apesar de sua relevância terapêutica, o fármaco apresenta limitações relacionadas às suas propriedades físico-químicas e farmacêuticas, especialmente sua reduzida solubilidade em meio aquoso, característica que pode comprometer sua dissolução e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade oral. A literatura experimental confirma que a baixa solubilidade aquosa e a baixa velocidade de dissolução constituem limitações importantes para o desempenho farmacêutico do BNZ (Ndayishimiye et al., 2021).

Nesse contexto, a complexação molecular surge como uma estratégia de interesse para modificar as propriedades físico-químicas do fármaco sem necessariamente alterar sua estrutura química. Estudos mais recentes demonstram que a complexação do BNZ com γ -ciclodextrina pode aumentar significativamente sua dissolução, embora os resultados dependam das condições de

preparação e da proporção entre fármaco e ciclodextrina (Ndayishimiye et al., 2021).

Entretanto, a relação entre complexação, solubilidade e desempenho farmacêutico não é necessariamente linear. Ndayishimiye et al. (2022) demonstraram que sistemas contendo γ -CD podem aumentar a solubilidade aquosa do BNZ, mas alterações na concentração de ciclodextrina também podem modificar sua permeabilidade. Esse resultado é particularmente importante para a interpretação molecular da complexação, pois demonstra que o aumento da solubilidade não deve ser considerado isoladamente como sinônimo de aumento da biodisponibilidade.

Assim, compreender os fatores moleculares responsáveis pela estabilização do BNZ no interior das diferentes cavidades de ciclodextrinas torna-se relevante para estabelecer uma relação entre estrutura molecular, energia de complexação, propriedades termodinâmicas e comportamento farmacêutico.

2.2. Ciclodextrinas e Complexos de Inclusão

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos constituídos por unidades de D-glicopirranose conectadas por ligações α -(1 $\rightarrow$ 4) - glicosídicas. Entre as ciclodextrinas naturais mais estudadas destacam-se a α -CD, constituída por seis unidades de glicopirranose, a β -CD, formada por sete unidades, e a γ -CD, composta por oito unidades. Essa diferença no número de unidades de glicose resulta em cavidades com dimensões distintas e, conseqüentemente, em diferentes possibilidades de acomodação molecular. A pesquisa utilizada para este artigo apresenta essa diferenciação estrutural

entre α -, β - e γ -CD como elemento fundamental para a formação dos complexos estudados.

A arquitetura molecular das ciclodextrinas apresenta uma característica particularmente importante para aplicações farmacêuticas: uma superfície externa predominantemente hidrofílica associada a uma cavidade interna de caráter mais hidrofóbico. Essa organização permite que moléculas hóspedes parcialmente ou predominantemente apolares sejam acomodadas no interior da cavidade, enquanto os grupos hidroxila externos favorecem a interação do complexo com o meio aquoso. A literatura recente descreve essa característica estrutural como a base para a formação dos complexos hospedeiro–convidado e para o emprego das CDs como sistemas de solubilização e transporte de fármacos (Sarabia-Vallejo et al., 2023).

A formação de um complexo de inclusão não corresponde, portanto, simplesmente ao “aprisionamento” físico do fármaco na cavidade da ciclodextrina. Trata-se de um processo supramolecular determinado pela compatibilidade geométrica entre hospedeiro e convidado e por um conjunto de interações intermoleculares. Entre os fatores envolvidos encontram-se interações eletrostáticas, dipolo–dipolo, ligações de hidrogênio, forças de dispersão, interações de van der Waals, efeitos hidrofóbicos e alterações associadas à remoção ou reorganização de moléculas de água presentes na cavidade.

A literatura farmacêutica demonstra que esses sistemas podem modificar propriedades importantes dos fármacos, incluindo solubilidade, velocidade de dissolução, estabilidade e biodisponibilidade. Entretanto, a magnitude dessas alterações depende da estrutura do hospedeiro, das características do

convidado, da estequiometria e das condições do meio (Sarabia-Vallejo et al., 2023).

No caso específico do BNZ, a escolha entre α -, β - e γ -CD não é apenas uma questão de disponibilidade de ciclodextrinas. A diferença no tamanho das cavidades pode alterar a orientação do fármaco, a profundidade de sua inserção e a natureza das interações estabelecidas. Dessa forma, a comparação entre os três hospedeiros constitui uma estratégia importante para compreender molecularmente o comportamento do sistema.

2.3. Interações Hospedeiro–convidado e Aspectos Termodinâmicos

A estabilidade de um complexo de inclusão resulta do balanço entre diferentes contribuições energéticas. A literatura compilada destaca que interações eletrostáticas, transferência de carga, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, liberação de tensão conformacional e substituição de moléculas de água no interior da cavidade podem participar do processo de complexação. Entre esses fatores, as interações de dispersão, as ligações de hidrogênio e a reorganização da água apresentam papel importante na determinação das propriedades termodinâmicas do sistema.

Do ponto de vista termodinâmico, a formação do complexo pode ser analisada por grandezas como variação de energia (ΔE), entalpia (ΔH) e energia livre de Gibbs (ΔG). A energia livre de Gibbs é particularmente relevante porque permite avaliar a favorabilidade termodinâmica do processo sob determinadas condições. Entretanto, uma energia de complexação favorável não deve ser

interpretada isoladamente como demonstração de maior eficácia farmacêutica.

