

**Universidade de São Paulo**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Insumos Farmacêuticos

**Modelagem Molecular (TD-DFT) aplicada na predição do fator de proteção solar  
de compostos naturais**

João Otávio Anhaia Machado

Dissertação para obtenção do grau de

**MESTRE**

Orientador:

Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini

São Paulo, 2022

**Universidade de São Paulo**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Insumos Farmacêuticos

**Modelagem Molecular (TD-DFT) aplicada na predição do fator de proteção solar  
de compostos naturais**

João Otávio Anhaia Machado

Versão Original

Dissertação para obtenção do grau de

**MESTRE**

Orientador:

Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini

São Paulo, 2022

JOÃO OTÁVIO ANHAIA MACHADO

**Modelagem Molecular (TD-DFT) aplicada na predição do fator de proteção solar  
de compostos naturais**

Comissão Julgadora  
da  
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

---

Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini  
orientador/presidente

---

1º. examinador

---

2º. examinador

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:  
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

AA596m Anhaia Machado, Joao Otavio  
Modelagem Molecular (TD-DFT) aplicada na predição do fator de proteção solar de compostos naturais / Joao Otavio Anhaia Machado. - São Paulo, 2022.  
59 p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Farmácia - Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos.  
Orientador: Trossini, Gustavo Henrique Goulart

1. MODELAGEM MOLECULAR. 2. FILTRO SOLAR. 3. PRODUTOS NATURAIS. I. T. II. Trossini, Gustavo Henrique Goulart, orientador.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP) pela oportunidade de estudo e de desenvolver este trabalho.

Ao Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini, por aceitar a ser meu professor orientador e por todo apoio que me deu desde o princípio, se tornando acima de tudo um grande amigo.

A minha família por sempre me apoiar e me dar força em todos os momentos de minha vida.

Aos alunos e amigos do grupo LITEC por todas as discussões construtivas, por todos os ensinamentos e por toda a convivência no grupo.

A todos os professores que confiaram em mim.

A todos os amigos que contribuíram de maneira direta ou indireta no meu trabalho

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

ANHAIA-MACHADO, J. O. **Modelagem Molecular (TD-DFT) aplicada na predição do fator de proteção solar de compostos naturais**. 2022. 59p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Na área da saúde pública, as doenças provocadas pela radiação solar têm ganho grande destaque, por serem cada vez mais comuns. Dentre as principais formas de prevenção a utilização de filtros solares são as mais comuns e de fácil acesso. Os filtros utilizados atuam por sua capacidade de refletir, absorver ou dispersar os raios solares ultravioletas (UV). A aplicação de métodos teóricos tornou-se indispensável no auxílio do planejamento de novos compostos com função terapêutica, em estudos de suas diferentes propriedades, buscando gerar, manipular e analisar representações realistas de estruturas moleculares obtidas a partir de cálculos de propriedades físico-químicas por meio da química computacional. Neste estudo, foram selecionados compostos naturais de origem vegetal (3-O-metilquercetina, ácido gálico, aloína, catequina, quercetina e resveratrol), os quais são descritos com propriedades fotoprotetoras, para os quais se aplicou métodos computacionais para predição dos espectros de absorção, por meio do método TD-DFT (Teoria funcional da densidade dependente do tempo). Foram avaliadas as principais transições eletrônicas dos compostos estudados e se as diferenças de energia HOMO e LUMO para os compostos que absorvem na faixa UV compreendem na UVA (320–400 nm, 3.10–3.87 eV), UVB (290–320 nm, 3.87–4.27 eV) ou na UVC (100–290 nm, 4.27–12.4 eV). Realizou-se a validação experimental para o método aplicado para o EMC, quercetina e resveratrol, demonstrando a eficácia. Após os estudos realizados concluímos que o resveratrol, teoricamente é um ótimo candidato a fotoprotetor. O estudo ofereceu informações relevantes sobre o poder de predição *in silico* para fotoprotetores, e se utilizado pode contribuir diminuindo de tempo e custos em pesquisas para desenvolver fármacos.

**Palavras-chave:** Fotoprotetores; Produtos naturais; modelagem molecular, Teoria do funcional da densidade tempo-dependente (TD-DFT); UV

## ABSTRACT

ANHAIA-MACHADO, J. O. **Molecular Modeling (TD-DFT) applied to predict the sun protection factor of natural compounds**. 2022. 59p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

In the area of public health, diseases caused by solar radiation have gained great prominence, as they are increasingly common. Among the main ways to prevent the use of sunscreens are the most common and easily accessible. The filters used act by their ability to reflect, absorb or scatter the sun's ultraviolet (UV) rays. The application of theoretical methods has become indispensable in helping to plan new compounds with therapeutic function, in studies of their different properties, seeking to generate, manipulate and analyze realistic representations of molecular structures obtained from calculations of physicochemical properties through computational chemistry. In this study, natural compounds of plant origin (3-O-methylquercetin, gallic acid, aloin, catechin, quercetin, and resveratrol) were selected, which are described with photoprotective properties, for which computational methods were applied to predict the absorption spectra, using the TD-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory) method. The main electronic transitions of the studied compounds were evaluated and whether the differences in HOMO and LUMO energy for compounds that absorb in the UV range comprise UVA (320–400 nm, 3.10–3.87 eV), UVB (290–320 nm, 3.87– 4.27 eV) or UVC (100–290 nm, 4.27–12.4 eV). Experimental validation was carried out for the method applied for CME, quercetin, and resveratrol, demonstrating its effectiveness. After the studies carried out, we concluded that resveratrol, theoretically, is an excellent candidate for sunscreen. The study provided relevant information about the *in silico* predictive power for photoprotectors, and if used, it can contribute to reducing time and costs in research to develop drugs.

**Keywords:** Photoprotectors; Natural products; molecular modeling, Time-dependent density functional theory (TD-DFT); UV

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – As camadas da pele, epiderme, derme e hipoderme, são ilustradas. O potencial de penetração dos raios UVA e UVB em cada camada da pele é indicado, sendo que o UVA tem a maior capacidade de penetração. Alguns danos moleculares como dano ao DNA causado pelo UVB e danos a macromoléculas (colágeno e elastina) causados pelo UVA são destacados.

**Figura 2** – Ilustração da pele e os três principais cânceres de que a cometem. O carcinoma espinocelular é derivado das células escamosas; O carcinoma basocelular é o câncer de pele mais comum, deriva das células da camada basal sofrem alteração deixam de produzir queratina. Já o melanoma é o câncer de pele menos comum, mas com pior prognóstico (mais metastáticos), sendo esse derivado de melanócitos presentes.

**Figura 3** – Tipos de câncer de pele. A) Carcinoma basocelular; B) Carcinoma espinocelular; C) Melanoma maligno

**Figura 4** – Taxa de incidência de melanoma padronizada por idade para cada 100.000 habitantes em todo o mundo em 2020.

**Figura 5** – Taxa de mortalidade por melanoma padronizada por idade para cada 100.000 habitantes em todo o mundo em 2020.

**Figura 6** – Funcionamento dos diferentes filtros solares. Tipos de filtros solares e suas formas de atuação.

**Figura 7** – Diagrama de Jablonski. Indica as energias associadas com os estados fundamental e o excitado de menor energia. As setas vermelhas representam as relaxações vibracionais mais comuns que também ocorrem no caso dos filtros UV.

**Figura 8** – Resultados obtidos para o composto *p*-metoxicinamato de etilexila (EMC), utilizando a metodologia de TD-DFT. As linhas azuis estão demonstrando as principais transições eletrônicas (singletos).

**Figura 9** – Espectros teóricos calculados por TD-DFT para os diferentes compostos, as linhas azuis estão demonstrando as principais transições eletrônicas (singletos).

**Figura 10** – Transições eletrônicas calculadas por TD-DFT. Demonstra os orbitais envolvidos na transição que é responsável pelo pico de absorção ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) da molécula na camada UV-Vis e a energia necessária para que essa transição ocorra.

**Figura 11** – Comparação entre os perfis de absorção da quercetina e do resveratrol obtidos por meio da TD-DFT e o gráfico experimental obtido a partir de uma varredura em espectrofotômetro UV-Visível – Thermo Scientific® Evolution 600 na faixa de 240 – 500 nm, solução de 3,048mg/l para a quercetina e 3,06mg/l para o resveratrol, ambos utilizaram o solvente metanol.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Estruturas dos compostos de origem natural utilizados.

**Tabela 2** – Resultados obtidos com o programa SWizard.

**Tabela 3** – Fator de proteção solar teóricos para os compostos EMC, quercetina e resveratrol.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASR - Age standardized rate (taxa padronizada para a idade)

BP-3 - Benzofenona-3

DFT - Teoria do Funcional da Densidade

EMC - p-metoxicinamato de etilexila

eV - Elétron-volt

FPS - Fator de Proteção Solar

HOMO - Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

IEFPCM - Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model

INCA - Instituto Nacional do Câncer

IARC - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

LUMO - Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

Nm - Comprimento de onda

QC - Química Computacional

TD-DFT - Teoria do Funcional da Densidade Tempo-Dependente

UV - Ultravioleta

UVA - Ultravioleta A

UVB - Ultravioleta B

UVC - Ultravioleta C

UV-Vis - Ultravioleta-Visível

## Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1	A RADIAÇÃO SOLAR.....	14
2.2	PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS DA EXPOSIÇÃO À UV .....	15
2.2.1	Eritema.....	15
2.2.2	Imunossupressão.....	15
2.2.3	Câncer de pele.....	16
2.3	FILTROS SOLARES.....	20
2.4	QUÍMICA COMPUTACIONAL .....	23
2.5	MODELAGEM MOLECULAR .....	23
2.5.1	Métodos ab initio.....	24
2.5.2	Métodos semi-empírico.....	25
2.5.3	Método baseado no modelo funcional de densidade.....	26
2.6	APLICAÇÃO DA MODELAGEM MOLECULAR EM FILTROS SOLARES .....	27
2.7	APLICAÇÕES DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR TEÓRICO.....	28
3	OBJETIVO .....	30
4	MATERIAL E MÉTODOS .....	31
4.1	COMPOSTOS UTILIZADOS .....	31
4.2	MATERIAL .....	33
4.3	MÉTODOS .....	34
4.3.1	Validação do método .....	34
4.3.2	Simulação de espectro de UV por TD-DFT para os produtos naturais .....	34
4.3.3	Comparação dos perfis de absorção experimental e computacional.....	35
4.3.4	Fator de proteção solar teórico .....	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	37
5.1	PREDIÇÃO DO ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO P-METOXICINAMATO DE ETILEXILA (EMC).....	37
5.2	DETERMINAÇÃO DOS ESPECTROS TEÓRICOS CALCULADOS POR TD-DFT PARA OS DIFERENTES COMPOSTOS.....	38
5.3	VALIDAÇÃO EXPERIMENTAL.....	49
5.4	FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR TEÓRICO.....	51
6	CONCLUSÃO.....	53
7	REFERÊNCIAS .....	54

## 1 INTRODUÇÃO

Os problemas causados por radiação solar têm ganhado destaque na área da saúde pública, visto que doenças relacionadas a ela são cada vez mais comuns, sendo o destaque entre elas o câncer de pele. Dentre as principais formas de prevenir os potenciais danos causados pela radiação solar há uma forte recomendação para o uso de filtros solares. (DUTRA et al., 2004; GIES et al., 2018)

Filtros solares são compostos por moléculas capazes de absorver ou refletir a radiação solar na faixa UVB e UVA. Atualmente podem ser divididos em duas classes, filtros solares orgânicos e inorgânicos. Filtros solares orgânicos são moléculas capazes de absorver a radiação solar, principalmente na faixa UVA e UVB. Os filtros solares inorgânicos são compostos por materiais como o dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) e óxido de zinco (ZnO), que agem pela dispersão e com a reflexão da radiação. (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; SCHNEIDER; LIM, 2019)

A cada ano é registrado um aumento significativo nos casos de cânceres de pele. Por esse motivo estudos visando o entendimento e desenvolvimento de filtros solares melhores e mais seguros tem se tornado cada vez mais desejados. No intuito de alcançar esse objetivo é necessário ampliar o conhecimento em relação aos compostos utilizados na prevenção dos danos causados pela exposição à radiação UV. (SIMÕES; SOUSA; PAIS, 2015; WATSON; HOLMAN; MAGUIRE-EISEN, 2016; LEITER; KEIM; GARBE, 2020)

Estudos computacionais utilizando métodos de modelagem molecular se mostraram bastante promissores na predição do comportamento molecular de diferentes compostos frente aos raios UV, podendo ser aplicados na extração de informações importantes do mecanismo de ação, no entendimento das transições eletrônicas e no planejamento de novos e potentes compostos com capacidade fotoprotetora. (CORRÊA et al., 2012; GARCIA et al., 2015; TROSSINI et al., 2015)

Tendo em vista a dificuldade e o alto custo que envolve os métodos de avaliação *in vivo* de fotoprotetores, o presente projeto tem por objetivo propor métodos para predição *in silico* do fator de proteção solar (FPS) a partir de compostos de origem natural, os quais podem ser empregados na composição de novos filtros solares fornecendo assim informações relevantes sobre o poder de predição *in silico* para fotoprotetores, o que poderá auxiliar na diminuição de tempo e custos em pesquisas de desenvolvimento de fármacos desta classe, além de testar fontes naturais para sua obtenção.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

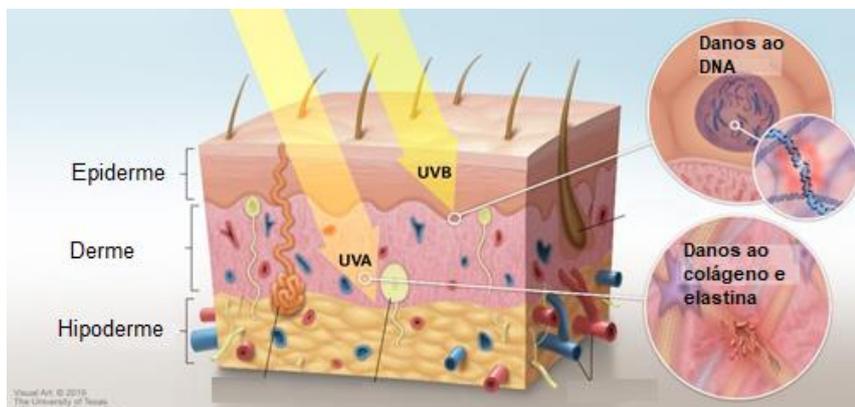
### 2.1 A radiação solar

O espectro solar compreende diversos tipos de radiações, entre elas radiações ionizantes, radiações infravermelhas, luz visível e radiações ultravioletas. A radiação não ionizante é composta por radiação infravermelha com comprimento de onda de 1700 nm a 800 nm, luz visível, de 800 a 400 nm e a ultravioleta (UV), de 400 a 100 nm sendo, esta, a maior responsável por fotodanos cutâneos. (ARAUJO; SOUZA, 2008)

A faixa de UV é dividida em três faixas de acordo com seu comprimento de onda, sendo eles Radiação UVA (320-400 nm), Radiação UVB (290-320nm) e Radiação UVC (100-290 nm). As radiações UVA (320-400 nm) são conhecidas por induzir danos indiretos ao DNA, criando radicais livres por meio de espécies reativas de oxigênio, não provocam queimaduras solares, são pigmentógenas, responsáveis pela pigmentação imediata de curta duração (bronzeados). Estas radiações tem pouco poder de penetrar nas células e causar danos diretos ao DNA, porém estudos sugerem que a alta exposição a elas, em cabines de bronzeamento por exemplo, podem acarretar em determinados tipos de cânceres de pele. Radiações UVB (290-320nm), possuem elevada energia, responsáveis pela queimadura solar (eritema) e estão mais associados ao câncer de pele, quando comparada aos raios UVA. Isso ocorre porque os raios UVB causam danos diretos ao DNA induzindo a formação de dímeros de pirimidina de ciclobutano e fotoprodutos de pirimidina, essa faixa de radiação também contribuí para a imunossupressão que pode levar ao desenvolvimento de cânceres de pele. Já as radiações UVC (100-290 nm) contêm elevadas energias que as torna extremamente lesiva aos seres vivos, mas praticamente não alcança a superfície terrestre devido à atenuação produzida pela camada de ozônio presente na estratosfera. Visto isso, considera-se a radiação UVB que não totalmente degradada na atmosfera, e uma das quais somos expostos diariamente, a mais nociva para os seres humanos. (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; ARAUJO; SOUZA, 2008; BEANI, 2014; GUERRA; ZAFAR; CRANE, 2021).

