



Universidade Federal  
de São João del-Rei

Universidade Federal de São João del-Rei  
Coordenadoria do Curso de Química



# **ESTUDO TEÓRICO DA FLUOXETINA**

**Paulo Henrique de Sousa Paulino**

São João del-Rei – 2018

## **ESTUDO TEÓRICO DA FLUOXETINA**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no segundo semestre do ano de 2018 ao Curso de Química, Grau Acadêmico Bacharelado, da Universidade Federal de São João del-Rei, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Química.

**Autor:** Paulo Henrique de Sousa Paulino

**Docente Orientador:** Clebio Soares Nascimento Júnior

**Modalidade do Trabalho:** Projeto de Pesquisa

São João del-Rei – 2018

## RESUMO

A fluoxetina (FLU) é um fármaco muito utilizado no tratamento da depressão e de outros transtornos psíquicos, tais como transtornos de ansiedade e de personalidade. Ela pertence à classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), os quais atuam na inibição da recaptura da serotonina, um dos neurotransmissores relacionados ao humor. Como a FLU possui um metabólito de ação prolongada e farmacologicamente ativo, ela é a única molécula da classe dos ISRS que apresenta atividade clínica significativa, por isso, é o fármaco mais utilizado no tratamento da depressão. Entretanto, na literatura são encontrados poucos estudos teóricos relacionados à FLU. Desta forma, o objetivo do presente trabalho de conclusão de curso foi analisar teoricamente algumas de suas propriedades moleculares, tais como as estruturais, energéticas, eletrônicas e espectroscópicas. Inicialmente, realizou-se uma análise conformacional da FLU, via mecânica molecular, com campo de força MM<sup>+</sup>. A partir desta análise, foram selecionadas 4 diferentes conformações que apresentaram valores energéticos semelhantes. Para a seleção da estrutura mais estável, as geometrias dos 4 confôrmeros foram otimizadas via DFT/B3LYP/6-31G(d,p). Em seguida, após determinar a conformação mais estável, foi analisado o efeito do solvente sobre a estrutura e estabilidade da molécula, utilizando o modelo implícito de solvatação SMD, via metodologia DFT/B3LYP/6-31G(d,p). Por meio dos valores energéticos encontrados, foi possível constatar que a FLU possui maior afinidade por solventes de polaridade intermediária e que a solvatação exerce pouca influência sobre sua geometria. Por meio do mapa de potencial eletrostático (MPE) e o momento de dipolo, foi possível obter resultados referentes à distribuição de carga da FLU, identificando regiões com maior densidade eletrônica (grupo amina, grupo éter e grupo haleto de alquila) e regiões onde não houve uma deslocalização significativa da nuvem eletrônica (anel aromático e grupos alquila). O espectro infravermelho teórico da FLU na fase gasosa, obtido no nível DFT/B3LYP/6-31G(d,p) mostrou-se satisfatório, visto que foi possível identificar os seus modos vibracionais característicos, os quais estão de acordo com dados experimentais presentes na literatura. Finalmente, a partir dos resultados, foi possível obter dados estruturais, energéticos, eletrônicos e espectroscópicos desse importante fármaco.

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivos Específicos.....	7
3. DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO, RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	7
3.1 Análise Conformacional .....	7
3.2 Seleção da Conformação mais estável via cálculos DFT.....	10
3.3 Análise do efeito do solvente.....	12
3.4 Momento de dipolo e mapa de potencial eletrostático .....	16
3.5 Análise Vibracional do Infravermelho .....	19
4. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	22
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22