Essa distinção é importante porque o processo de complexação ocorre em um sistema molecular altamente dependente do meio. A água, por exemplo, pode participar direta ou indiretamente da formação do complexo, influenciando tanto as interações hospedeiro–convidado quanto a reorganização estrutural da cavidade. A revisão de Mazurek e Szeleszczuk (2022) destaca justamente o tratamento do solvente como uma das principais dificuldades dos cálculos quânticos de complexos de ciclodextrinas. Modelos implícitos, como PCM e SMD, são amplamente utilizados, mas não representam integralmente fenômenos associados à participação explícita da água.

Consequentemente, a análise termodinâmica computacional deve ser associada à investigação estrutural e eletrônica. A identificação da orientação mais estável do BNZ, das regiões de maior densidade eletrônica e das interações responsáveis pela estabilização permite estabelecer uma interpretação molecular mais consistente dos valores calculados.

2.4. Química Computacional Aplicada aos Complexos de Ciclodextrinas

A química computacional constitui uma ferramenta relevante para investigar sistemas moleculares cuja caracterização experimental pode apresentar limitações. No caso dos complexos de inclusão, a natureza relativamente fraca e dinâmica das interações hospedeiro–convidado pode dificultar a determinação detalhada da estrutura molecular e da contribuição individual das diferentes interações.

A evolução dos métodos computacionais permitiu ampliar essa abordagem. Os primeiros estudos teóricos de ciclodextrinas utilizaram métodos de mecânica molecular, enquanto trabalhos posteriores passaram a empregar métodos semiempíricos e, progressivamente, métodos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT).

A revisão de Mazurek e Szeleszczuk (2022) mostra que os estudos quânticos de complexos de ciclodextrinas cresceram de forma expressiva e que atualmente são empregados para investigar não apenas conformações, mas também propriedades termodinâmicas e espectroscópicas, incluindo espectros de infravermelho, RMN e UV-Vis, além de análises HOMO–LUMO e NBO.

Essa abordagem é particularmente pertinente ao sistema BNZ–CD, uma vez que a simples determinação de uma geometria otimizada não é suficiente para explicar por que uma determinada ciclodextrina apresenta maior estabilização. É necessário considerar simultaneamente a geometria, a distribuição eletrônica, as interações intermoleculares e os efeitos termodinâmicos.

2.5. Métodos Quânticos: DFT, Métodos Semiempíricos e Funções de Base

A descrição quântica de sistemas moleculares baseia-se, em última instância, na equação de Schrödinger. Entretanto, para sistemas multieletrônicos, sua solução exata é inviável, sendo necessárias aproximações matemáticas. O artigo apresenta essa sequência conceitual a partir da equação de Schrödinger, da aproximação de Born–Oppenheimer e da aproximação de Hartree-Fock, que

permitem estabelecer a base para os métodos empregados na química quântica.

Na aproximação de Born-Oppenheimer, considera-se separadamente o movimento nuclear e eletrônico, aproveitando a diferença entre as escalas de movimento dos núcleos e dos elétrons. Posteriormente, a aproximação de Hartree-Fock descreve os elétrons em um campo médio, permitindo a obtenção de orbitais moleculares por meio de um procedimento de campo autoconsistente. A formulação combinada de Hartree-Fock com a aproximação LCAO conduz às equações de Roothaan-Hall, que possibilitam a representação dos orbitais moleculares mediante combinações de funções de base.

Apesar de sua importância histórica e conceitual, métodos de Hartree-Fock podem apresentar limitações para a descrição de sistemas nos quais correlação eletrônica e interações de dispersão exercem papel relevante. Nesse contexto, métodos DFT passaram a ocupar posição de destaque por oferecerem uma relação favorável entre custo computacional e descrição das propriedades eletrônicas. O trabalho apresenta o B3LYP como um dos funcionais utilizados no estudo, enquanto a literatura contemporânea aponta a necessidade de avaliar cuidadosamente o funcional, o conjunto de base, a correção de dispersão e o tratamento do solvente para sistemas hospedeiro-convidado (Mazurek; Szeleszczuk, 2022).

Os métodos semiempíricos, por sua vez, introduzem parametrizações e aproximações adicionais para reduzir o custo computacional. Essa característica é particularmente importante para sistemas grandes, como complexos envolvendo ciclodextrinas, nos quais a aplicação de métodos quânticos de maior custo a toda a

estrutura pode ser computacionalmente onerosa. A pesquisa empregou métodos como PM3 e PM6 justamente dentro dessa perspectiva de comparação e redução do custo computacional.

Outro componente fundamental é o conjunto de funções de base. As funções de base constituem o conjunto matemático utilizado para representar os orbitais atômicos e moleculares, podendo apresentar diferentes níveis de flexibilidade, polarização e funções difusas. A escolha desse conjunto influencia diretamente o custo computacional e a qualidade da descrição das propriedades moleculares. A pesquisa apresenta, nesse contexto, conjuntos como 3-21G e 6-31G*, utilizados em diferentes níveis de cálculo.

Portanto, a escolha de um modelo computacional para complexos BNZ-CD deve ser entendida como um compromisso entre precisão, custo computacional e capacidade de descrever adequadamente as interações relevantes para o sistema. Essa questão é particularmente importante em sistemas de grande dimensão molecular, nos quais a aplicação de um único método de alta precisão pode se tornar inviável.