A Figura 1 mostra as principais camadas da pele, a grau de penetração das radiações UVA e UVB, assim como alguns dados causados por essas radiações.

**Figura 1** – As camadas da pele, epiderme, derme e hipoderme, são ilustradas. O potencial de penetração dos raios UVA e UVB em cada camada da pele é indicado, sendo que o UVA tem a maior capacidade de penetração. Alguns danos moleculares como dano ao DNA causado pelo UVB e danos a macromoléculas (colágeno e elastina) causados pelo UVA são destacados.



Fonte: <https://www.mdanderson.org/publications/focused-on-health/what-s-the-difference-between-uva-and-uvb-rays-.h15-1592991.html> – Acesso em: 10/11/2021

## 2.2 Principais consequências da exposição à UV

### 2.2.1 Eritema

A exposição ao sol e, conseqüentemente, aos raios UV, principalmente a UVB, afetam a superfície da pele e a pequenos vasos sanguíneos causando inflamação aguda, sendo está uma reação vascular que consiste na vasodilatação e no acréscimo do fluxo sanguíneo, também chamada de queimadura solar (eritema) ou rubor. A extensão e inflexibilidade desta reação é variável dependendo das particularidades da pele, transmissão dos raios UV através das camadas da pele, e do comprimento de onda UV recebida. (JUCHEM et al., 1998; MEYER; STOCKFLETH, 2021)

### 2.2.2 Imunossupressão

A imunossupressão é caracterizada pela ineficiência do sistema imunológico na proteção contra agentes externos. Assim, estudos já relatam imunossupressão uma das consequências da exposição à radiação UV. Desta forma, a redução da capacidade de vigilância imunológica pode permitir que células potencialmente cancerosas, com DNA modificado, evadam o sistema imune, o que resulta no

desenvolvimento foto-induzido de cânceres de pele. (MEUNIER; MEYNADIER, 1998; MEYER; STOCKFLETH, 2021)

### **2.2.3 Câncer de pele**

O câncer é uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo, é uma doença de caráter genético de difícil detecção e tratamento, assim se destacando na busca por soluções deste problema (MATTIUZZI; LIPPI, 2019).

Segundo Douglas Hanahan e Robert A. Weinberg (2011), os processos de desenvolvimento de tumores malignos apresentam semelhanças entre si, configurando as dez características marcantes (*hallmarks*) de sua fisiopatologia:

1. Autossuficiência nos sinais de crescimento;
2. Insensibilidade aos sinais inibidores de crescimento;
3. Evasão da destruição pelo sistema imunológico
4. Potencial de crescimento ilimitado;
5. Promoção de inflamação
6. Capacidade de invadir e metastatizar;
7. Sustenção da angiogênese mantida;
8. Instabilidade do genoma e mutação
9. Evasão da apoptose;
10. Reprogramação metabólica

Durante a transformação maligna, essas características marcantes podem ser geradas por meio de diversos mecanismos, sendo que diferentes mutações e/ou alterações epigenéticas contribuem para o processo.(HANAHAN; WEINBERG, 2011)

Segundo os dados de 2020 da Agência Internacional de Pesquisa ao Câncer (IARC), cerca de 19,3 milhões de casos foram notificados, enquanto cerca de 9,9 milhões de óbitos foram registrados no mesmo ano. Os tipos mais frequentes da doença são os cânceres de mama, pulmão e colorretal. O câncer de pele não melanoma não aparece nos dados globais por ser extremamente mais comum do que

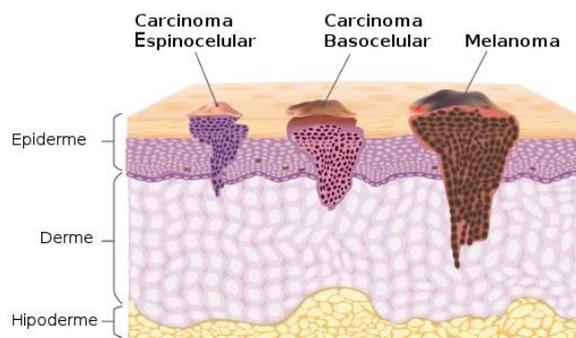
os outros tipos, diferindo do segundo mais incidente por um número bastante elevado de casos. (IARC, 2020)

No Brasil, segundo o relatório produzido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), para os anos de 2020 e 2021 se esperam aproximadamente 625 mil novos casos de câncer, desse número o câncer mais incidente na população brasileira será o câncer de pele não melanoma (177 mil casos), seguido pelos tumores de próstata (65 mil), mama feminina (66 mil), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (16 mil). (INCA, 2020)

Ao analisar esses números, fica clara a urgência na busca de tratamentos e formas de prevenção para esta doença e suas variantes. Diversos estudos tentam compreender quais são as causas e as bases moleculares relacionadas ao câncer, o que permite avanços na busca por soluções. Estudos mais recentes descrevem o câncer como uma desordem genética e epigenética, em que células do corpo humano passam por um acúmulo de mutações, ocasionando crescimento desordenado e excessivo. (MATTIUZZI; LIPPI, 2019)

Os cânceres de pele têm maior quantidade de casos, se dividem em três principais tipos de câncer que são descritos como consequências da exposição solar: o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o melanoma (figura 2).

**Figura 2** – Ilustração da pele e os três principais cânceres de que a cometem. O carcinoma espinocelular é derivado das células escamosas; O carcinoma basocelular é o câncer de pele mais comum, deriva das células da camada basal sofrem alteração deixam de produzir queratina. Já o melanoma é o câncer de pele menos comum, mas com pior prognóstico (mais metastáticos), sendo esse derivado de melanócitos presentes.



Fonte: <https://www.biologianet.com/doencas/cancer-pele.htm> - Acesso em: 22/10/2020

O carcinoma basocelular é o câncer de pele mais comum (Figura 3 A). Esse tipo se apresenta quando as células da camada basal sofrem alteração deixam de produzir queratina. Seu principal agravante é a sua elevada destruição localizada, causando principalmente problemas estéticos e funcionais aos afetados(figura X). (SHAI, A.; MAIBACH, H.I.; BARAN, 2009; BRANDT; MOORE, 2019; DORRELL; STROWD, 2019; MARIEB, 2019)

O tipo carcinoma espinocelular, é caracterizado como um tumor maligno de pele (figura 3B). Esse representa cerca de 20 a 25% dos cânceres de pele e tem um crescimento rápido. Se não tratado precocemente pode provocar metástases e maiores danos aos portadores. (SHAI, A.; MAIBACH, H.I.; BARAN, 2009; BRANDT; MOORE, 2019; DORRELL; STROWD, 2019; MARIEB, 2019)

Já o melanoma se manifesta em melanócitos presentes no tecido cutâneo, principalmente, em áreas expostas frequentemente ao sol ou a partir de nevos pigmentados pré-existentes (figura 3C). É o menos comum, visto que apresenta cerca de 3% dos casos de cânceres de pele. No entanto, sua letalidade é bastante alta, uma vez que produz metástases rapidamente para partes distantes do corpo, sendo assim o mais grave dos três cânceres de pele. (SHAI, A.; MAIBACH, H.I.; BARAN, 2009; AGBAI et al., 2014)

**Figura 3** – Tipos de câncer de pele. A) Carcinoma basocelular; B) Carcinoma espinocelular; C) Melanoma maligno

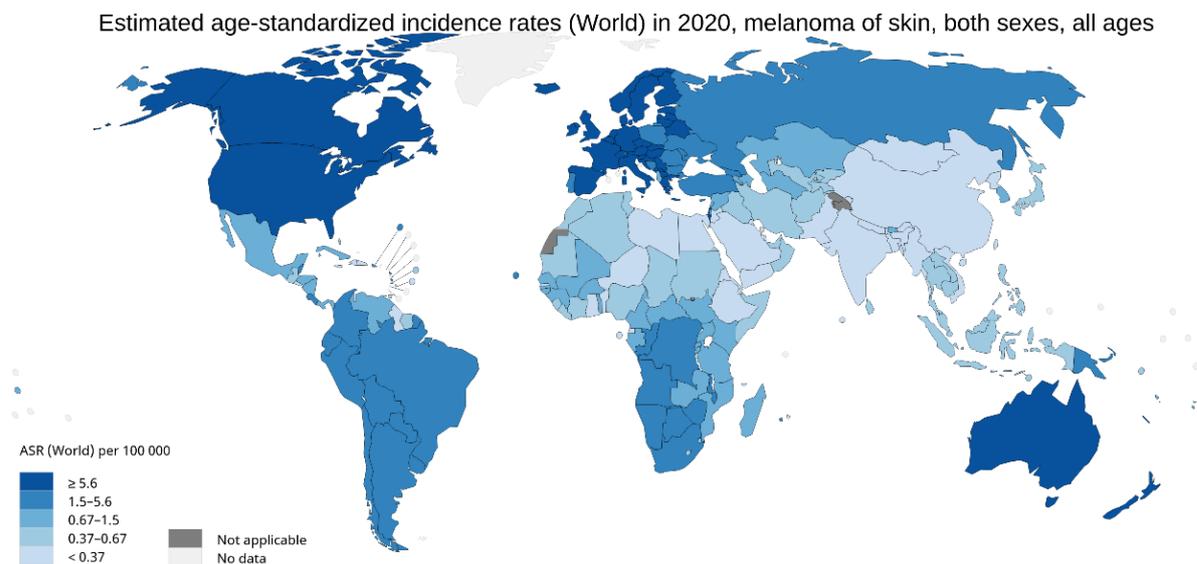


Fonte: SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009

A incidência geral de melanoma tem aumentado em todo o mundo, particularmente nos Estados Unidos, países europeus e outros países com uma população predominantemente caucasiana (Figura 4 e 5). Na Austrália o melanoma é a principal doença maligna e causa de morte relacionada ao câncer em australianos com idade entre 15 e 44 anos, o estado de Queensland na Austrália, tem a maior

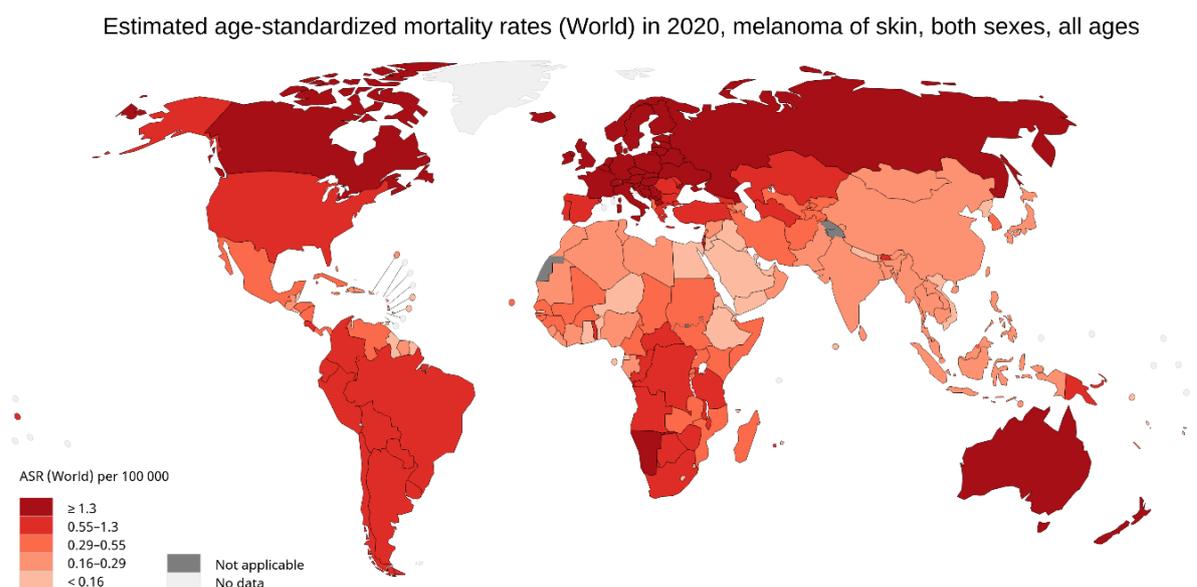
incidência de melanoma maligno do mundo. (RASTRELLI et al., 2014; WATTS et al., 2017; CARR; SMITH; WERNBERG, 2020)

**Figura 4** – Taxa de incidência de melanoma padronizada por idade para cada 100.000 habitantes em todo o mundo em 2020.



Fonte: IARC, 2020

**Figura 5** – Taxa de mortalidade por melanoma padronizada por idade para cada 100.000 habitantes em todo o mundo em 2020.