# 1. INTRODUÇÃO

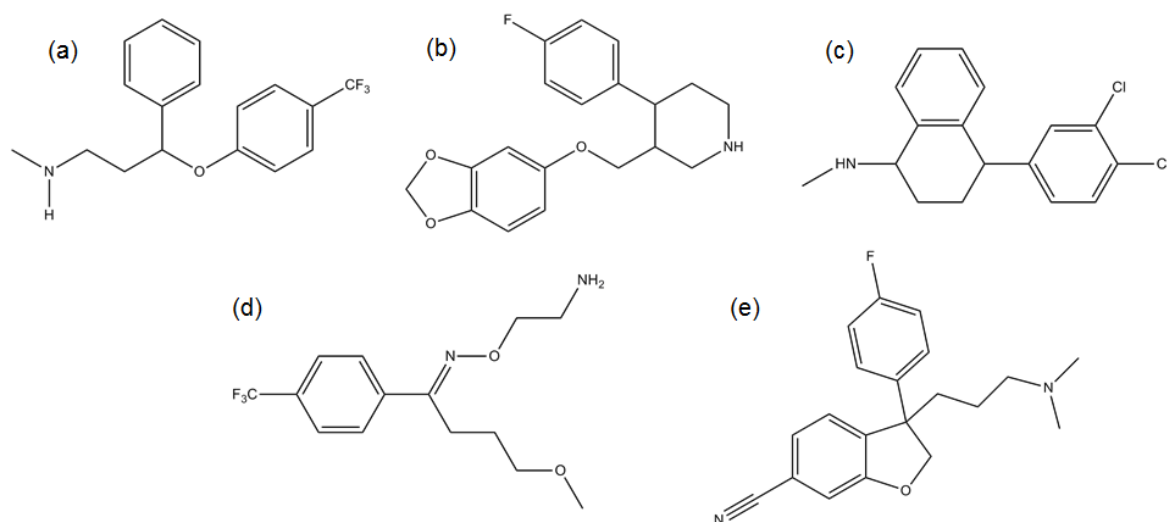
Segundo a Organização Mundial da Saúde, a depressão é um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza persistente e perda de interesse em atividades do cotidiano. Geralmente, a pessoa acometida com esse transtorno apresenta: perda de energia, mudanças no apetite e no sono, ansiedade, baixa concentração, indecisão, sentimentos de inutilidade e de culpa e, em casos mais graves, pensamentos de automutilação e até mesmo, o suicídio.<sup>1</sup>

A causa da depressão varia de indivíduo para indivíduo, podendo ou não estar ligada a fatores genéticos, além de também poder ser secundária a doenças neurodegenerativas, como, por exemplo, esclerose múltipla e degeneração muscular.<sup>2,3</sup> Entretanto, sabe-se que a depressão está diretamente relacionada com o estresse emocional causado pela rotina de cada pessoa. E com o advento da sociedade pós-moderna, a rotina de cada pessoa, desde crianças a pessoas idosas, vem se tornando cada vez mais estressante. Por isso, casos de depressão tem se tornado conseqüentemente mais frequentes.<sup>4-6</sup>

Do ponto de vista biológico, a principal teoria que explica a causa da depressão é a hipótese das monoaminas transmissoras.<sup>7-9</sup> Segundo essa hipótese, a depressão é causada pela deficiência de neurotransmissores, nesse caso, as monoaminas relacionadas ao humor, nas fendas sinápticas do cérebro, devido ao processo de recaptção. No organismo humano, os neurotransmissores ligados ao humor são a serotonina, dopamina e noradrenalina.

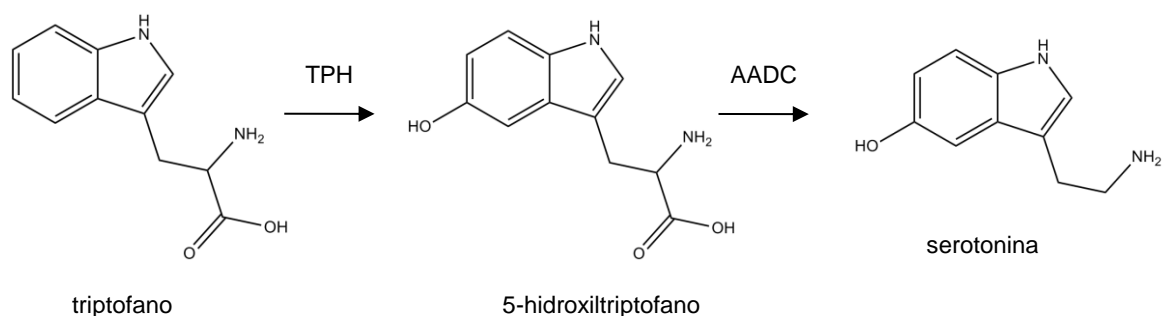
Quando os neurônios são estimulados, ocorre liberação de neurotransmissores para a fenda sináptica. Em seguida, ocorre a recaptção dos neurotransmissores para dentro das células nervosas, por receptores pré-sinápticos ou transportadores de monoaminas, que são proteínas localizadas na membrana da célula. Isso ocorre para que os neurônios voltem à sua condição de repouso e possam ser estimulados novamente.<sup>7,10</sup>