2.6. Metodologia ONIOM e Integração de Diferentes Níveis de Teoria

Uma alternativa para sistemas moleculares de grande dimensão é a utilização de métodos híbridos capazes de aplicar diferentes níveis de teoria a diferentes regiões da molécula. Entre essas abordagens encontra-se a metodologia ONIOM (*Our Own N-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics*), desenvolvida por Morokuma e colaboradores. A metodologia ONIOM permite dividir o

sistema molecular em diferentes camadas, que podem ser tratadas por métodos computacionais distintos.

Dessa forma, a região considerada mais importante para a propriedade investigada pode receber um tratamento de maior nível teórico, enquanto as regiões de menor interesse pode ser descritas por métodos menos dispendiosos. A análise descreve essa estratégia como uma alternativa para o tratamento dos complexos de inclusão, especialmente diante do elevado custo de aplicar B3LYP/6-31G* a todo o sistema.

No presente contexto, essa estratégia apresenta uma vantagem conceitual importante: permite concentrar maior esforço computacional na região do BNZ e nas interações consideradas mais relevantes, enquanto a ciclodextrina pode ser tratada em um nível de teoria de menor custo. A pesquisa empregou combinações envolvendo B3LYP/6-31G* como nível superior e tratamentos de menor custo, como PM3, PM6 ou B3LYP/3-21G*, para a região correspondente à ciclodextrina.

A aplicação do ONIOM, portanto, não representa apenas uma estratégia para reduzir o tempo de cálculo. Ela está relacionada à necessidade de compatibilizar o tamanho do sistema com um nível de descrição quântica capaz de representar as propriedades de interesse. Essa característica é particularmente relevante para complexos envolvendo γ -CD, cuja estrutura apresenta maior número de unidades de glicopirranose em comparação com α -CD e β -CD.

2.7. Propriedades Espectroscópicas, Eletrônicas e Farmacocinéticas Como Ferramentas de Caracterização

A caracterização computacional dos complexos BNZ-CD não deve se restringir à determinação da geometria e da energia de estabilização. Propriedades espectroscópicas e eletrônicas podem fornecer informações complementares sobre a formação do complexo e sobre as modificações provocadas pela interação entre hóspede e hospedeiro.

Entre essas propriedades, a espectroscopia no infravermelho apresenta potencial para identificar alterações nos modos vibracionais associados a grupos funcionais do BNZ e da ciclodextrina. A RMN, por sua vez, é particularmente útil na investigação de mudanças no microambiente químico dos núcleos presentes no fármaco e no hospedeiro. O trabalho destaca que mudanças nos deslocamentos químicos podem fornecer evidências da formação do complexo de inclusão, uma vez que a associação altera o ambiente molecular dos átomos localizados na região de interação.

A literatura de química quântica aplicada às ciclodextrinas confirma que cálculos de RMN, infravermelho, UV-vis, orbitais de fronteira e análises NBO podem complementar a caracterização estrutural. Mazurek e Szeleszczuk (2022) ressaltam que essas propriedades estão entre as aplicações mais relevantes dos cálculos quânticos em complexos hospedeiro–convidado.

A análise NBO (Natural Bond Orbital) é particularmente interessante porque permite investigar interações eletrônicas entre orbitais do hospedeiro e do convidado, contribuindo para identificar possíveis interações doador–aceptor. Dessa forma, a análise eletrônica pode complementar a interpretação energética, permitindo compreender

por que determinada orientação ou determinado complexo apresenta maior estabilização.

Finalmente, a utilização de ferramentas *in silico* relacionadas a ADME: absorção, distribuição, metabolismo e excreção permitem ampliar a análise para propriedades relacionadas ao comportamento farmacocinético. O trabalho utilizou o PreADMET para estimar propriedades relacionadas ao destino do composto no organismo.

Essa integração entre propriedades estruturais, termodinâmicas, espectroscópicas, eletrônicas e farmacocinéticas constitui uma característica central da abordagem adotada neste estudo. Em vez de considerar a complexação apenas como um processo de aumento da solubilidade, busca-se compreender o fenômeno a partir de múltiplos descritores moleculares.

2.8. Síntese Crítica do Referencial Teórico e Relação com o Problema de Pesquisa

Apesar desses avanços, permanece relevante compreender de maneira comparativa como as diferenças estruturais entre α -, β - e γ -CD influenciam a acomodação do BNZ e a estabilidade dos respectivos complexos. Essa questão é especialmente importante porque o tamanho da cavidade, a orientação do hóspede, o tratamento do solvente e a natureza das interações não covalentes podem modificar significativamente os resultados computacionais. A própria literatura de química quântica para ciclodextrinas aponta o tratamento do solvente, a dispersão e a escolha do nível de teoria como desafios importantes para a obtenção de resultados confiáveis.

Dessa forma, a fundamentação teórica sustenta a adoção de uma estratégia computacional integrada, capaz de combinar otimização estrutural, diferentes níveis de teoria, análise termodinâmica e investigação espectroscópica e eletrônica. Essa abordagem fornece a base conceitual para a comparação entre os complexos BNZ: α -CD, BNZ: β -CD e BNZ: γ -CD e para a discussão posterior de suas diferenças de estabilidade e propriedades moleculares.