Fonte: IARC, 2020

Embora as populações com pele pigmentação mais escura seja considerada de baixo risco para o desenvolvimento de melanoma, elas não estão isentas da desenvolverem a doença e tendem a desenvolver mais melanomas não cutâneos do que indivíduos de pele clara. (RASTRELLI et al., 2014; WATTS et al., 2017; CARR; SMITH; WERNBERG, 2020)

### **2.3 Filtros solares**

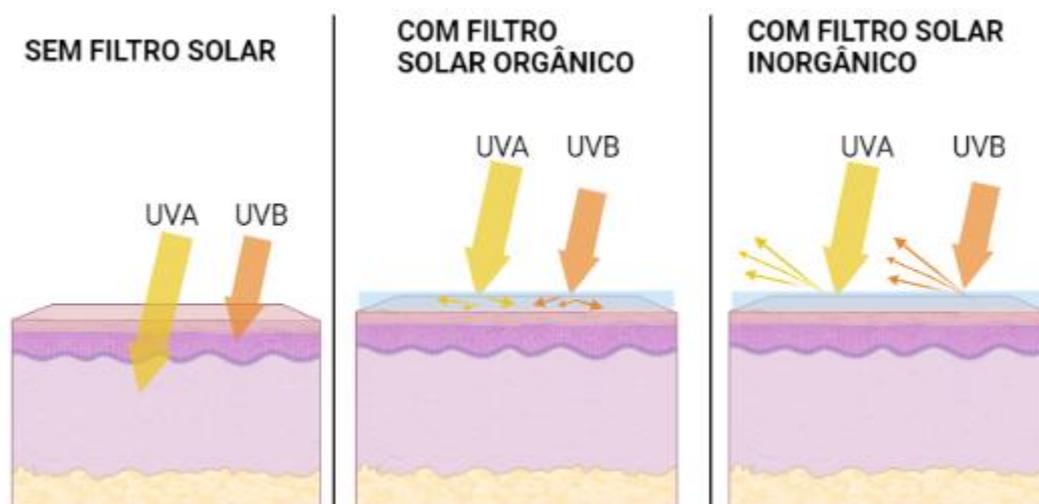
Os cuidados com a pele envolvem diversos fatores, entre eles a proteção contra o sol, é cada vez mais uma preocupação de saúde pública mundial. Entre as formas de proteção contra o sol, a fotoproteção se destaca, sendo que essa envolve fatores de proteção primários e secundários. Os fatores primários são aqueles que impedem a radiação solar UV de entrar em contato com superfície cutânea, podem ser diferentes barreiras físicas, como por exemplo o tecido das roupas, chapéus, óculos de sol, entre outros. Além das barreiras físicas que bloqueiam a luz solar, também pode-se utilizar compostos químicos, estes são denominados filtros solares; estes incluem filtros físicos que refletem e dispersam a luz e filtros químicos que absorvem luz (figura 6). Os fatores secundários incluem antioxidantes, osmólitos e enzimas de reparo do DNA, que ajudam a limitar os danos à pele ao perturbar a cascata fotoquímica que ocorre ao contato com a luz ultra violeta. (GABROS; NESSEL; ZITO, 2021)

Sendo assim, uma das melhores formas de prevenir os efeitos gerados pela exposição aos raios UV é a utilização de filtros solares, por ser cada vez mais importante serem utilizados no dia a dia, tem se buscado estratégias para se desenvolver formulações dos filtros solares com uma ampla cobertura do espectro UV, estética mais favorável, maior aderência e penetração mínima na pele. (SUOZZI; TURBAN; GIRARDI, 2020)

As validações da eficácia da proteção dos filtros solares são baseadas por métodos *in vivo* e de avaliações clínicas que consistem em procedimentos de irradiação ultravioleta na pele de voluntários humanos. A avaliação da eficiência dos filtros solares se dá, principalmente, por metodologias validadas e reconhecidas pela *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos e o *International Sun Protection Factor Test Method* reconhecido pela Comunidade Européia, Japão, CTFA-África do

Sul e CTFA-Estados Unidos. (PAULA, 2016; LI et al., 2019; SUOZZI; TURBAN; GIRARDI, 2020)

**Figura 6** – Funcionamento dos diferentes filtros solares. Tipos de filtros solares e suas formas de atuação.



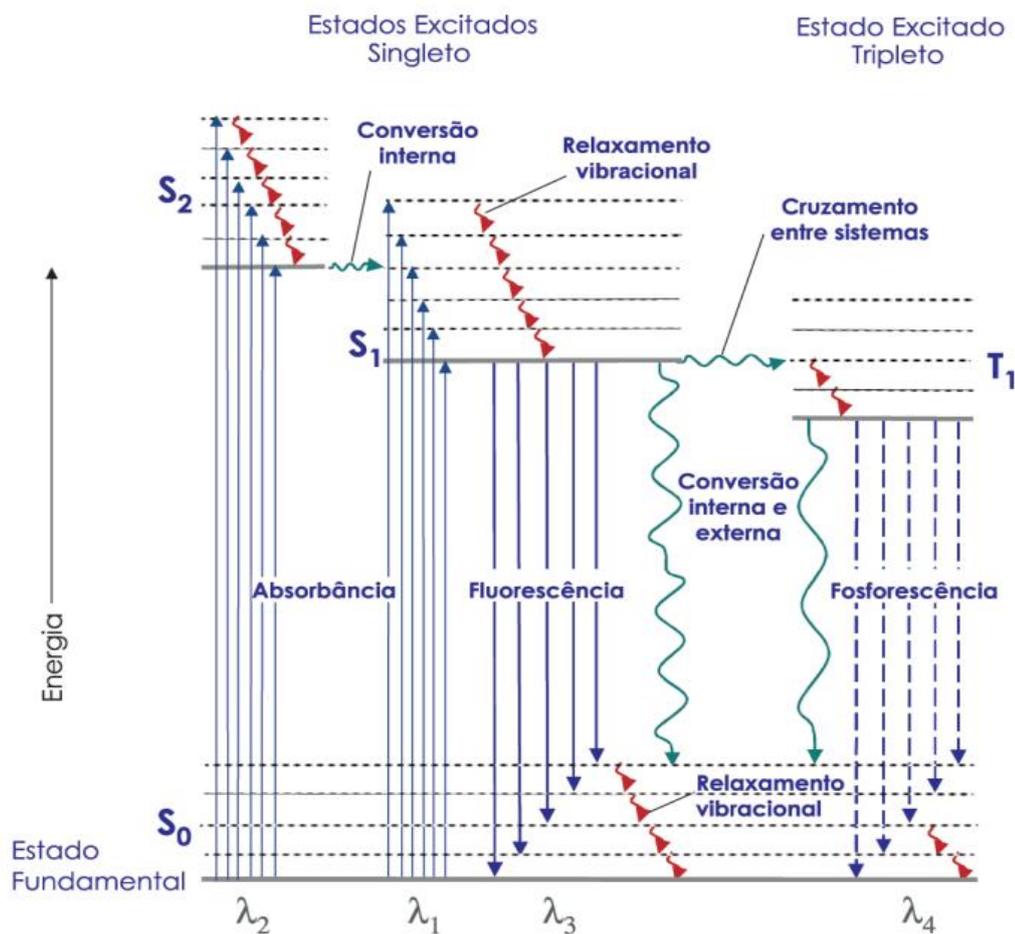
Fonte: BioRender.com

Filtros solares orgânicos ou filtros químicos são moléculas que absorvem os fótons da radiação solar, distribuindo sua energia em sua estrutura molecular. Filtros UVA absorvem a radiação em comprimentos de onda compreendidos entre 320 e 400 nm. Já os filtros UVB absorvem a radiação em comprimentos de onda compreendidos entre 290 e 320 nm. São os mais difundidos no mercado porque são transparentes, não mancham roupas e precisam de uma camada de aplicação fina, assim, cosmeticamente, são mais aceitáveis. (MOTA; PÁEZ; SERRANO, 2003; SUOZZI; TURBAN; GIRARDI, 2020)

Os filtros químicos absorvem a radiação UV devido à presença de cromóforos em sua estrutura química, os quais estão associados a elétrons  $\pi$  em um sistema conjugado. O mecanismo de forma geral funciona quando a molécula absorve um fóton, há energia suficiente para promover que um elétron passe para um estado energético mais elevado e, portanto, a molécula sai do estado fundamental ( $S_0$ ) e passa a um estado excitado ( $S_1$ ,  $S_2$ ) (Figura 7). Após entrar no estado excitado a molécula tem algumas vias para liberar o fóton voltando, assim, ao estado fundamental: (I) emitir o fóton e voltar ao estado fundamental; este processo é chamado de fluorescência; (II) voltar ao estado fundamental emitindo a energia

térmica por meio de um relaxamento vibracional; (III) sofrer algum tipo de reação a partir dos estados excitados, que é geralmente denominado fotoquímica. (KIMBROUGH, 1997; SOTOMAYOR; MOREIRA, 2008; SUOZZI; TURBAN; GIRARDI, 2020)

**Figura 7** – Diagrama de Jablonski. Indica as energias associadas com os estados fundamental e o excitado de menor energia. As setas vermelhas representam as relaxações vibracionais mais comuns que também ocorrem no caso dos filtros UV.



Fonte: SOTOMAYOR; MOREIRA, 2008

Filtros solares inorgânicos também conhecidos como filtros físicos, são compostos por materiais inorgânicos como o dióxido de titânio ( $TiO_2$ ) e óxido de zinco ( $ZnO$ ). Esse tipo de filtro age, principalmente, pela dispersão e com a reflexão da radiação UV. Normalmente são adicionados a composição de protetores solares, que já contenham filtros químicos, dessa forma a combinação dos filtros solares acarreta

uma maior abrangência do espectro de proteção contra os raios UV. (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; SCHNEIDER; LIM, 2019)

Sendo assim, filtros solares inorgânicos tornaram-se indispensáveis quando se fala sobre fotoproteção. Um dos problemas relacionados ao uso de filtros inorgânicos é o aspecto visual, uma vez que seus componentes, dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) e óxido de zinco (ZnO), quando aplicados a pele forma uma barreira física com uma coloração esbranquiçada. Tentando resolver esse desconforto visual, esses componentes são usados em formulações como nanopartículas, ou seja, com um tamanho <100 nm. Desta maneira, com um tamanho menor dessas partículas, apresentam maior aceitabilidade cosmética pelos usuários, pois são muito menos visíveis após a aplicação. O composto óxido de zinco (ZnO) tem uma ampla curva de dispersão UVA - UVB, enquanto dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) fornece melhor proteção UVB. (SCHNEIDER; LIM, 2019)

## **2.4 Química computacional**

A química computacional (QC) faz uso de técnicas computacionais na resolução de problemas químicos. Dentro desta vertente científica, por meio de métodos de química teórica, é possível o entendimento de mecanismo de deslocamento eletrônico tal como absorção de UV. Visto isso, a utilização da QC pode contribuir para o desenvolvimento de novos filtros UV orgânicos. Assim, técnicas computacionais nos permitem modelar estruturas, definir relações e propriedade de compostos químicos, essa ferramenta também permite a previsão e análise de propriedades e dos diferentes estados das moléculas. (RITCHIE; MCLAY, 2012; GARCIA et al., 2015)

## **2.5 Modelagem Molecular**

A modelagem molecular se define como um conjunto de métodos computacionais que se destina a simular sistemas físicos e químicos, buscando gerar, manipular e analisar representações realistas de estruturas moleculares obtidas a partir de cálculos de propriedades físico-químicas por meio da química computacional. Assim, utilizando-se esses métodos, por meio de programas específicos, aplicados à modelos de estruturas químicas é possível extrair informações importantes dos

compostos estudados e utiliza-las para planejar novos derivados com as propriedades desejadas de maneira otimizada. (SANTOS et al., 2014; OLIVEIRA, 2018)

Os estudos de modelagem molecular permitem a determinação, visualização e manipulação das mais diversas propriedades de parâmetros geométricos (por exemplo, comprimento e ângulo de ligação) e eletrônicos (tais como energia dos orbitais de fronteira, energias de transições, polaridade, cargas etc.) essas informações refletem como os compostos simulados reagem e interagem uns com os outros, nos permitindo prever seu comportamento e aplicações. (RITCHIE; MCLAY, 2012; OLIVEIRA, 2018)

A grande parte dos programas de modelagem são capazes de prever propriedades químicas com um alto grau de precisão e diversos estudos demonstram a equivalência dos parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos tanto teoricamente quanto experimentalmente. Dessa forma, a escolha dos métodos é dependente das propriedades que serão avaliadas, da precisão desejada e da capacidade computacional disponível para a realização dos cálculos. (SANT'ANNA, 2009; DE FREITAS; RAMALHO, 2013; VERMA; TRUHLAR, 2020; YE; YANG; LIU, 2021)

Os principais métodos de cálculos utilizados são a mecânica molecular, a dinâmica molecular e os métodos quânticos. Já os métodos quânticos compreendem os métodos *ab initio*, os métodos semi-empíricos e os métodos baseados no funcional da densidade. (SANT'ANNA, 2009; GARCIA, 2014; OLIVEIRA, 2018)

Neste trabalho serão utilizados os métodos quânticos baseados na teoria do funcional da densidade tempo-dependente (TD-DFT) buscando estudar e analisar os estados fundamentais e excitados, orbitais moleculares e simular espectros de absorção.

### **2.5.1 Métodos *ab initio***

Os métodos mecânico-quânticos *ab initio* tem os cálculos realizados a partir de constantes físicas fundamentais utilizando equações exatas, envolvendo a população eletrônica total de molécula sem utilização de parâmetros experimentais e sem medidas adicionais. (SANT'ANNA, 2002)

Os primeiros métodos para o cálculo da estrutura eletrônica foi o de Hartree-Fock (HF), que emprega a equação integral *Schrödinger* para tratar todos os elétrons de um sistema químico. Este modelo utiliza conjuntos de funções de base (conjunto de bases), tais como as funções do Tipo Slater (STO) e funções gaussianas (GTO 3-21G, 6-31G). (SANTOS et al., 2014)

A principal vantagem da abordagem *ab initio* é sua independência em dados experimentais. Ao contrário do caso dos métodos semi-empíricos que serão abordados posteriormente, não há necessidade de calibração ou ajuste de parâmetros. Assim, métodos *ab initio* também podem ser usados para cálculos de algumas características estruturais e mecânicas de sistemas hipotéticos, ou seja, para predição de propriedades de materiais que ainda não foram desenvolvidos. (POKLUDA et al., 2015)

A desvantagem é que apesar dos métodos *ab initio* dão uma previsão quantitativa de alta qualidade para uma ampla variedade de sistemas, requerem uma maior quantidade de tempo e tem alto custo computacional. Neste sentido, a teoria do funcional da densidade (DFT) foi desenvolvida para incluir efeitos de correlação sem utilizar-se dos métodos de função de onda de alto custo computacional. Hoje em dia, a maioria dos métodos *ab initio* usados na ciência dos materiais e na física do estado sólido são baseados no DFT. (POKLUDA et al., 2015)

### **2.5.2 Métodos semi-empírico**

Os métodos semi-empíricos utilizam dados experimentais, tais como geometria de equilíbrio de calor de formação, momento dipolar molecular e potenciais de ionização, ou previamente calculada pela equação de *Schrödinger*, a partir de aproximações incluindo apenas os elétrons da camada de valência do sistema. Aproximações são utilizadas para avaliar movimento de elétrons envolvidos em reações químicas e, também, em outros fenômenos eletrônicos, permitindo que integrais presentes neste método, possam simplificar os cálculos *ab initio*. (LEACH, 2001; SANT'ANNA, 2002)

### 2.5.3 Método baseado no modelo funcional de densidade

A teoria do funcional de densidade (DFT do inglês *Density Functional Theory*) é um método mecânico quântico que se utiliza do pressuposto de que todas as propriedades do sistema são funções da densidade de carga, sendo assim capaz de fornecer uma descrição exata da estrutura, da energia e propriedades moleculares de compostos. Por meio da extensão da eficiência dos DFT calculados para estados excitados, teoria funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT) pode-se obter a determinação informações experimentais. (GOVINDARAJAN et al., 2012)

A função exata do método não é conhecida, por esse motivo existe uma ampla variedade de diferentes funcionais as quais podem proporcionar diferentes resultados para o mesmo problema. Alguns funcionais foram desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental e outros partiram da parametrização de funções que melhor se ajustam a dados experimentais, tendo isso em base pode-se dizer que existem versões *ab initio* e semi-empíricos do modelo DFT. Amplamente utilizado para muitos tipos diferentes de compostos devido à sua precisão relativamente alta e baixo custo computacional um dos modelos mais utilizados é o modelo do funcional de troca híbrido de 3 parâmetros de Becke e do funcional de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP), devido à qualidade dos seus resultados, particularmente para moléculas orgânicas. (SANT'ANNA, 2009; SANTOS et al., 2014; YE; YANG; LIU, 2021)

Por esse motivo diferente estudiosos vem utilizando o método TD-DFT com o objetivo de compreender as transições eletrônicas de compostos orgânicos, calcular os espectros de absorção e emissão, podendo também descrever os estados fundamentais e excitados, com seus respectivos orbitais moleculares ocupados e virtuais. (ADAMO; JACQUEMIN, 2013; TOWNSEND; GRAYSON, 2020; JI et al., 2021; YE; YANG; LIU, 2021)

## 2.6 Aplicação da modelagem molecular em filtros solares

Estudos e aplicações dos métodos de modelagem molecular em filtros solares ainda são pouco utilizados por ser algo recente e ainda em desenvolvimento. Abaixo estão apresentados alguns estudos que demonstram como as técnicas computacionais podem ser auxiliares às técnicas experimentais na avaliação e compreensão das propriedades moleculares e nas previsões espectrais.