O grupo de compostos chamado de Inibidores Seletivos de Recaptção da Serotonina (ISRS) mostrados na **Figura 1** é a principal classe de medicamentos utilizados no tratamento da depressão. Os ISRS também são utilizados no tratamento de outros distúrbios psíquicos, como transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, transtorno de estresse pós-traumático, além de auxiliarem no tratamento de transtornos alimentares.<sup>7,10-12</sup> Os ISRS compõem a primeira classe de fármacos racionalmente projetados na área de psiquiatria.<sup>7,12-15</sup>



**Figura 1.** Estrutura química dos principais ISRS utilizados no tratamento da depressão, (a) Fluoxetina, (b) Paroxetina, (c) Sertralina, (d) Fluvoxamina, (e) Citalopram.

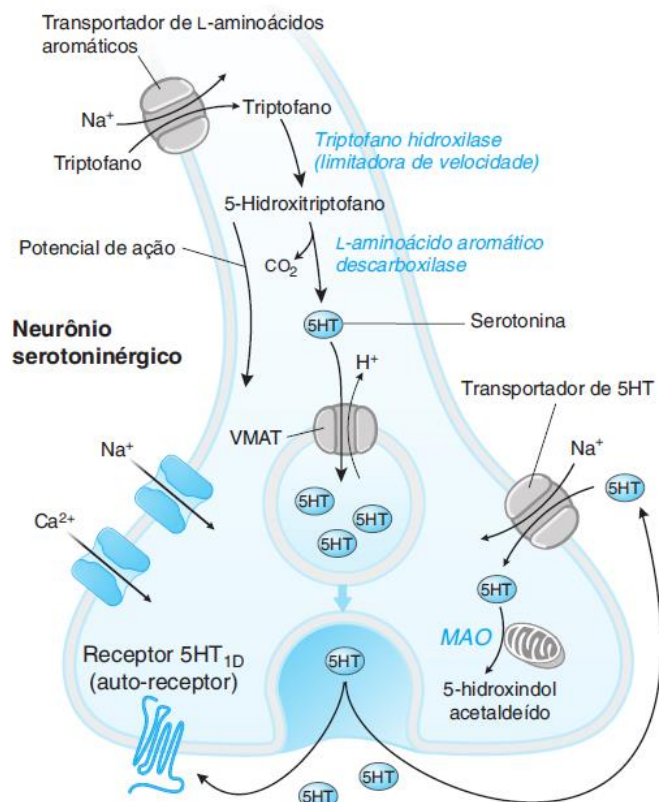
A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), é uma monoamina transmissora responsável pela modulação geral da atividade psíquica, influenciando em quase todas as atividades cerebrais. Além do humor, a serotonina também regula o sono, a atividade sexual, o apetite, a temperatura corporal, o ritmo cardíaco, a percepção da dor, funções neuroendócrinas, funções cognitivas e a atividade motora.<sup>16</sup> A 5-HT é sintetizada dentro da célula nervosa a partir do aminoácido triptofano, pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), que converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano. Em seguida, a enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) converte o 5-hidroxitriptofano em serotonina, como mostra o **Esquema 1**.<sup>10</sup>



**Esquema 1.** Síntese da serotonina.

Logo após a síntese, a serotonina é transportada do citoplasma da célula nervosa para o interior de vesículas sinápticas pelo transportador de monoaminas vesicular (VMTA). A