3. METODOLOGIA

O estudo é teórico-computacional e comparativo. Foram analisados BNZ isolado e complexos BNZ: α -CD, BNZ: β -CD e BNZ: γ -CD. As estruturas das ciclodextrinas foram preparadas a partir de estruturas depositadas no Protein Data Bank, ajustadas no UCSF Chimera e otimizadas no Gaussian 09/GaussView 5.0.8. O BNZ foi submetido aos métodos HF/3-21G*, B3LYP/3-21G*, B3LYP/6-31G*, PM3 e PM6 e ao modelo registrado nas análises como WB97XD/B3LYP/6-31G*.

Foram construídas duas orientações: P1, com a região aromática do BNZ voltada para o interior da cavidade, e P2, com o grupo imidazol orientado para a região central. A triagem inicial empregou PM3/PM6 e frequências vibracionais. Os complexos selecionados foram tratados por ONIOM em duas camadas, com B3LYP/6-31G* na região de maior nível e PM3, PM6 ou B3LYP/3-21G* na região de menor nível. A seleção do modelo considerou energia e consistência espectroscópica, tendo sido adotado como referência o ONIOM B3LYP/6-31G*:B3LYP/3-21G*.

Foram calculados ΔE , ΔH e ΔG a 298 K e 1 atm, em fase gasosa e em meio aquoso pelo modelo PCM. A análise estrutural foi complementada por frequências de IV, NBO, blindagens de ^1H -RMN

e transições UV-Vis. A etapa PreADMET 2.0 foi utilizada apenas como predição complementar de propriedades ADME/toxicidade. O tratamento implícito do solvente não representa moléculas de água individualmente e, portanto, não substitui modelos de hidratação explícita ou validação experimental.

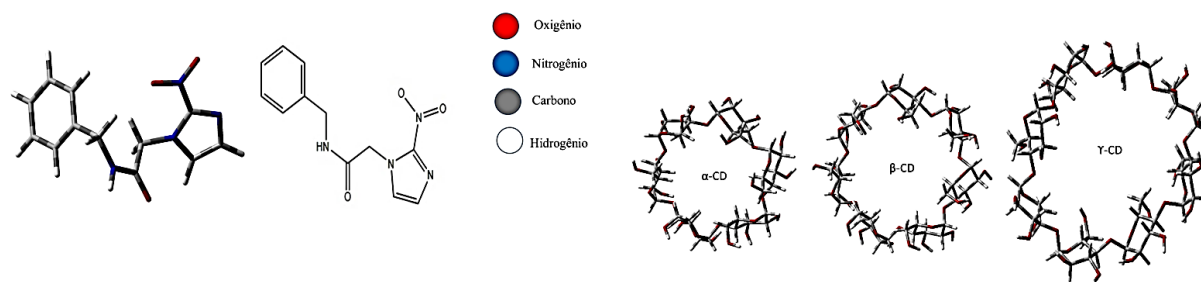
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Seleção do Modelo e Estrutura de Inclusão

A comparação das frequências vibracionais do BNZ indicou que B3LYP/6-31G* apresentou a melhor concordância com os dados de referência entre os modelos avaliados, especialmente nas regiões N-H, C=O, C-N, nitro e aromática. Por isso, esse nível foi empregado na região de maior tratamento do modelo ONIOM. A escolha é compatível com revisões que destacam a sensibilidade dos complexos de CD ao funcional, à base, à dispersão e ao tratamento do solvente (Mazurek; Szeleszczuk, 2022).

A análise das geometrias mostra que a γ -CD permite maior acomodação do BNZ. Entre as orientações testadas, P1 permanece preferencial no modelo ONIOM, inclusive com PCM. O resultado indica que a estabilização não decorre apenas do tamanho da cavidade, mas da combinação entre encaixe geométrico e proximidade de grupos capazes de estabelecer interações intermoleculares, em concordância com estudos quânticos recentes sobre α -, β - e γ -CD (Bakó; Jicsinszky; Pothoczki, 2024, 2025).

Figura 1. Estruturas moleculares utilizadas na investigação do BNZ e das ciclodextrinas. Otimização do BNZ em 3D e 2D e, conseqüentemente, representação dos átomos em cores fantasia.



Fonte: GaussView 5.0.8.

A representação estrutural do sistema evidencia a diferença entre os hospedeiros e a maior capacidade de acomodação observada para γ-CD. Essa diferença geométrica constitui a primeira evidência para interpretar a preferência por P1 e é posteriormente sustentada pelas análises energéticas e eletrônicas.

4.2. Estabilidade Termodinâmica e Efeito do Solvente

No modelo ONIOM de referência, a configuração γ-CD/P1 apresentou a descrição mais favorável da estabilidade relativa. No conjunto selecionado, os valores de ΔG para γ-CD/P1 e γ-CD/P2 foram, respectivamente, $-39,82$ e $-33,28$ kJ mol⁻¹ em fase gasosa. Em meio aquoso, γ-CD/P1 permaneceu mais favorável que γ-CD/P2 ($-33,28$ e $-26,97$ kJ mol⁻¹, respectivamente). Para α-CD, os valores foram $-15,80$ e $-11,16$ kJ mol⁻¹, enquanto para β-CD foram $-8,68$ e $-28,38$ kJ mol⁻¹ nas orientações P1 e P2, respectivamente. Esses valores devem ser comparados dentro do mesmo modelo e condição, pois a escolha do nível de teoria e do tratamento do solvente pode alterar a ordem de estabilidade.