Empregou-se, com sucesso, métodos de modelagem molecular em estudo realizado por nosso grupo, na avaliação e predição do perfil de absorção de moléculas da classe dos cinamatos. Assim, utilizou-se do composto p-metoxicinamato de etilexila como base para o método de validação utilizando dos funcionais DFT, B3LYP, B3P86, BHANDH, BP86, OLYP e PBEPBE e a base 6-311+G(d,p), buscando encontrar o funcional que melhor descrevesse o espectro de absorção para essa classe de compostos. Dessa forma, conclui-se que os funcionais B3LYP e B3P86 foram os que mais se aproximavam dos resultados obtidos por métodos experimentais. O estudo também avaliou as transições eletrônicas que ocorrem em algumas moléculas do grupo dos cianatos e pode concluir que o método promissor na predição de diferentes compostos. (GARCIA et al., 2015)

Em outro trabalho, Trossini e colaboradores avaliaram os perfis de absorção das formas isoméricas do avobenzona, tautômeros e foto isômeros, no qual se faz uma investigação detalhada dos mecanismos de foto estabilidade e tautomerismo da avobenzona utilizando métodos de DFT, funcional realizada ao nível B3LYP e base 6-31G (d, p). O perfil espectral de UV de avobenzona também foi simulado, e os resultados mostraram boa concordância com os dados experimentais. Além disso, os cálculos empregados foram capazes de distinguir tautômeros e foto isômeros do filtro orgânico estudados com base nas suas propriedades, mostrando, assim, o potencial para o desenvolvimento de novos filtros UV orgânicos. (TROSSINI et al., 2015)

Benzofenonas e seus derivados são uma soma de suma importância nos filtros solares químicos pela capacidade de absorção nas faixas de UVA e UVB. Foram estudadas por meio de métodos DFT e TD-DFT com o funcional B3LYP e base de cálculo 6-31G(d) as propriedades estruturais, eletrônicas e espectrais das benzofenonas. O comprimento de onda máximo de absorção obtido pelos cálculos de

TD-DFT no vácuo resultou em bandas bastante parecidas com as obtidas experimentalmente. O estudo demonstrou que a principal transição eletrônica ocorre entre os orbitais de HOMO e LUMO. O estudo demonstrou que compostos derivados das benzofenonas podem ter características úteis no desenvolvimento de novos filtros solares. (CORRÊA et al., 2012)

Sendo assim, a modelagem molecular se mostra como um método computacional bastante promissor nos estudos de comportamento molecular em estudos da radiação UV, podendo ser aplicada na predição de mecanismos de ação, no entendimento das transições eletrônicas e no planejamento de potentes novos compostos com capacidades fotoprotetoras.

## **2.7 Aplicações do fator de proteção solar teórico**

Os métodos teóricos utilizados são geralmente de dois tipos. Métodos que envolvem a medição da absorção ou a transmissão da radiação UV por meio de filtros fotoprotetores em placas de quartzo ou biomembranas, e métodos nos quais se analisam as características de absorção de determinadas moléculas ou soluções com base na análise espectrofotométrica. (DUTRA et al., 2004; SURBER et al., 2021)

O método teórico para cálculo do fator de proteção solar amplamente utilizado, tem como base a análise espectrofotométrica, foi descrito por Sayre e colaboradores em 1979, posteriormente foi modificado e simplificado por Mansur e colaboradores em 1986. Desde então o método de Mansur vem sendo aplicado em diversos estudos *in vitro* para a predição do fator de proteção solar (FPS). (SAYRE et al., 1979; MANSUR et al., 1986).

A avaliação da confiabilidade e reprodutibilidade do método de determinação do fator de proteção solar (FPS) teórico, por meio da utilização do espectrofotômetro, foi realizada por Yang e colaboradores (2018), que comparou resultados obtidos por métodos teóricos e os resultados obtidos por meio dos métodos *in vivo*, na determinação e análise do FPS. Assim, determinou-se o FPS, por métodos teórico e *in vivo*, para diferentes soluções utilizando o composto óleo de cártamo como base e em mistura com diferentes outros fotoprotetores já conhecidos, tais como metoxicinamato de etilexila, avobenzona e dibenzoato de dipropilenoglicol Para o método teórico os cálculos do fator de proteção solar se utilizaram do método proposto

por Mansur com seu fator de correlação modificado. Os métodos *in vivo* foram realizados no *AMA Laboratories*. Os testes *in vivo* apresentaram um FPS médio de 31,98 com o desvio padrão médio de 1,7. E o método espectrofotométrico forneceu um valor médio de FPS muito semelhante de 31,19 com desvio padrão médio de 0,72. A diferença entre os valores médios de FPS para os dois métodos foi de 0,79 unidades de FPS. Para este estudo os valores de FPS tanto teóricos como através de métodos *in vivo* foram muito próximos.(YANG et al., 2018)

Em outro estudo, os métodos teóricos de foram aplicados na determinar do fator de proteção solar de óleos de plantas medicinais, usados em cosméticos. Assim, diluições hidroalcoólicas destes óleos foram preparadas e sua capacidade fotoprotetora foi avaliada *in vitro* e a atividade fotoprotetora por espectrofotometria. Avaliou-se o FPS para os óleos de oliva, coco, rícino, amêndoa, mostarda, chaulmoogra, gergelim, hortelã-pimenta, e tulsi, lavanda, laranja, eucalipto, tea tree e de óleo de rosa. O trabalho classificou o FPS obtido, para cada solução, usando o método de Mansur, sendo os mais altos do óleo de azeite e o óleo de coco com valores em torno de 8. O trabalho concluiu que a metodologia pode ser útil como um método rápido de controle de qualidade. Pode ser utilizado durante o processo de produção, na análise do produto final e, ainda, fornecer informações importantes antes de proceder aos testes *in vivo*.(KAUR; SARAF, 2010)

Com o objetivo de determinar o fator de proteção solar (FPS) de emulsões de protetores solares contendo filtros solares físicos e químicos por meio do método de Mansur. Dutra e colaboradores avaliaram dez amostras diferentes de emulsões de filtro solar comercialmente disponíveis de vários fabricantes. Os valores marcados na embalagem estavam na faixa de 8 a 30 FPS. O método teórico de avaliação do fator de proteção solar rendeu resultados onde os valores de FPS de 30% das amostras analisadas estão de acordo com o FPS marcado, 30% apresentaram valores de FPS acima da quantidade marcada e 40% apresentaram valores de FPS abaixo de quantidade rotulada. O grupo determinou que o método espectrofotométrico proposto é simples e rápido para a determinação *in vitro* dos valores de FPS de emulsões de protetores solares e pode fornecer dados bastante significativos. (DUTRA et al., 2004)

### **3 OBJETIVO**

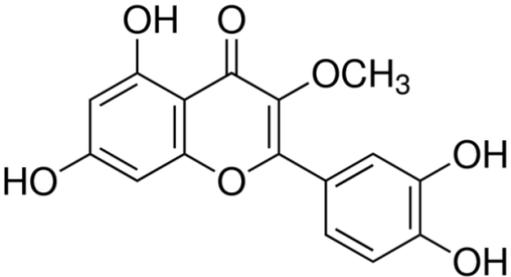
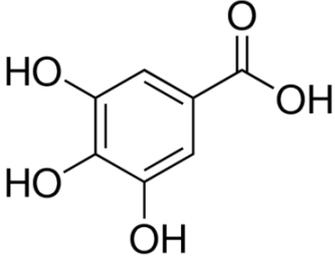
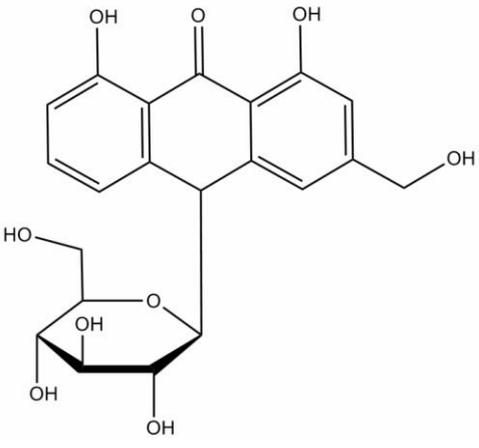
O presente trabalho teve como objetivo realizar estudos de modelagem molecular para compostos de origem natural (3-O-metilquercetina, ácido gálico aloína, catequina, resveratrol e quercetina), buscando investigar sua relevância para serem utilizados como filtros solares. Para isso foram aplicados métodos para simular e prever espectros UV-Vis, além de avaliar as transições eletrônicas e orbitais moleculares, validando os resultados obtidos por métodos computacionais com os obtidos através de métodos experimentais e calcular o potencial fator de proteção solar (FPS) para cada molécula.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

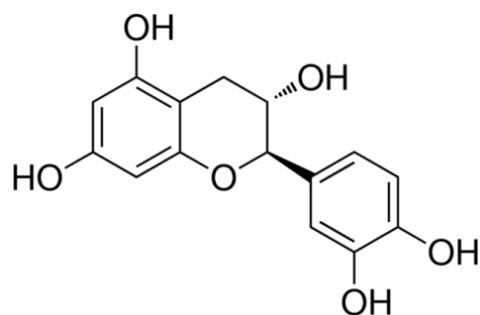
### 4.1 Compostos Utilizados

A escolha dos compostos baseou-se em estudos relatam seu potencial utilização na área da fotoproteção. (YILMAZ; TOLEDO, 2004; NICHOLS; KATIYAR, 2010; AK MISHRA, A MISHRA, 2011; ABURJAI; TAYSEER, 2019)

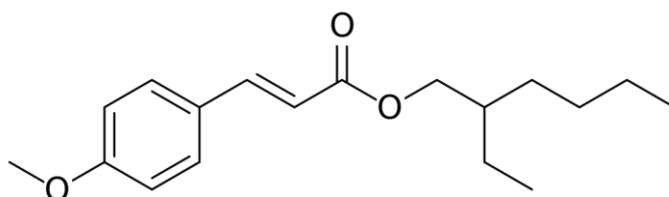
**Tabela 1** – Estruturas dos compostos de origem natural utilizados.

Composto	Estrutura
3-O-metilquercetina	 <p>The structure shows a flavan-3-ol core (quercetin) with a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>) at the 3-position of the C-ring. The A-ring has hydroxyl groups at positions 5 and 7. The C-ring has a carbonyl group at position 4 and a hydroxyl group at position 3. The B-ring is a 3,4-dihydroxyphenyl group.</p>
ácido gálico	 <p>The structure shows a benzene ring with three hydroxyl groups (-OH) at positions 2, 3, and 4, and a carboxylic acid group (-COOH) at position 1.</p>
aloína	 <p>The structure shows a flavonoid core (quercetin) with a hydroxymethyl group (-CH<sub>2</sub>OH) at the 3-position of the C-ring. The A-ring has hydroxyl groups at positions 5 and 7. The C-ring has a carbonyl group at position 4 and a hydroxyl group at position 3. The B-ring is a 3,4-dihydroxyphenyl group. The structure is shown as a glycoside, with a glucose molecule attached to the 3-position of the C-ring via an oxygen atom.</p>

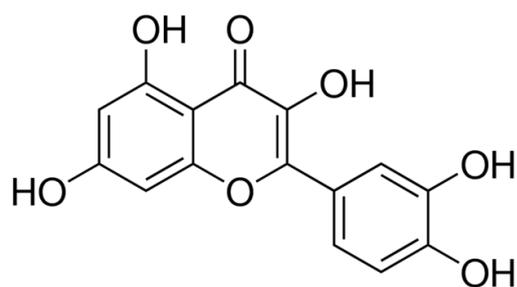
**catequina**



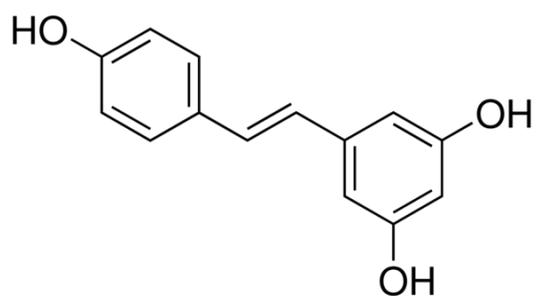
**p-metoxicinamato de etilexila  
(EMC)**



**quercetina**



**resveratrol**



## 4.2 Material

- Computador PC Windows, processador i7, 8 Gb de memória RAM, HD 1Tb, placa de vídeo ATI Radeon 2Gb.
  - Servidor de ultra processamento SX 24 U, 50GB RAM, 4 Tb HD, GPU Nvidia quadra.
- Softwares para modelagem molecular

Gaussian 09 Revisão D.01
Gaussview 4.1.2
Spartan 14 V1.1.4
Avogrado 1.2.0n
SWizard 4.6

- Balança analítica Shimadzu – modelo: ATY224
- Pipeta Pasteur
- Balão volumétrico 25,0 mL
- Balão volumétrico 50,0 mL
- Pipeta Gilson Microman M250 50-250ul
- Metanol grau HPLC (Sigma-Aldrich®)
- Espectrofotômetro UV-Visível – Thermo Scientific® Evolution 600, munido de cubeta de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico e acoplado a um sistema computacional
- quercetina (Sigma-Aldrich®)
- resveratrol(Sigma-Aldrich®)

## 4.3 Métodos

### 4.3.1 Validação do método

Inicialmente, realizou-se a construção do composto p-metoxicinamato de etilexila (EMC) utilizando o programa Gaussview 4 (FRISCH, 2004). Após a construção foi submetida a cálculos conformacionais empregado o programa Spartan 14 (WAVEFUNCTION, 2013) utilizando o método semi-empírico PM6 com o propósito de encontrar estruturas 3D em uma conformação energética mais estável. A conformação mais estável gerada teve sua geometria otimizada pelo método DFT com os funcional B3LYP e a base 6-311+G(d,p) no programa Revisão D.01 (FRISCH, 2009).

O efeito do solvente utilizado foi avaliado aplicando o modelo implícito de solvente IEFPCM do metanol ( $\epsilon=32,61$ ), esse solvente foi escolhido pois foi o mesmo solvente que foi utilizado no ensaio experimental.

Foi realizada a análise de frequência utilizando-se do programa Gaussian 09 mesmo nível de teoria das otimizações das geometrias. Utilizou-se o programa Gaussview para fazer a extração dos dados referentes as principais transições eletrônicas, força de oscilador e coordenadas Epsilon (absortividade molar) nos respectivos comprimentos de onda na faixa de 100 a 500nm dessa forma obtendo-se gráficos teóricos de absorção UV. (GARCIA et al., 2015)

### 4.3.2 Simulação de espectro de UV por TD-DFT para os produtos naturais

A simulação dos espectros UV foi realizada para os compostos naturais descritos na tabela 1.

A construção dos modelos estruturais dos compostos foi realizada utilizando o programa Gaussview 4 (FRISCH, 2004), estes foram submetidos a cálculos conformacionais empregando o programa Spartan 14 (WAVEFUNCTION, 2013) utilizando o método semi-empírico PM6.

A conformação mais estável gerada teve sua geometria otimizada pelo método DFT com o funcional B3LYP e a base 6-311+G(d,p) no programa Gaussian 09 (FRISCH, 2009).

O efeito do solvente utilizado foi avaliado aplicando o modelo implícito de solvente IEFPCM do metanol ( $\epsilon=32,61$ ), esse solvente foi escolhido pois foi o mesmo solvente que foi utilizado no ensaio experimental.

Foi realizada a análise de frequência utilizando-se do programa Gaussian 09 mesmo nível de teoria das otimizações das geometrias.

Os estados excitados foram calculados utilizando o método TD-DFT com os mesmos funcionais e base de cálculo da otimização, a partir do estado fundamental das geometrias otimizadas. Foi utilizado o programa Gaussview para fazer a extração dos dados referentes as coordenadas Epsilon (absortividade molar) nos respectivos comprimentos de onda na faixa de 100 a 500nm dessa forma obtendo-se gráficos teóricos de absorção UV.