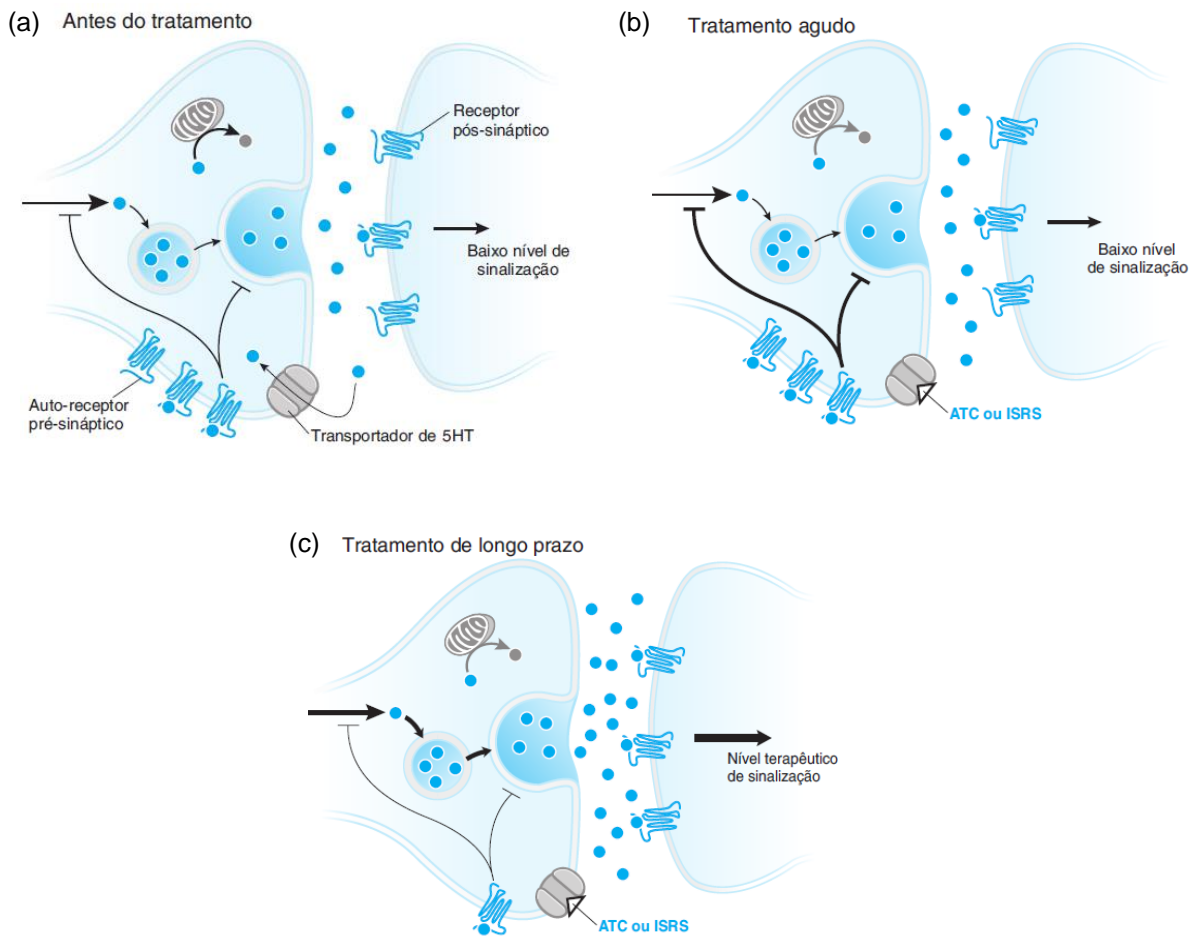
neurotransmissão é iniciada com a liberação da serotonina na fenda sináptica, sendo esse processo dependente da entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  na célula nervosa, pois o íon é responsável pela sua estimulação. Em seguida, a serotonina é removida da fenda sináptica por transportadores seletivos (SERTs), ou pode se ligar em receptores pré-sinápticos, localizados na membrana da célula nervosa, que autorregulam a concentração local da serotonina. Ao voltar para o citoplasma da célula, a serotonina pode ser novamente transportada para o interior das vesículas sinápticas ou ser degradada pela enzima monoamina oxidase (MAO) mitocondrial.<sup>10</sup> Todo esse ciclo metabólico da serotonina está presente na **Figura 2**.