Tabela 1. Comparação resumida da energia livre de Gibbs dos complexos em meio aquoso no modelo de referência.

Complexo	P1 – ΔG aquoso (kJ mol ⁻¹)	P2 – ΔG aquoso (kJ mol ⁻¹)	Orientação preferencial

BNZ:α-CD	-15,80	-11,16	P1
BNZ:β-CD	-8,68	-28,38	P2
BNZ:γ-CD	-33,28	-26,97	P1

A estabilidade calculada não deve ser confundida com solubilidade. Experimentalmente, a γ-CD melhora a dissolução do BNZ, mas o aumento da solubilidade não implica necessariamente aumento proporcional da permeabilidade (Ndayishimiye et al., 2021, 2022). Esse ponto também é consistente com trabalhos recentes que mostram que a escolha do hospedeiro, a orientação e o ambiente podem modificar a afinidade e a liberação do hospedeiro (Sokač et al., 2025; Ouyang et al., 2025).

4.3. Interações Eletrônicas e Análise NBO

A preferência por γ-CD/P1 é acompanhada por interações eletrônicas entre grupos do BNZ e a região hidroxilada da ciclodextrina. A análise NBO identificou interações doador–aceptor associadas à transferência de densidade eletrônica; na fase gasosa, uma das interações envolvendo O199 apresentou energia de estabilização de aproximadamente 17,64 kcal mol⁻¹ e outra interação relevante apresentou 13,38 kcal mol⁻¹. A alteração desses parâmetros no meio aquoso demonstra a influência do solvente na distribuição eletrônica. O resultado reforça que a estabilização é multifatorial, envolvendo ligações de hidrogênio, eletrostática e dispersão, em concordância com Bakó, Jicsinszky e Pothoczki (2024, 2025).

Figura 2. Representação da estrutura otimizada do complexo BNZ: γ-CD na orientação de maior estabilidade relativa.

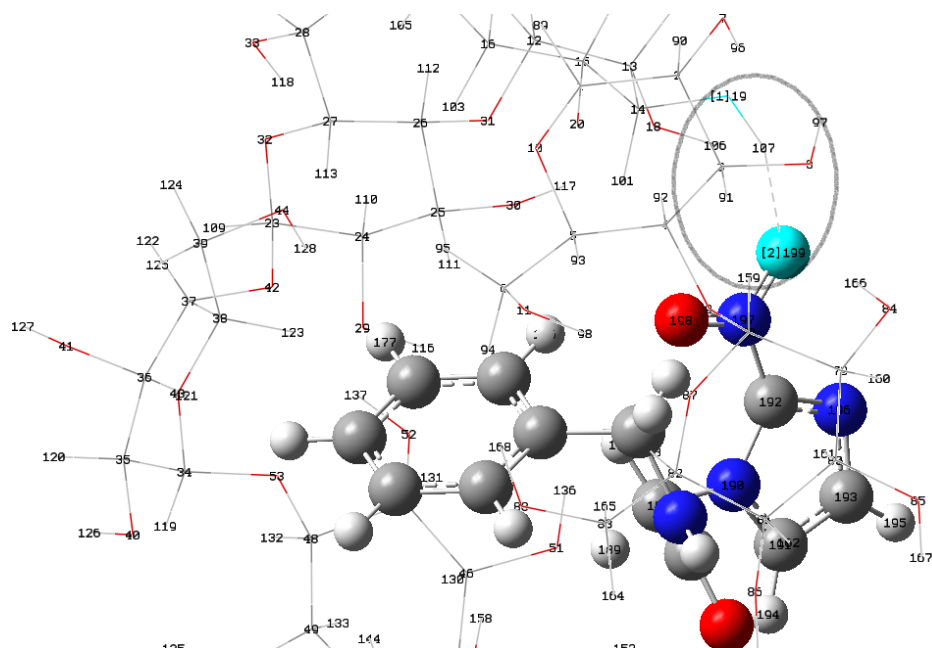
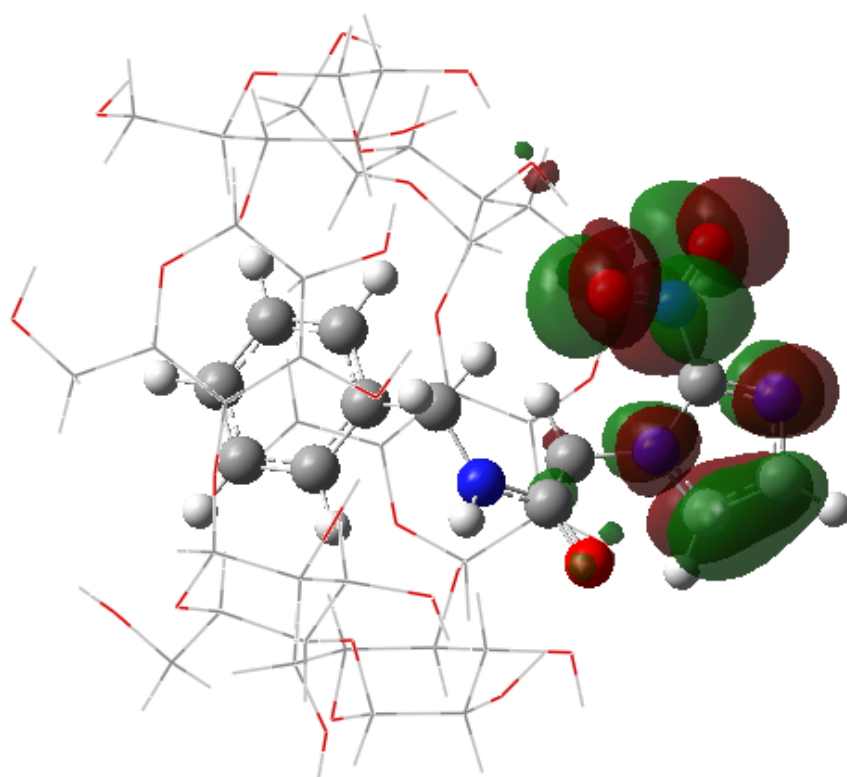