#### **4.3.3 Comparação dos perfis de absorção experimental e computacional**

Foi realizado, também, os estudos dos perfis de absorção gerados por meio de espectrofotometria. Para esses estudos os compostos quercetina e resveratrol forma utilizados como um padrão a fim de comparar a equivalência entre perfis de absorção obtidos pelo método computacional e por método experimental.

Para esse estudo se utilizou um espectrofotômetro UV-Visível – Thermo Scientific® Evolution 600, munido de cubeta de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico e acoplado a um sistema computacional realizando uma amostragem na faixa de 240 a 400nm, se utilizou uma solução de 3,048mg/l para a quercetina e 3,06mg/l para o reveratrol, ambos utilizaram o solvente metanol.

#### **4.3.4 Fator de proteção solar teórico**

Para a realização desse cálculo foi utilizado o método descrito por Mansur *et al.* (1986), que foi modificada a partir do método *in vitro* proposto por Sayre *et al.* (1979) utilizando espectrofotometria UV (SAYRE *et al.*, 1979; MANSUR *et al.*, 1986).

$$FPS_{\text{experimental}} = FC * \sum_{290}^{320} EE(\lambda) * I(\lambda) * Abs(\lambda)$$

Sendo: EE ( $\lambda$ ) - espectro de efeito eritematoso; I ( $\lambda$ ) - espectro de intensidade solar; Abs ( $\lambda$ ) - absorvância do filtro solar; FC - fator de correção (= 10). Os valores de EE x I são constantes. Eles foram determinados por Sayre *et al.* (1979) e são apresentados na tabela abaixo:

<b>Comprimento de onda (<math>\lambda</math> nm)</b>	<b>EE x I (constante)</b>
<b>290</b>	0,0150
<b>295</b>	0,0817
<b>300</b>	0,2874
<b>305</b>	0,3278
<b>310</b>	0,1864
<b>315</b>	0,0839
<b>320</b>	0,018
<b>Total</b>	1

Os valores foram comparados entre os perfis de absorção de UV-Vis dos métodos computacionais e os métodos utilizando um espectrofotômetro.

Para o método experimental se utilizou o método de Mansur sem modificações, porém para se propor o cálculo do fator de proteção solar foi necessário modificar a fórmula para que se adeque aos resultados obtidos pelo GaussView 4. A modificação necessária foi substituir a somatória de absorvância por absorvidade ( $\epsilon$ ) e o CF (fator de correlação) substituído por  $2500^{-1}$ .

$$FPS_{\text{computacional}} = 2500^{-1} * \sum_{290}^{320} EE(\lambda) * I(\lambda) * \epsilon(\lambda)$$

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

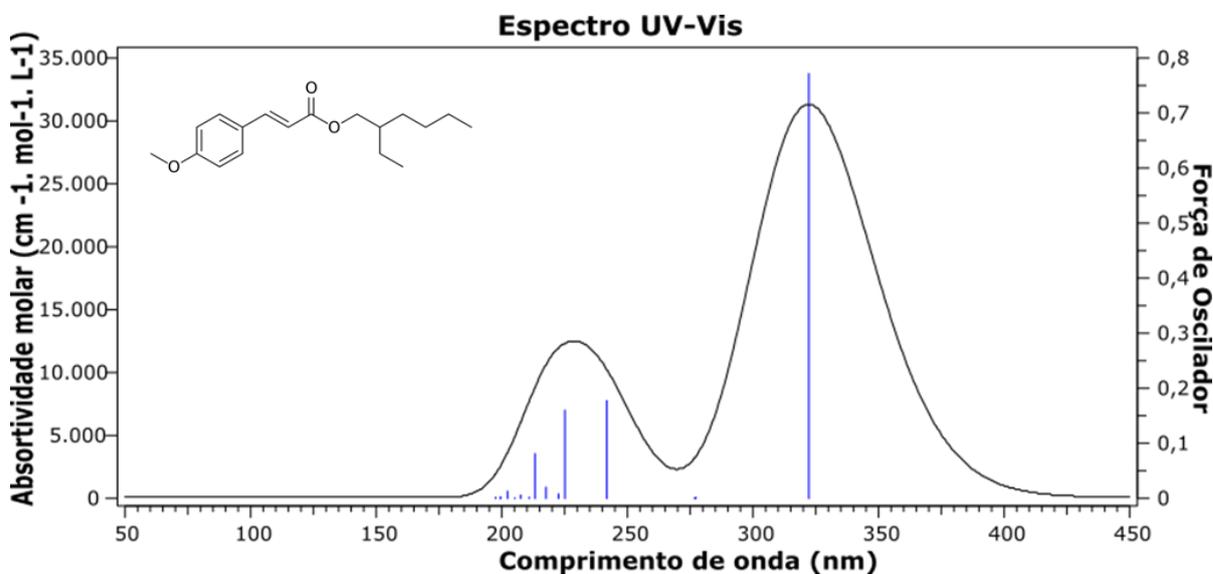
A evolução científica e tecnológica levou a avanços significativos em diversas áreas do conhecimento, possibilitado, assim, a utilização de ferramentas modernas, tais como a modelagem molecular, à auxiliar em estudos a nível moléculas para diversas moléculas e suas características em sistemas cada vez mais complexos. Utilizando técnicas computacionais este estudo busca ser de grande utilidade como pré-avaliação para novas moléculas que possam ser utilizadas como filtros solares, por meio da avaliação os perfis de absorção UV-Vis, as principais transições eletrônicas e determina o fator de proteção solar teórico.

### 5.1 Predição do Espectro de absorção do *p*-metoxicinamato de etilexila (EMC)

De modo a adquirir conhecimento e habilidades para executar os cálculos planejados, foram repetidos os estudos para o o composto *p*-metoxicinamato de etilexila (EMC), utilizando o programa Gaussian 09 Revisão D.01. Os resultados obtidos corroboraram com os obtidos anteriormente pelo nosso grupo (GARCIA, 2015), deste modo consideramos o método validado e adequado para o progresso deste trabalho. O espectro UV-Vis obtido demonstra a absorvidade molar, as principais transições eletrônicas (principais estados singletos, também chamados de bandas de absorção) e a força de oscilador (figura 8).

Um átomo ou molécula pode absorver luz e efetuar uma transição de um estado quântico para outro, a força de oscilador é um parâmetro físico que demonstra a permissão de transição eletrônica radiativa das moléculas e pode ser ajustado por meio da incorporação de diversos grupos funcionais. Resumidamente a força de oscilador é um valor adimensional para expressar a força da transição. (LEE; JO; PARK, 2015)

**Figura 8** – Resultados obtidos para o composto *p*-metoxicinamato de etilexila (EMC), utilizando a metodologia de TD-DFT. As linhas azuis estão demonstrando as principais transições eletrônicas (singletos).



## 5.2 Determinação dos espectros teóricos calculados por TD-DFT para os diferentes compostos

As estruturas dos compostos selecionados, após serem construídos no programa Gaussview 4 (FRISCH, 2004), foram submetidos a cálculos conformacionais empregando o programa Spartan 14 (WAVEFUNCTION, 2013), utilizando o método semi-empírico com funcional (PM6). Assim, foram geradas estruturas 3D em uma conformação energética mais estável, esse processo é necessário pois a conformação mais estável e com energia mínima local. (CARVALHO et al., 2003)

Dentre as conformações geradas, a conformação mais estável teve sua geometria otimizada pelo método DFT com o funcional B3LYP e a base 6-311+G(d,p) aplicando o modelo implícito de solvente IEFPCM do metanol ( $\epsilon=32,61$ ) por meio do programa Gaussian 09 (FRISCH, 2009). A literatura sugere que em sistema muito conjugados como no caso dos filtros solares, a adição das funções de difusão (+) e

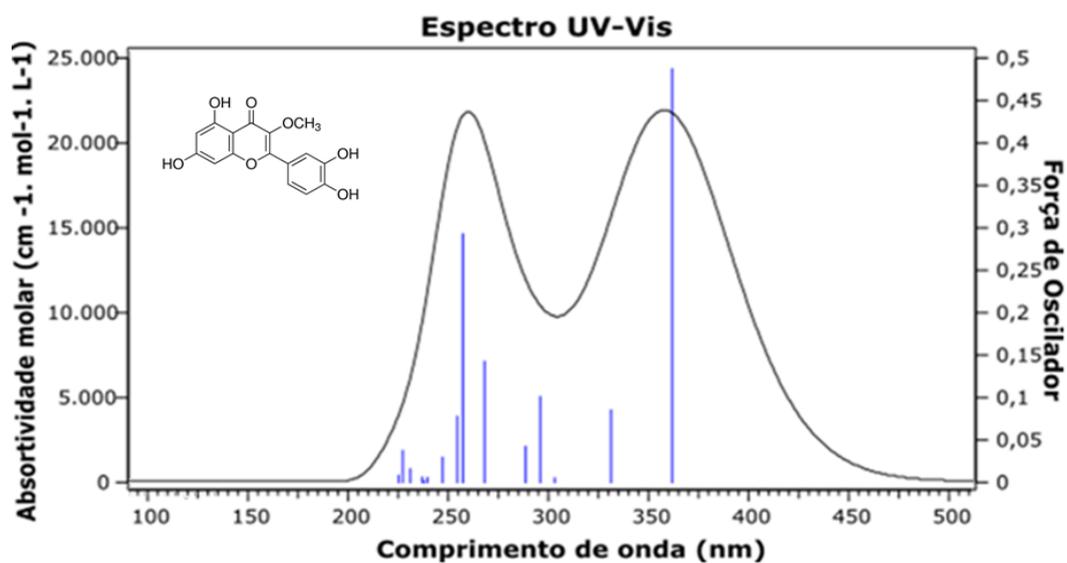
de polarização (d,p) geram dados mais precisos e confiáveis quando se realizam estudos de distribuição eletrônica. (MILLOT et al., 2012)

Foi realizada a análise vibracional (frequência) no mesmo nível de teoria das otimizações das geometrias com o objetivo de confirmar a ausência de frequências imaginárias. É essencial que a conformação obtida se localize em um ponto mínimo de energia com frequência positiva, visto que frequências negativas demonstram condições conformacionais imaginária (OCHTERSKI, 2020). Para os compostos estudados não houve implicações de frequência negativa, demonstrando, assim, que a análise conformacional realizada pelo método semi-empírico PM6 foi adequada e que essas conformações podem ser consideradas reais e com qualidade suficiente para as próximas etapas do trabalho.

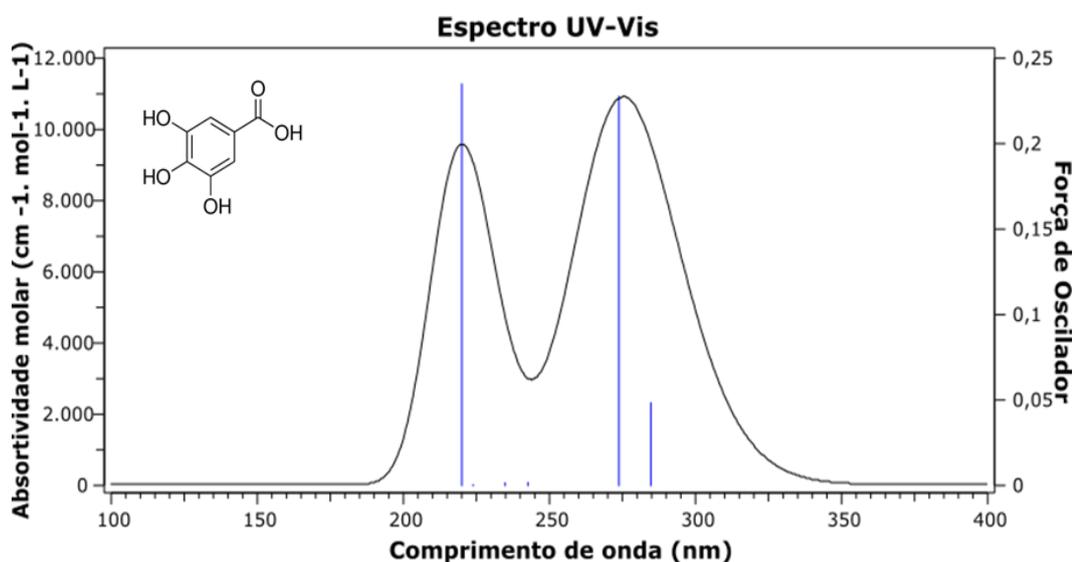
Após a otimização inicial das estruturas, a próxima etapa foi calcular suas propriedades eletrônicas a partir do método TD-DFT com o funcional B3LYP e a base 6-311+G(d,p). Esses cálculos nos permitiram gerar dados suficientes para compreender os principais estados eletrônicos teóricos dos compostos estudados, nos permitindo simular as transições energéticas e perfis de absorção UV-vis (dados de absorvidade molecular). Com o programa Gaussview 4 (FRISCH, 2004) foram extraídas as informações relacionadas aos estudos de transição de energia e as imagens das principais transições eletrônicas que ocorrem nos compostos e seus gráficos de absorção UV-VIS, os quais são apresentados na figura 9.(GARCIA et al., 2015)

**Figura 9** – Espectros teóricos calculados por TD-DFT para os diferentes compostos, as linhas azuis estão demonstrando as principais transições eletrônicas (singletos).

**(a) 3-O-metilquercetina**

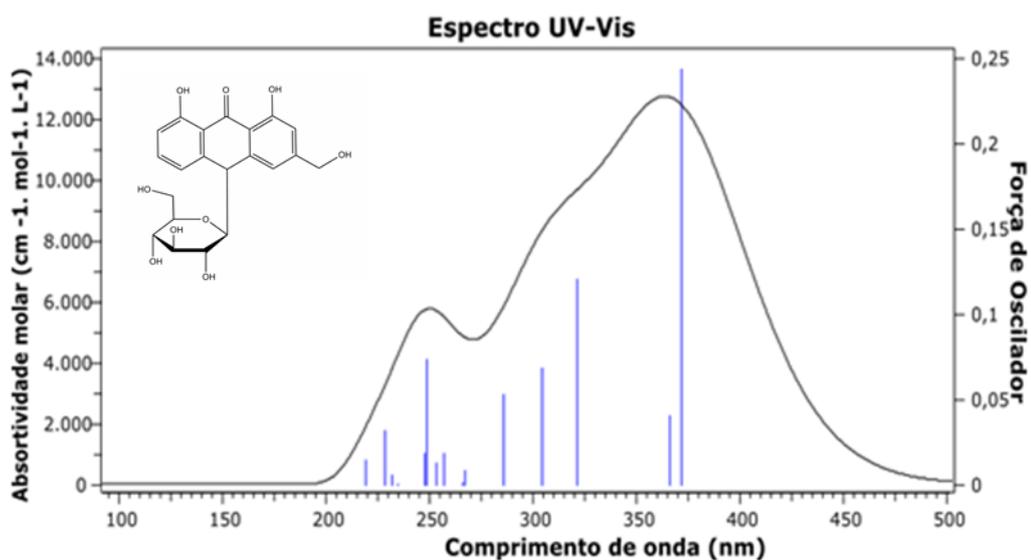


**(b) ácido gálico**

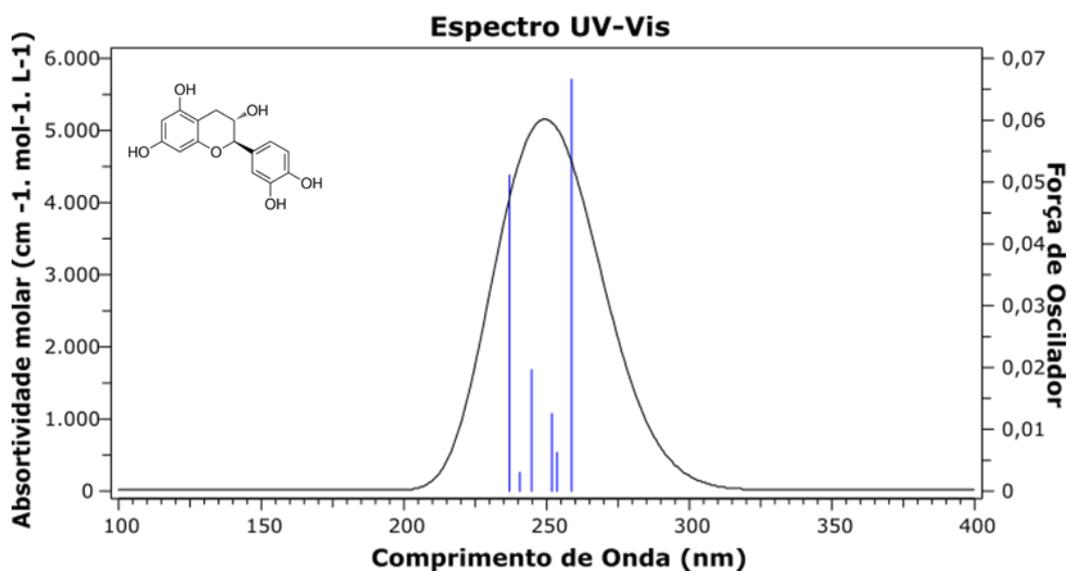


**Figura 9 (continuação)** – Espectros teóricos calculados por TD-DFT para os diferentes compostos, as linhas azuis estão demonstrando as principais transições eletrônicas (singletos).