**Figura 2.** Ciclo metabólico da serotonina.<sup>10</sup>

O mecanismo de ação dos ISRS é apresentado na **Figura 3**. Nota-se que antes do tratamento (**Figura 3(a)**), a concentração da serotonina na fenda sináptica é baixa, assim como sua sinalização, devido ao fenômeno de recaptção. Após o início do tratamento (**Figura 3(b)**) o ISRS, por possuir uma alta afinidade pelos transportadores seletivos da serotonina, se ligam aos SERTs, e com isso, começa a ocorrer um aumento da concentração da serotonina na fenda sináptica. No entanto, a sinalização da serotonina ainda continua baixa, pois esse aumento na concentração da serotonina estimula os

receptores pré-sinápticos, que passam a recaptular a serotonina da fenda sináptica em uma maior quantidade. Já com um tratamento de longo prazo (**Figura 3(c)**), a sensibilidade dos receptores pré-sinápticos pela serotonina é diminuída, assim como a recaptação da serotonina, aumentando ainda mais sua concentração na fenda sináptica. Conseqüentemente, a sinalização da serotonina, após estimulação nervosa, é aumentada, devido ao aumento das suas ligações com os receptores pós-sinápticos, e a resposta terapêutica do antidepressivo é observada.<sup>7,10,16</sup>



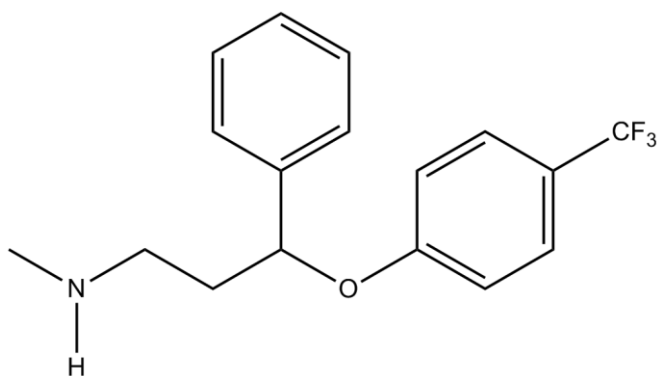
**Figura 3.** Mecanismo de ação dos ISRS adaptado da referência 10.

A principal vantagem da seletividade dos ISRS está na diminuição dos efeitos colaterais e na toxicidade, se comparados com outras classes de antidepressivos. Porém, assim como qualquer medicamento, os ISRS também apresentam efeitos colaterais, tais como náuseas e vômitos, insônia, alterações no sono, fadiga, e também podem atrapalhar o desempenho sexual.<sup>16,17</sup>

Estudos mostraram que a seletividade dos ISRSs se deve à presença de halogênios

em suas estruturas (**Figura 1**), que potencializam a interação dos mesmos com os SERTs. Por outro lado, ainda não se sabe quais são as interações que explicam a especificidade dos SERTs por essa classe de antidepressivos, o que torna difícil o desenvolvimento de antidepressivos ainda mais seletivos.<sup>18</sup>

A fluoxetina (FLU), cuja estrutura química é mostrada na **Figura 4**, foi o primeiro antidepressivo do grupo do ISRS a ser desenvolvido, em 1986, pela empresa farmacêutica Eli Lilly. Ela é comercialmente conhecida como Prozac<sup>®</sup> (cloridrato de fluoxetina), sendo composta por uma mistura racêmica de dois enantiômeros, a (*S*)-fluoxetina e a (*R*)-fluoxetina, que possuem atividade biológica semelhante, pois o enantiômero *S* é apenas 1,5 vezes mais potente na inibição da recaptação da serotonina, em relação ao enantiômero *R*.<sup>12,19,20</sup>