Figura 3. Distribuição de orbitais associada ao complexo BNZ: γ -CD, utilizada para complementar a interpretação das interações eletrônicas. Cores de fantasia da densidade eletrônica correspondente à parte polar da molécula de BNZ complexada.

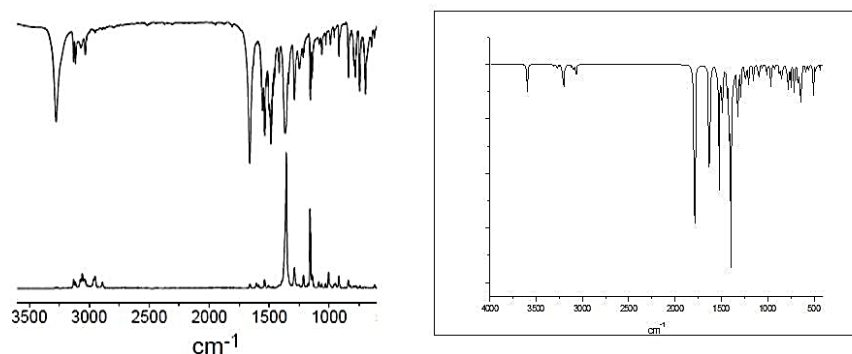


Fonte: GaussView 5.0.8.

4.4. Evidências Espectroscópicas: IV e RMN

A complexação modifica o microambiente vibracional do BNZ. Para N-H, a frequência calculada passa de aproximadamente 3596,40 cm^{-1} no BNZ gasoso para 3350,06 cm^{-1} no complexo; em meio aquoso, passa de 3598,50 para 3326,75 cm^{-1} . A carbonila também apresenta redução, de 1790,30 para 1756,19 cm^{-1} em fase gasosa e de 1777,92 para 1730,56 cm^{-1} em meio aquoso. Essas alterações são compatíveis com a modificação do ambiente eletrônico provocada pela inclusão e com o papel da carbonila como possível aceitadora de ligação de hidrogênio. A interpretação é consistente com caracterizações experimentais de sistemas BNZ- γ -CD (Ndayishimiye et al., 2021).

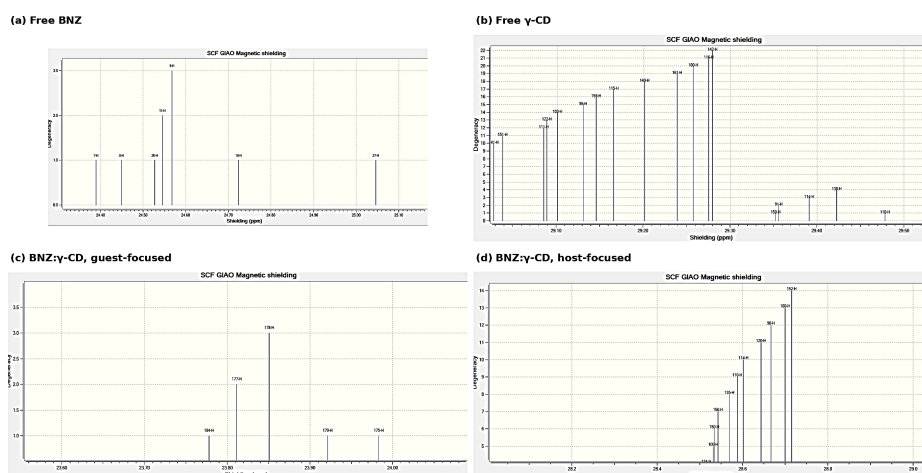
Figura 4. Comparação do espectro de IV calculado do BNZ com o espectro de referência, utilizada na seleção do modelo computacional.



Fonte: GaussView 5.0.8.

Os cálculos de ^1H -RMN também indicam alteração do ambiente eletrônico. A blindagem associada ao H9 é de aproximadamente 24,57 ppm no BNZ livre e 23,85 ppm no complexo, correspondendo a uma perturbação calculada de cerca de 0,71 ppm. Como esses valores correspondem a blindagens GIAO calculadas, a diferença representa uma perturbação teórica e não deve ser interpretada como deslocamento químico experimental diretamente comparável.

Figura 5. Perfis calculados de blindagem de ^1H -RMN para BNZ, γ -CD e complexo BNZ: γ -CD.