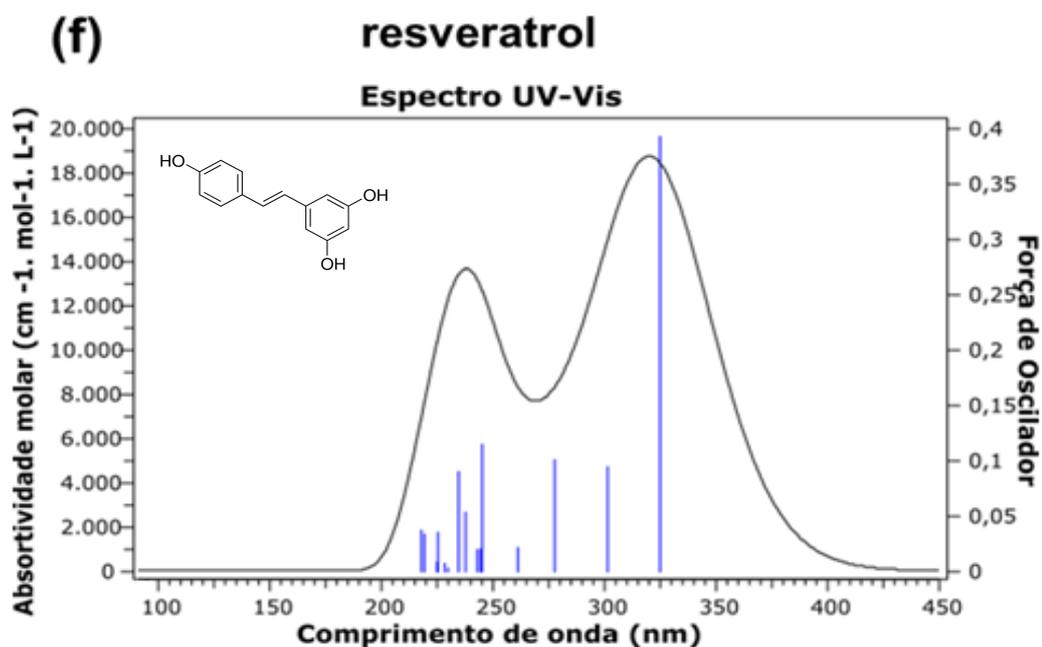
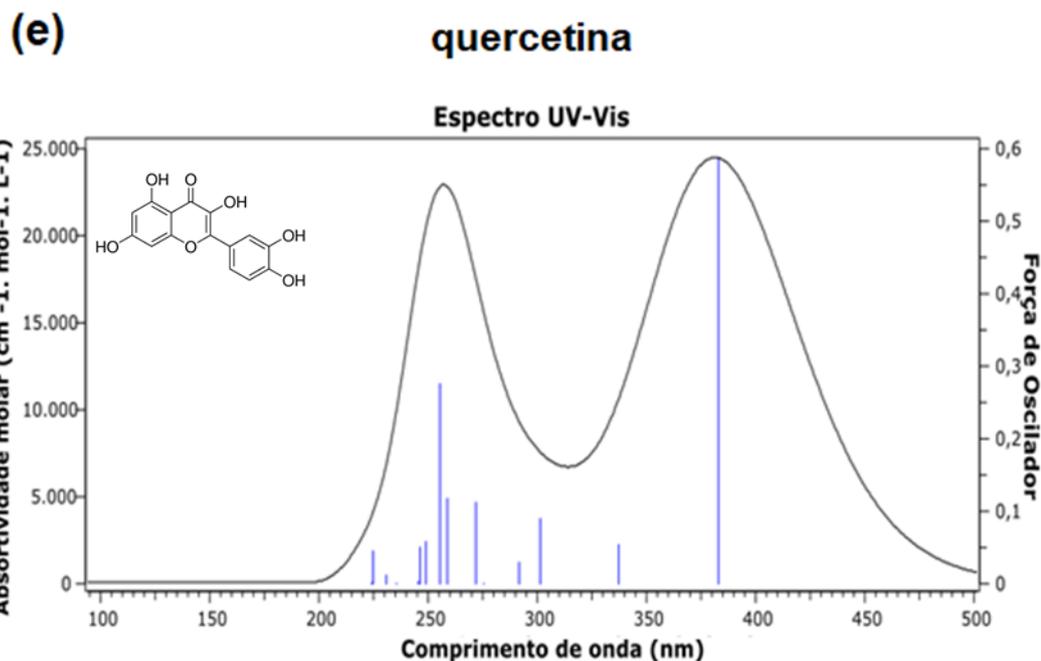
**(c) aloína**



**(d) catequina**



**Figura 9 (continuação)** – Espectros teóricos calculados por TD-DFT para os diferentes compostos, as linhas azuis estão demonstrando as principais transições eletrônicas (singletos).



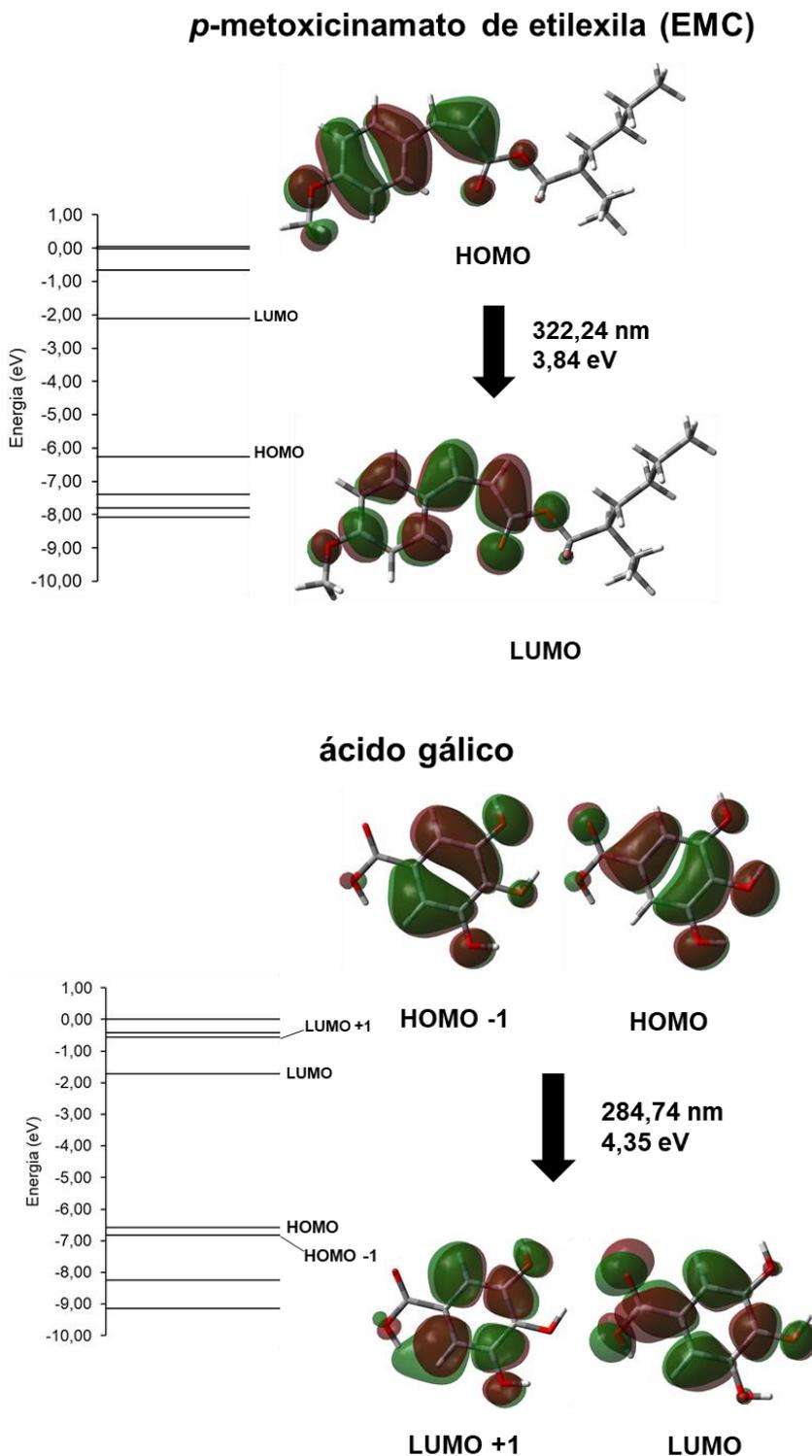
Os resultados obtidos também foram analisados no programa Swizard (tabela 2) e, também, através de representações geradas no Gaussview demonstram as principais transições eletrônicas calculadas por TD-DFT, essas transições demonstram a contribuição de cada orbital para que a principal transição eletrônica e responsável área do pico de absorvidade molar ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) ocorra.

**Tabela 2** – Resultados obtidos com o programa SWizard.

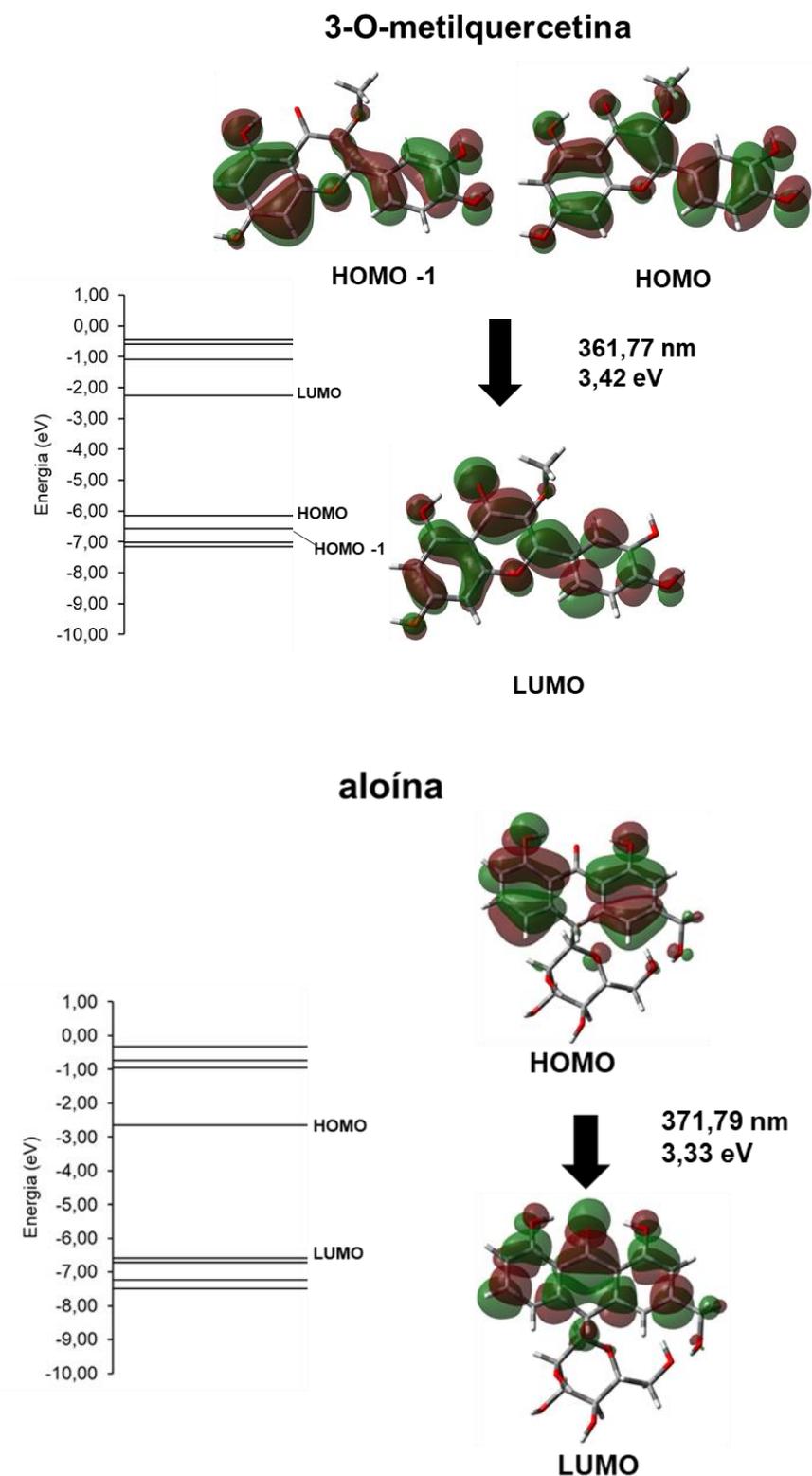
<b>Composto</b>	<b><math>\lambda_{\text{máx}}</math> (nm)</b>	<b>Energia (eV)</b>	<b>Contribuição</b>
3-O-metilquercetina	361,77	3,43	H → L (+93%) H-1 → L (+62%)
ácido gálico	284,74	4,35	H → L (+27%) H → L+1 (9%)
aloína	371,79	3,33	H → L (+98%) H → L (+74%)
catequina	258,74	4,79	H-1 → L (+9%) H-3 → L+1 (7%)
EMC	322,2	3,85	H → L (+99%)
Quercetina	383,01	3,24	H → L (+96%)
resveratrol	324,93	3,82	H → L (+97%)

Utilizando o software Gaussview foi possível calcular, ainda, os orbitais envolvidos na principal transição eletrônica e obter as energias dos orbitais entre o HOMO -3 e o LUMO +3, apresentados na tabela 2, para gerar os gráficos da figura 10. As representações e imagens foram geradas a partir dos dados calculados no software Gaussview e demonstra os orbitais envolvidos na principal transição eletrônica e a energia necessária para que essa transição ocorra. Para todos os compostos essa transição se localiza na área próxima ao pico de absorção ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) da molécula na camada UV-Vis

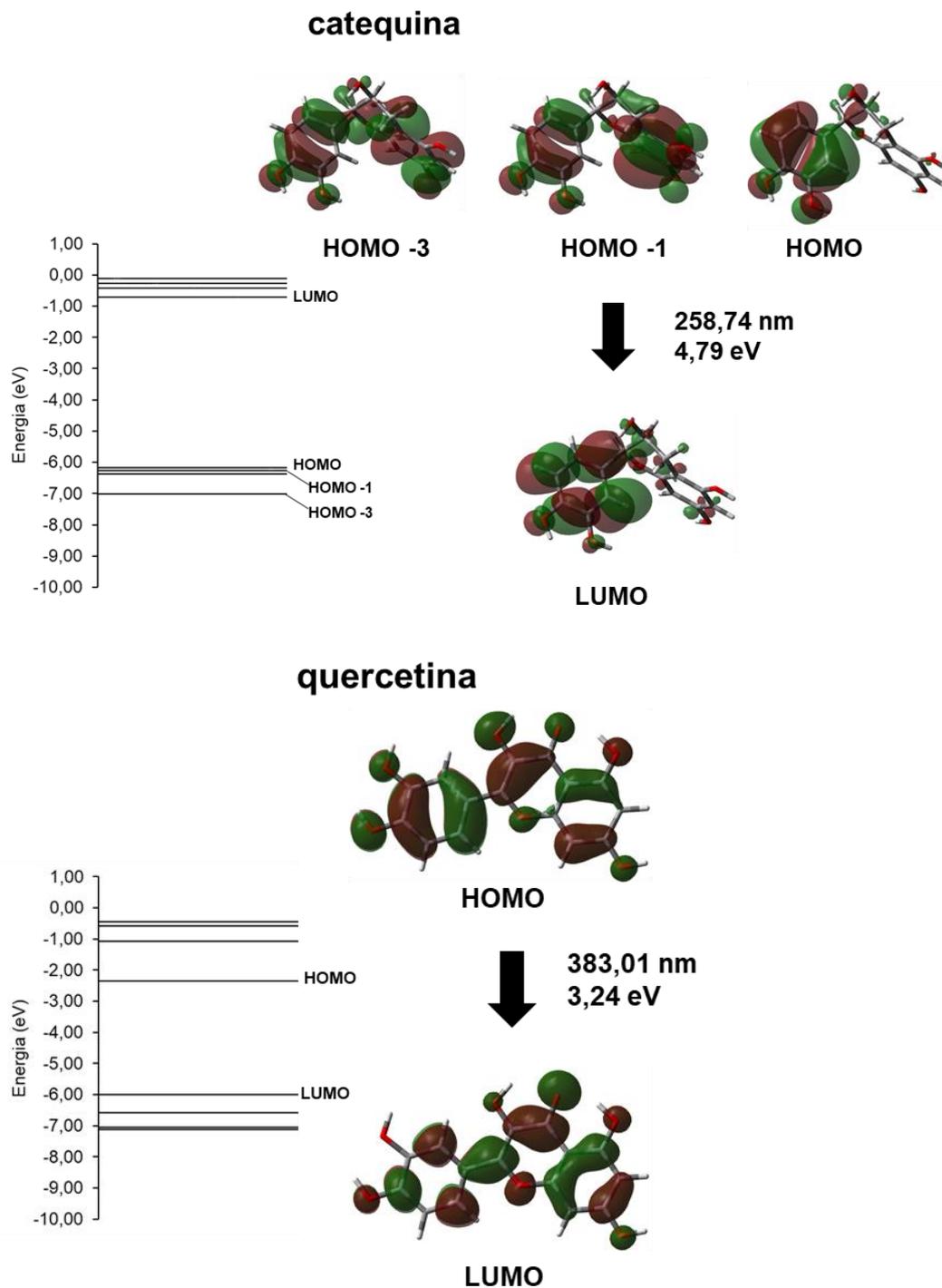
**Figura 10** – Transições eletrônicas calculadas por TD-DFT. Demonstra os orbitais envolvidos na transição que é responsável pelo pico de absorção ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) da molécula na camada UV-Vis e a energia necessária para que essa transição ocorra.



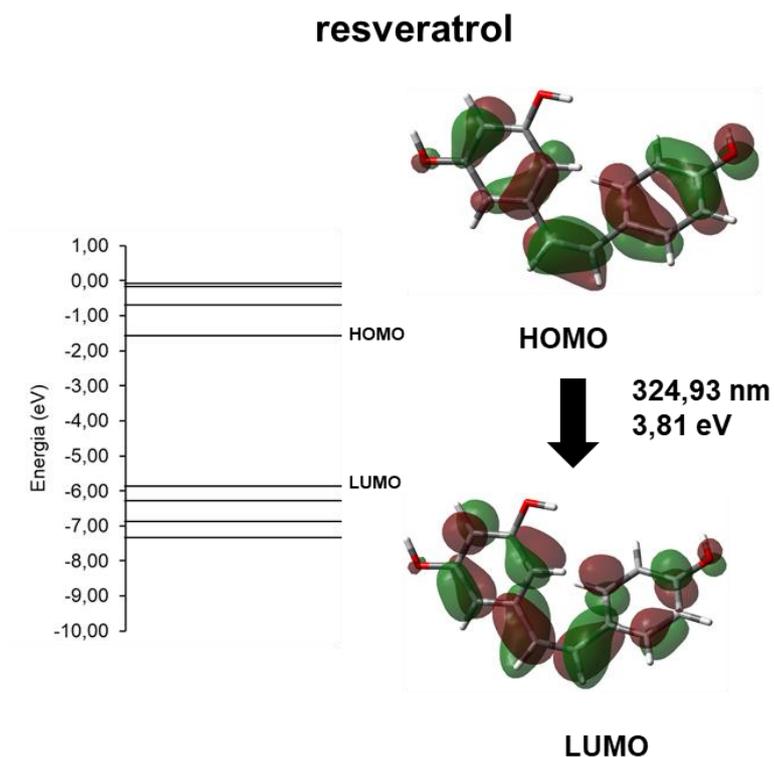
**Figura 10 (continuação)** – Transições eletrônicas calculadas por TD-DFT. Demonstra os orbitais envolvidos na transição que é responsável pelo pico de absorção ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) da molécula na camada UV-Vis e a energia necessária para que essa transição ocorra.



**Figura 10 (continuação)** – Transições eletrônicas calculadas por TD-DFT. Demonstra os orbitais envolvidos na transição que é responsável pelo pico de absorção ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) da molécula na camada UV-Vis e a energia necessária para que essa transição ocorra.



**Figura 10 (continuação)** – Transições eletrônicas calculadas por TD-DFT. Demonstra os orbitais envolvidos na transição que é responsável pelo pico de absorção ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) da molécula na camada UV-Vis e a energia necessária para que essa transição ocorra.



De maneira geral todos os compostos apresentaram a transição HOMO  $\rightarrow$  LUMO no  $\lambda_{\text{máx}}$ , porém se observou diferenças nos compostos 3-O-metilquercetina que apresentou também a contribuição da transição HOMO -1  $\rightarrow$  LUMO, o ácido gálico apresentou a contribuição de HOMO -1  $\rightarrow$  LUMO e HOMO  $\rightarrow$  LUMO +1 e para a catequina houve a contribuição também de HOMO -1  $\rightarrow$  LUMO e HOMO -3  $\rightarrow$  LUMO.

A menor diferença entre um orbital ocupado (HOMO) e um vazio (LUMO) é denominada Gap. Esse Gap demonstra a diferença de energia necessária para a transição de um elétron de HOMO para LUMO, dessa forma quanto menor a diferença, menos energia é necessária e mais fácil ocorre essa transição. (GOVINDARAJAN et al., 2012)

Avaliando-se as principais transições energéticas obtidas, pode-se observar que há uma diferença em torno de 4 eV entre HOMO e LUMO para todos os compostos. De acordo com os estudos de M. MCCORMICK e colaboradores (2013) um Gap ao redor de 4 eV sugere que o  $\lambda_{\text{máx}}$  deve se apresentar na região do UV. No entanto, se essa diferença de energia estiver entre 1,5 e 3 eV, o  $\lambda_{\text{máx}}$  será na região da luz visível do espectro. (M. MCCORMICK et al., 2013)

Para os compostos estudados essa correlação pode ser observada nos gráficos de UV-VIS gerados. Os resultados obtidos sugerem que quanto maior proximidade da região da luz visível (400nm) menor é o Gap de energia. Na catequina (figura 10), os cálculos realizados para esse composto nos mostraram um Gap de 4,79 eV e o  $\lambda_{\text{máx}}$  258,74 nm, seu perfil de absorção UV corrobora com esse resultado demonstrando está na região no começo do UV, a UVC (100-290 nm) (figura 9d). Já a quercetina (figura 10), apresentou um Gap de 3,24 eV e  $\lambda_{\text{máx}}$  de 383,01 nm e sua maior absorção de UV, está na área do UVA (320-400 nm) (figura 9e).

Assim, de acordo com os estudos realizados para os compostos selecionadas para este trabalho e seus gráficos UV-Vis obtidos, podemos sugerir que os compostos que têm um perfil parecido com do EMC, apresentando boa faixa de absorção tanto no UVB (290-320 nm) quanto no UVA (320-400nm). Os compostos 3-O-metilquercetina (figura 9a), aloína (figura 9c), quercetina (figura 9e) e resveratrol (figura 9f) apresentaram uma faixa de absorção bastante semelhante ao EMC (figura 10) implicando que esses compostos merecem uma certa atenção e podem ser promissores no campo da fotoproteção.

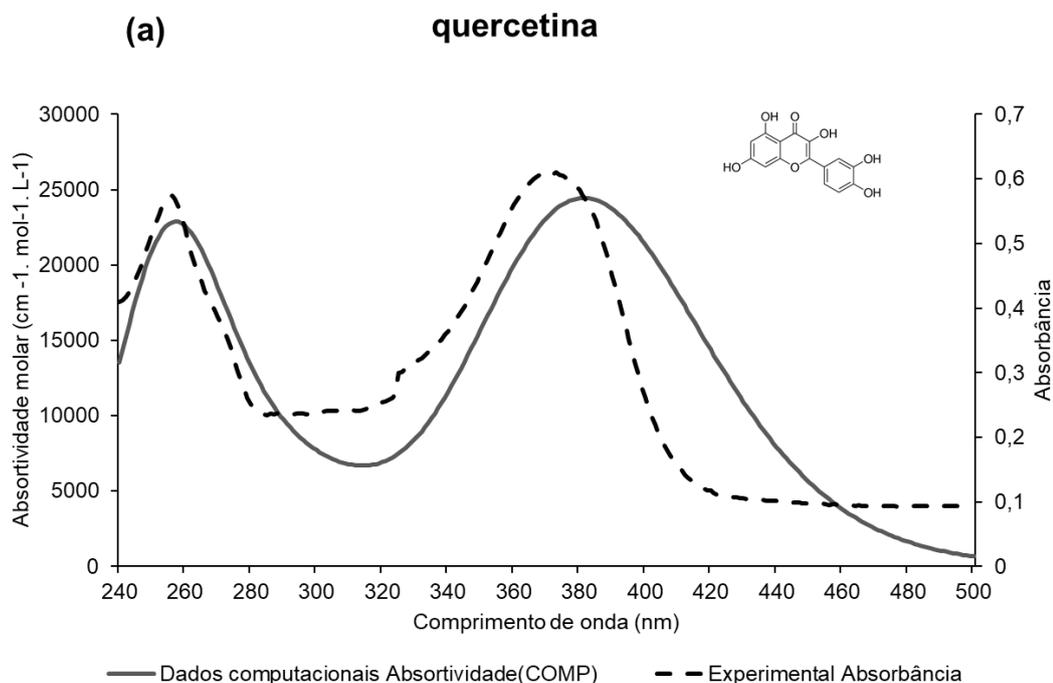
Os outros compostos como ácido gálico (figura 9b) e catequina (figura 9d) apresentaram perfis de absorção principalmente na área do UVC (100-290 nm) e UVB (290-320 nm) demonstrando também um Gap maior que os outros compostos estudados. Isso indica que tais compostos podem ser interessantes para a composição de filtros solares químicos juntamente com outros compostos que abranjam mais áreas do espectro UV, já que esses compostos podem vir a trazer um complemento para a proteção UVC-UVB.

Dessa forma, essas informações correlacionadas podem ser promissoras se utilizadas para predizer melhor o comportamento eletrônico de compostos e suas propriedades fotoprotetoras.

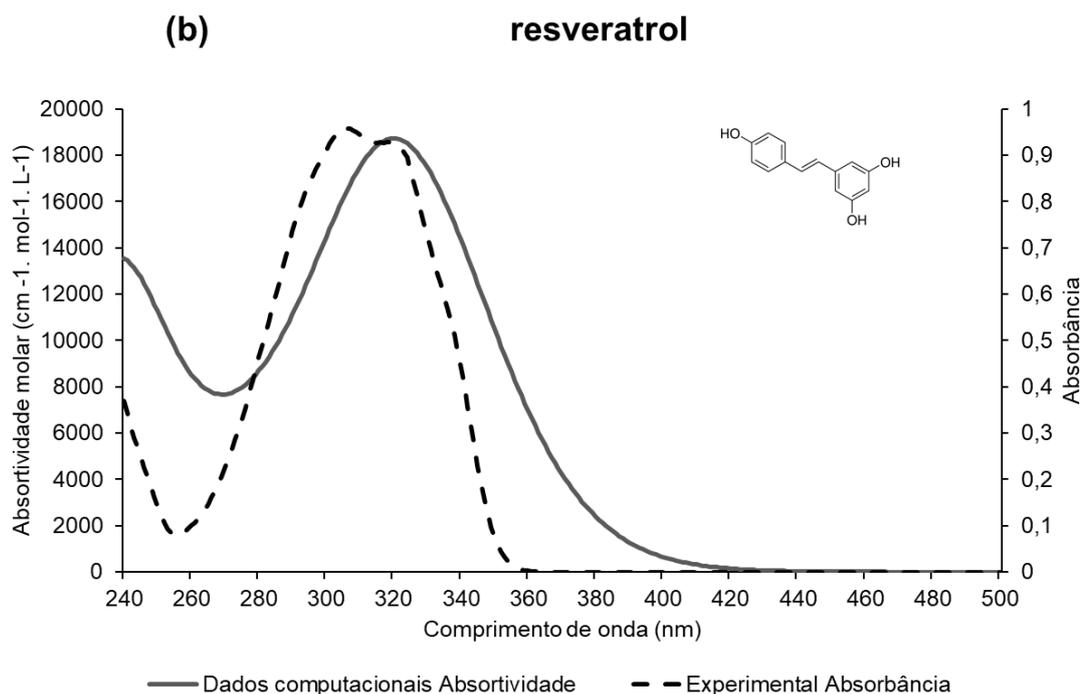
### 5.3 Validação experimental

Foi realizado, também, o estudo dos perfis de absorção gerados por meio de espectrofotômetro. Para os compostos quercetina e resveratrol obtivemos os espectros de maneira a avaliar se os perfis de absorção seriam equivalentes aos obtidos pelo método computacional (figura 11).

**Figura 11** – Comparação entre os perfis de absorção da quercetina e do resveratrol obtidos por meio da TD-DFT e o gráfico experimental obtido a partir de uma varredura em espectrofotômetro UV-Visível – Thermo Scientific® Evolution 600 na faixa de 240 – 500 nm, solução de 3,048mg/l para a quercetina e 3,06mg/l para o resveratrol, ambos utilizaram o solvente metanol.



**Figura 11 (continuação)** – Comparação entre os perfis de absorção da quercetina e do resveratrol obtidos por meio da TD-DFT e o gráfico experimental obtido a partir de uma varredura em espectrofotômetro UV-Visível – Thermo Scientific® Evolution 600 na faixa de 240 – 500 nm, solução de 3,048mg/l para a quercetina e 3,06mg/l para o resveratrol, ambos utilizaram o solvente metanol.