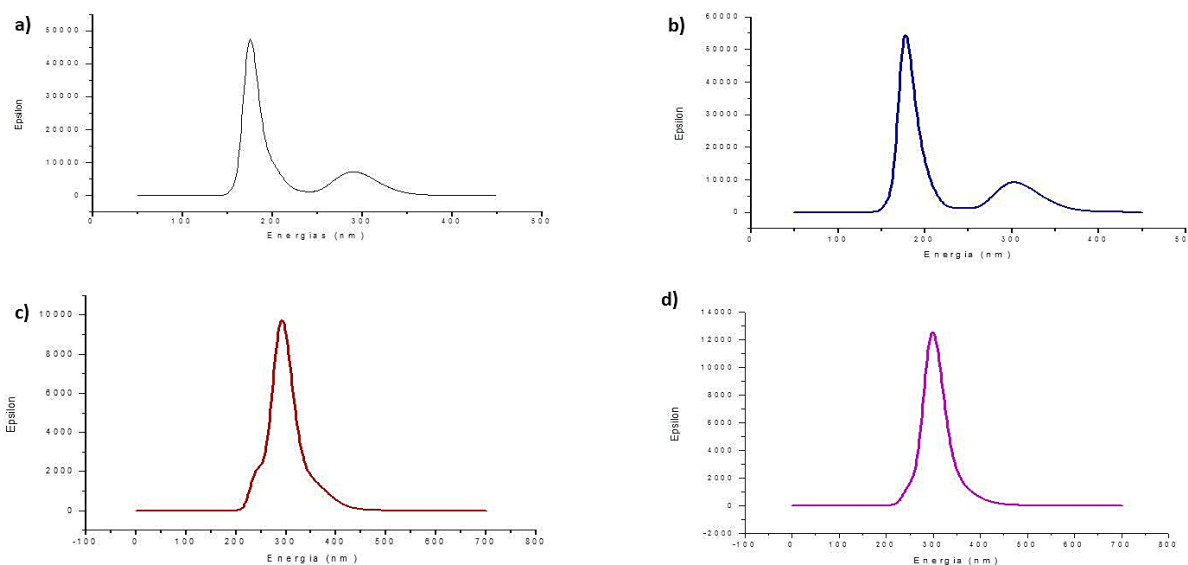
Fonte: GaussView 5.0.8.

Os complexos apresentam respostas eletrônicas distintas, sem relação monotônica simples entre o tamanho da cavidade e $\lambda_{\text{máx}}$. Em fase gasosa, os máximos calculados são 302,1 nm para α -CD, 310,7 nm para β -CD e 293,4 nm para γ -CD; em meio aquoso, passam para 304,5, 319,97 e 299,0 nm, respectivamente. Assim, a mudança para o meio aquoso desloca $\lambda_{\text{máx}}$ para maiores comprimentos de onda nos três sistemas, mas esse parâmetro não deve ser utilizado isoladamente para inferir estabilidade de complexação.

Tabela 2. Valores calculados de $\lambda_{\text{máx}}$ para os complexos BNZ–CD.

Complexo	$\lambda_{\text{máx}}$ gasoso (nm)	$\lambda_{\text{máx}}$ aquoso (nm)
BNZ: α -CD	302,1	304,5
BNZ: β -CD	310,7	319,97
BNZ: γ -CD	293,4	299,0

Figura 6. Transições eletrônicas calculadas para BNZ e seus complexos com α -, β - e γ -CD.



Fonte: GaussView 5.0.8.

No complexo BNZ: γ -CD, a transição relevante situa-se em aproximadamente 293,6 nm na fase gasosa e 299,0 nm em meio aquoso. A alteração confirma a influência do ambiente sobre as propriedades eletrônicas, mas não estabelece, por si só, maior estabilidade ou maior desempenho farmacêutico.

4.5. Implicações Farmacêuticas e Limitações

As predições PreADMET mostram que a estabilidade estrutural calculada não se traduz automaticamente em perfil farmacocinético favorável. Os sistemas apresentaram diferenças em parâmetros relacionados à barreira hematoencefálica, Caco-2, MDCK e ligação a proteínas, enquanto a absorção intestinal humana prevista foi desfavorável. Esses resultados devem ser tratados exclusivamente como triagem computacional. A literatura experimental sobre BNZ: γ -CD confirma que solubilidade e permeabilidade podem responder de forma diferente à concentração de ciclodextrina (Ndayishimiye et al., 2022; Christaki et al., 2023).

A principal limitação do estudo é a natureza exclusivamente computacional e o uso de solvente implícito. A hidratação explícita,

métodos de maior nível, dinâmica molecular e cálculos de energia livre podem ampliar a descrição do processo. A confirmação da estabilidade e de qualquer ganho de solubilidade, dissolução, permeabilidade ou segurança exige ensaios experimentais. Essa cautela é especialmente relevante porque estudos recentes mostram que formulações de ciclodextrinas podem apresentar relações complexas entre afinidade molecular, liberação e desempenho farmacêutico (Sokač et al., 2025; Ouyang et al., 2025).

5. CONCLUSÃO

A abordagem de Química Computacional permite caracterizar as diferenças estruturais, eletrônicas e termodinâmicas dos complexos BNZ- α -CD, BNZ- β -CD e BNZ- γ -CD e identifica γ -CD/P1 como a configuração de referência mais favorável no modelo ONIOM selecionado. A estabilização resulta da combinação entre acomodação geométrica, ligações de hidrogênio e interações doador-aceptor, enquanto o solvente modifica os descritores eletrônicos e termodinâmicos. Os objetivos da pesquisa são, portanto, atingidos.

Os resultados sustentam uma interpretação molecular para a associação BNZ- γ -CD, mas não permitem concluir diretamente que a maior estabilidade calculada corresponda a maior solubilidade, biodisponibilidade ou segurança. A contribuição principal do estudo consiste em fornecer parâmetros estruturais e eletrônicos para orientar a validação experimental de sistemas BNZ-CD, especialmente por ensaios de equilíbrio de fases, constantes de associação, dissolução, caracterização do estado sólido, permeabilidade e estudos farmacocinéticos e toxicológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKÓ, Imre; JICSINSZKY, László; POTHOCZKI, Szilvia. Characterizing the aqueous environment around cyclodextrins: state-of-the-art quantum chemical calculations and molecular dynamics simulations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 438, pt. A, p. 128646, 2025. DOI: 10.1016/j.molliq.2025.128646.

BAKÓ, Imre; JICSINSZKY, László; POTHOCZKI, Szilvia. Systematic study of different types of interactions in α -, β - and γ -cyclodextrin: quantum chemical investigation. **Molecules**, v. 29, n. 10, p. 2205, 2024. DOI: 10.3390/molecules29102205.

CHRISTAKI, Stamatia et al. Cyclodextrins for the delivery of bioactive compounds from natural sources: medicinal, food and cosmetics applications. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 9, p. 1274, 2023. DOI: 10.3390/ph16091274.

DE MELO, Polyanne N. et al. Interaction pathways of specific co-solvents with hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexes with benznidazole in liquid and solid phase. **Journal of Molecular Liquids**, v. 223, p. 350-359, 2016. DOI: 10.1016/j.molliq.2016.08.042.

KALI, G.; HADDADZADEGAN, S.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: new developments, relevant clinical trials, and advanced products. **Carbohydrate Polymers**, v. 324, p. 121500, 2024. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121500.

MAZUREK, Anna Helena; SZELESZCZUK, Łukasz. Current status of quantum chemical studies of cyclodextrin host-guest complexes. **Molecules**, v. 27, n. 12, p. 3874, 2022. DOI: 10.3390/molecules27123874.

NDAYISHIMIYE, John et al. Supercritical carbon dioxide assisted complexation of benznidazole: γ -cyclodextrin for improved dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 596, p. 120240, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120240.

NDAYISHIMIYE, John et al. Understanding the relationship between solubility and permeability of γ -cyclodextrin-based systems embedded with poorly aqueous soluble benznidazole. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 616, p. 121487, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121487.

OUYANG, Defang et al. Rational cyclodextrin formulation design through insights into drug release mechanism in the gastrointestinal tract via molecular dynamics simulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 114, n. 5, p. 103760, 2025. DOI: 10.1016/j.xphs.2025.103760.

PRIOTTI, Josefina et al. First solid-state NMR spectroscopy evaluation of complexes of benznidazole with cyclodextrin derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 131, p. 90-97, 2015. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.05.045.

SARABIA-VALLEJO, Álvaro et al. Cyclodextrin inclusion complexes for improved drug bioavailability and activity: synthetic and analytical aspects. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 9, p. 2345, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092345.

SINGH, Parbeen; MAHAR, Rohit. Cyclodextrin in drug delivery: exploring scaffolds, properties, and cutting-edge applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 662, p. 124485, 2024. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124485.

SOKAČ, Katarina et al. Controlled release of dasatinib from cyclodextrin-based inclusion complexes by mechanochemistry: a computational and experimental study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 675, p. 125552, 2025. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.125552.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (also known as American trypanosomiasis)**. Geneva: World Health Organization, 2026. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 12 set. 2026.

¹ Licenciatura Plena em Química, Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0565-3302>

² Licenciatura Plena em Química, Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Teresina, Piauí, Brasil. Mestre e Doutorando em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Piauí-UFPI, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9112-758X>. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0156962783585205>

³ Doutorado em química. Instituto federal do Piauí. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2070-1704>

⁴ Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade Federal do Piauí. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9305-3960>

⁵ Licenciatura Plena em Química, Universidade Estadual do Maranhão – UEMA, São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7503538036896706>

⁶ Mestre em Química Inorgânica - UESPI. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4776-4134>

⁷ Superior completo - Bacharelado em Farmácia e Licenciatura em Química. Universidade Federal do Piauí. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4181959730099841>

⁸ Mestrando em Engenharia de Materiais. Instituto Federal do Piauí, IFPI, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7750-4446>

⁹ Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade Federal do Piauí - UFPI E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0266227084848647>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0442-7742>

¹⁰ Mestre em Química - Universidade Federal do Maranhão. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8500790232714998>

¹¹ Mestrado / Doutorado em andamento , Universidade Federal do Piauí-UFPI. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5760-6560>

¹² Especialização em Educação Especial e Diversidade. Mestrando em Química- UESPI. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8697617847826715>

¹³ Licenciatura em química pelo ETEP e Bacharel em química pela UNIFATECIE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹⁴ Graduação em Engenharia de Produção- Universidade Federal do Piauí-UFPI. Mestrando em Ciência e Engenharia de Materiais - Universidade Federal do Piauí-UFPI. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹⁵ Graduação em Odontologia Universidade Federal do Piauí. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)