Os resultados obtidos de ambos os compostos demonstraram o poder de predição da metodologia utilizada, ambos perfis de absorção e o  $\lambda_{\text{máx}}$  se apresentarem em áreas muito semelhantes do espectro, para a quercetina o  $\lambda_{\text{máx}}$  experimental se localizou em 371 nm e o  $\lambda_{\text{máx}}$  teórico em 381 nm e para o resveratrol o  $\lambda_{\text{máx}}$  experimental se localizou em 305 nm e o  $\lambda_{\text{máx}}$  teórico em 320. Esses resultados comparativos obtidos por técnicas experimentais e técnicas computacionais são importantes para demonstrar que, mesmo para moléculas que se diferem entre si, os resultados preditivos estão dentro do esperado, ao se analisar as curvas de absorção.

#### 5.4 Fator de proteção solar teórico

Foram realizados também a predição do fator de proteção solar (FPS) através da metodologia de Mansur para os compostos p-metoxicinamato de etilexila (EMC), quercetina e resveratrol. Para se calcular o FPS experimental se utilizou o método de Mansur sem modificações.

$$FPS_{\text{experimental}} = FC * \sum_{290}^{320} EE(\lambda) * I(\lambda) * Abs(\lambda)$$

Entretanto para se propor o cálculo do fator de proteção solar computacional foi necessário modificar a fórmula para que se adeque aos resultados obtidos pelo GaussView 4. A modificação necessária foi substituir a somatória de absorbância por absortividade ( $\epsilon$ ) e o CF (fator de correlação) substituído por  $2500^{-1}$ .

$$FPS_{\text{computacional}} = 2500^{-1} * \sum_{290}^{320} EE(\lambda) * I(\lambda) * \epsilon(\lambda)$$

O valor de  $2500^{-1}$ , para o fator de correlação foi aplicado, pois, para estes compostos analisados, os valores de absorbância experimental (espectrofotômetro) são cerca de 25.000 vezes menores do que a absortividade molar calculada pelo método teórico (computacional). E quando se converte a absorbância (experimental) para absortividade através da Lei de Lambert-Beer que se utiliza da concentração da solução, absorbância e caminho ótico para gerar a absortividade, esses valores experimentais são cerca de 2,5 vezes maiores do que os valores de absortividade molar calculados por modelagem molecular. Futuras validações experimentais poderão ajudar a identificar um valor e ajustes na formula que tornem os resultados mais precisos.

Com essa mudança os dados para o EMC e a quercetina se aproximaram bastante dos dados obtidos pelo método experimental de Mansur (tabela 3).

**Tabela 3** – Fator de proteção solar teóricos para os compostos EMC, quercetina e resveratrol.

<b>Composto</b>	<b>FPS<sub>experimental</sub></b>	<b>FPS<sub>computacional</sub></b>
EMC	9,24	8,98
quercetina	2,40	2,94
resveratrol	9,26	6,32

Diferente do observado para EMC e resveratrol, o FPS calculado para a quercetina se mostrou bastante divergente do obtivo experimentalmente. explica-se esse resultado, visto que a metodologia de Mansur avalia apenas a camada do UVB 290 – 320 nm, como é demonstrado em sua fórmula matemática. Análises anteriores, sugerem que a quercetina se mostrou muito mais propensa a ser um filtro solar na faixa do UVA, deste modo é esperado que o método de Mansur não seja adequando para tal determinação. Em contrapartida, para compostos como EMC que possui uma ampla absorção tanto na faixa UVB (290-320 nm) quanto na faixa UVA (320-400 nm) os resultados são bastante semelhantes quando se avaliados pelo método de Mansur. O resveratrol rendeu resultados de FPS muito parecidos com o EMC no modelo experimental, porém pelo método computacional acabou ficando com um FPS abaixo do experimental. Diante disto, consideramos, novamente, o resveratrol como um composto que merece ser melhor avaliado, diante de sua capacidade para ser utilizado como fotoprotetor.

Os estudos sobre a avaliação do fator de proteção solar utilizando o método computacional, apesar de demonstrar bons resultados, ainda necessita de outras avaliações, incluindo validações experimentais, para afirmar sua confiança.

## 6 CONCLUSÃO

O intuito do trabalho foi utilização de métodos computacionais e de modelagem molecular, principalmente o TD-DFT (B3LYP), para simular diferentes condições eletrônicas, buscando compreender melhor como agem os compostos estudados como candidatos à fotoprotetores.

O estudo se mostrou bastante satisfatório ao avaliar os perfis de absorção UV-Vis. As transições eletrônicas HOMO e LUMO, para os compostos 3-O-metilquercetina, ácido gálico aloína, catequina, resveratrol e quercetina, demonstraram resultados promissores quando avaliados o Gap e a faixa de absorção UV-Vis. Os valores de Gap calculados correspondem a faixa de 4 eV, tal informação confirma que as moléculas estudadas tem uma absorção na região do UV.

A avaliação experimental dos espectrômetros de absorção das moléculas de quercetina e do resveratrol apresentaram grande semelhança com o perfil de absorção obtido por meio do método teórico (TD-DFT), validando os estudos realizados.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou, por meio de métodos computacionais, que o método de predição de espectros UV é aplicável para compostos de origem natural com propriedades fotoprotetoras, sendo dois desses compostos validados experimentalmente. Assim, nosso trabalho abre possibilidade para rastreamento de compostos mais promissores *in silico*, o que pode minimizar falhas em validações experimentais e economizar recursos laboratoriais. Entretanto, destacamos que a necessidade de validações experimentais adicionais para refinar os cálculos matemáticos e taxas de erro.

## 7 REFERÊNCIAS

ABURJAI, T.; TAYSEER, I. Green sunscreens. In: NOVA (Ed.). **Sunscreens**. 1. ed. São Paulo: Nova, 2019. p. 245–276.

ADAMO, C.; JACQUEMIN, D. The calculations of excited-state properties with time-dependent density functional theory. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 3, p. 845–856, 2013.

AGBAI, O. N. et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: A review and recommendations for physicians and the public. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 4, p. 748–762, 2014.

AK MISHRA, A MISHRA, P. C. Herbal cosmeceuticals for photoprotection from ultraviolet B radiation: A review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 3, p. 351–360, 2011.

ARAUJO, T. S. de; SOUZA, S. O. de. Protetores Solares e os efeitos da radiação ultravioleta. **Scientia Plena**, v. 4, n. 11, p. 1–7, 2008.

BEANI, J.-C. Ultraviolet A-induced DNA damage: role in skin cancer. **Bulletin de l'Académie nationale de médecine**, v. 198, p. 273–295, 1 fev. 2014.

BRANDT, M. G.; MOORE, C. C. Nonmelanoma Skin Cancer. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 27, n. 1, p. 1–13, 1 fev. 2019.

CARR, S.; SMITH, C.; WERNBERG, J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. **Surgical Clinics of North America**, v. 100, n. 1, p. 1–12, 1 fev. 2020.

CARVALHO, I. et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 428–438, 2003.

CORRÊA, B. A. M. et al. Molecular modeling studies of the structural, electronic, and UV absorption properties of benzophenone derivatives. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 45, p. 10927–10933, 15 nov. 2012.

DE FREITAS, M. P.; RAMALHO, T. de C. Employing conformational analysis in the molecular modeling of agrochemicals: insights on QSAR parameters of 2,4-D. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 37, n. 6, p. 485–494, nov. 2013.

DORRELL, D. N.; STROWD, L. C. Skin Cancer Detection Technology. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 4, p. 527–536, 1 out. 2019.

DUTRA, E. A. et al. Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 3, p. 381–385, 2004.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 153–158, jan. 2007.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian, Inc., Wallingford CT**, 2004. .

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian, Inc., Wallingford CT**, 2009. .

GABROS, S.; NESSEL, T. A.; ZITO, P. M. Sunscreens And Photoprotection. **StatPearls**, 25 jul. 2021.

GARCIA, R. D. A. Modelagem molecular (TD-DFT) aplicada à simulação de espectros UV para cinamatos com perfil de filtros solares. p. 1–60, 2014.

GARCIA, R. D. A. et al. Benchmark studies of UV-vis spectra simulation for cinnamates with UV filter profile. **Journal of Molecular Modeling**, v. 21, n. 6, 2015.

GIES, P. et al. Review of the Global Solar UV Index 2015 Workshop Report. **Health Physics**, v. 114, n. 1, p. 84, 1 jan. 2018.

GOVINDARAJAN, M. et al. FT-IR, FT-Raman, ab initio, HF and DFT studies, NBO, HOMO-LUMO and electronic structure calculations on 4-chloro-3-nitrotoluene. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 89, p. 137–148, 2012.

GUERRA, K. C.; ZAFAR, N.; CRANE, J. S. Skin Cancer Prevention. **StatPearls**, 14 ago. 2021.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.

IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CÂNCER. **The Global Cancer Observatory - Câncer Today**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 2 jan. 2022.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020-2021: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 1 jan. 2022.

Jl, F. et al. New insights into ESIPT mechanism of three sunscreen compounds in solution: A combined experimental and theoretical study. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 207, p. 112039, 1 nov. 2021.

JUCHEM, P. P. et al. Riscos a saúde da Radiação Ultravioleta. p. 47–60, 1998.

KAUR, C. D.; SARAF, S. In vitro sun protection factor determination of herbal oils used in cosmetics. **Pharmacognosy Research**, v. 2, n. 1, p. 22, 1 jan. 2010.

KIMBROUGH, D. R. The Photochemistry of Sunscreens. **Journal of Chemical Education**, v. 74, n. 1, p. 51, 1997.

LEACH, A. **Molecular modeling: principles and applications**. 2. ed. London: Prentice Hall, 2001.

LEE, Y.; JO, A.; PARK, S. B. Rational Improvement of Molar Absorptivity Guided by Oscillator Strength: A Case Study with Furoindolizine-Based Core Skeleton. **Angewandte Chemie**, v. 127, n. 52, p. 15915–15919, 21 dez. 2015.

LEITER, U.; KEIM, U.; GARBE, C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1268, p. 123–139, 2020.

LI, H. et al. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 23, n. 4, p. 357–369, 1 jul. 2019.

M. MCCORMICK, T. et al. Conjugated Polymers: Evaluating DFT Methods for More Accurate Orbital Energy Modeling. **Macromolecules**, v. 46, n. 10, p. 3879–3886, 14 maio 2013.

MANSUR, J. S. et al. Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 61, p. 121–124, 1986.

MARIEB, E. N. ; K. H. **Anatomie et physiologie humaines**. 11. ed. Québec: Pearson, 2019.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Current Cancer Epidemiology. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 9, n. 4, p. 217–222, 17 out. 2019.

MEUNIER, L.; MEYNADIER, J. Immunosuppression photo-induite et cancers cutanés. p. 247–254, 1998.

MEYER, T.; STOCKFLETH, E. Light and Skin. **Current problems in dermatology**, v. 55, p. 53–61, 1 out. 2021.

MILLOT, M. et al. Photoprotective capacities of lichen metabolites: A joint theoretical and experimental study. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 111, p. 17–26, 4 jun. 2012.

MOTA, E. D.; PÁEZ, M. T. C.; SERRANO, S. C. El sol y los filtros solares. v. 13, p. 159–165, 2003.

NICHOLS, J. A.; KATIYAR, S. K. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. **Archives of Dermatological Research**, v. 302, n. 2, p. 71–83, 2010.

OCHTERSKI, J. W. **Vibrational Analysis in Gaussian**. Disponível em: <<https://gaussian.com/vib/>>. Acesso em: 1 jan. 2022.

OLIVEIRA, A. M. de. **Introdução à modelagem Molecular para Química, Engenharia e Biomédicas**. 1. ed ed. Curitiba: fundamentos e exercícios, 2018.

PAULA, L. Determinação in vitro do fator de proteção solar de preparações cosméticas usando dispositivos fotoquímicos nanoestruturados. n. January, 2016.

POKLUDA, J. et al. Ab initio calculations of mechanical properties: Methods and applications. **Progress in Materials Science**, v. 73, p. 127–158, 1 ago. 2015.

RASTRELLI, M. et al. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. **In Vivo**, v. 28, n. 6, p. 1005 LP – 1011, 1 nov. 2014. Disponível em: <<http://iv.iiarjournals.org/content/28/6/1005.abstract>>.

RITCHIE, T. J.; MCLAY, I. M. Should medicinal chemists do molecular modelling? **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 11–12, p. 534–537, 2012.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). v. 25, n. 3, p. 505–512, 2002.

SANT'ANNA, C. M. R. Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, 2009.

SANTOS, C. B. R. dos et al. Molecular modeling: origin, fundamental concepts and applications using structure-activity relationship and quantitative structure-activity relationship. **Reviews in Theoretical Science**, v. 2, n. 2, p. 91–115, 2014.

SAYRE, R. M. et al. A comparison of in vivo and in vitro testing of sunscreens formulas. **Photochemistry and Photobiology**, v. 29, n. 3, p. 559–566, 1979.

SCHNEIDER, S. L.; LIM, H. W. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 35, n. 6, p. 442–446, 1 nov. 2019.

SHAI, A.; MAIBACH, H.I.; BARAN, R. **Handbook of Cosmetic Skin Care**. 2nd. ed. London: Healthcare, Informa, 2009.

SIMÕES, M. C. F.; SOUSA, J. J. S.; PAIS, A. A. C. C. Skin cancer and new treatment perspectives: A review. **Cancer Letters**, v. 357, n. 1, p. 8–42, 1 fev. 2015.

SOTOMAYOR, M. D. P. T.; MOREIRA, A. B. Aplicação e avanços da espectroscopia de luminescência em análises farmacêuticas. **Quim. Nova**, v. 31, n. 7, p. 1755–1774, 2008.

SUOZZI, K.; TURBAN, J.; GIRARDI, M. Focus: Skin: Cutaneous Photoprotection: A Review of the Current Status and Evolving Strategies. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 93, n. 1, p. 55, 1 mar. 2020.

SURBER, C. et al. Past, Present, and Future of Sun Protection Metrics. In: **Current Problems in Dermatology**. [s.l: s.n.]p. 170–187.

TOWNSEND, P. A.; GRAYSON, M. N. Density Functional Theory in the Prediction of Mutagenicity: A Perspective. **Chemical Research in Toxicology**, v. 34, n. 2, p. 179–188, 15 fev. 2020.

TROSSINI, G. H. G. et al. Theoretical study of tautomers and photoisomers of avobenzone by DFT methods. **Journal of Molecular Modeling**, v. 21, n. 12, p. 1–7, 1 dez. 2015.

VERMA, P.; TRUHLAR, D. G. Status and Challenges of Density Functional Theory. **Trends in Chemistry**, v. 2, n. 4, p. 302–318, 1 abr. 2020.

WATSON, M.; HOLMAN, D. M.; MAGUIRE-EISEN, M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 32, n. 3, p. 241–254, 1 ago. 2016.

WATTS, C. G. et al. Clinical Features Associated With Individuals at Higher Risk of Melanoma: A Population-Based Study. **JAMA Dermatology**, v. 153, n. 1, p. 23–29, 1 jan. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3327>>.

WAVEFUNCTION. Inc. **Spartan'14, Irvine, CA**, 2013. .

YANG, S. I. et al. Reliable and simple spectrophotometric determination of sun protection factor: A case study using organic UV filter-based sunscreen products. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 518–522, 1 jun. 2018.

YE, N.; YANG, Z.; LIU, Y. Applications of density functional theory in COVID-19 drug modeling. **Drug Discovery Today**, 23 dez. 2021.

YILMAZ, Y.; TOLEDO, R. T. Major Flavonoids in Grape Seeds and Skins: Antioxidant Capacity of Catechin, Epicatechin, and Gallic Acid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 2, p. 255–260, jan. 2004.