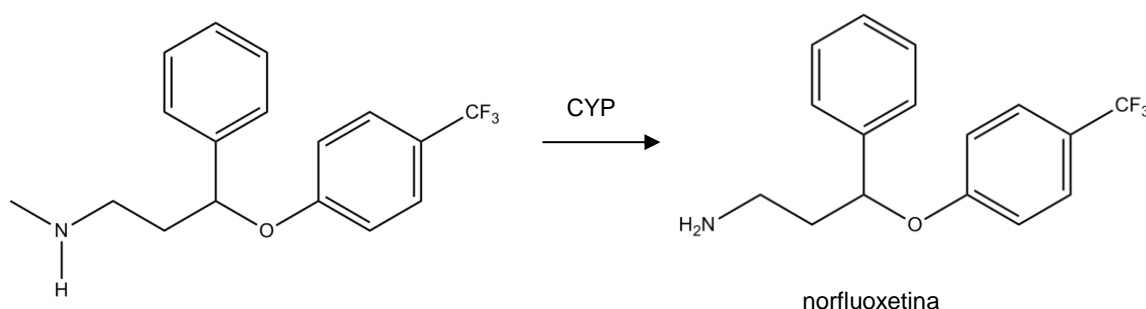
**Figura 4.** Estrutura química da FLU.

Os ISRSs são classificados como fármacos lipofílicos, o que explica a atividade biológica dos mesmos, já que assim, eles conseguem penetrar o tecido nervoso. A FLU é o fármaco com o maior caráter lipofílico dentre os ISRS, ou seja, é aquele que apresenta a maior capacidade de penetração no tecido nervoso, e conseqüentemente, maior a sua potência e tempo de ação no organismo. No entanto, essa maior lipossolubilidade da FLU dificulta o processo de excreção do fármaco, o que pode causar os problemas de toxicidade já citados.<sup>12,21</sup>

O caráter hidrofóbico da FLU explica o fato dela ser administrada como cloridrato de fluoxetina, isso porque na forma de sal, sua solubilidade em água aumenta, facilitando seu transporte até as fibras nervosas, onde ela exerce sua atividade biológica.<sup>21</sup>

No organismo, a FLU pode ser metabolizada em norfluoxetina (NFLU) por isoenzimas do citocromo P450 (CYP), como mostra o **Esquema 2**. A NFLU também é um inibidor

serotoninérgico, com atividade semelhante à da FLU, diferenciando apenas no tempo de excreção de organismo.<sup>10,12</sup>



**Esquema 2.** Conversão da fluoxetina em norfluoxetina.

A FLU possui um tempo de meia-vida longo, que varia de 1 a 4 dias, já seu metabólito possui um tempo de meia-vida ainda maior, que varia de 7 a 15 dias. Como a cinética da fluoxetina não é linear, pode ocorrer um aumento desproporcional em sua concentração na corrente sanguínea quando administrada em doses elevadas, o que pode levar ao aparecimento dos efeitos colaterais comuns dos ISRS.<sup>10,12,22</sup> Apesar disso, possuir um tempo de meia-vida longo também pode ser vantajoso, pois a FLU é geralmente administrada apenas uma vez ao dia e, caso o paciente, por algum motivo, fique alguns dias sem tomar a medicação, a eficiência da fluoxetina não será afetada, já que parte dela ainda não foi eliminada do organismo. Outra vantagem, é que, caso o uso da FLU, em doses elevadas, seja interrompido abruptamente, a chance do paciente desenvolver síndrome de abstinência é reduzida.<sup>23</sup>

Comparativamente, dentre os ISRS, a FLU é a que obteve maior sucesso no tratamento da depressão, tornando-se o antidepressivo mais prescrito para esse tipo de transtorno.<sup>24</sup> O motivo de seu sucesso pode ser atribuído ao seu metabólito, a norfluoxetina, que, por possuir ação prolongada e ser farmacologicamente ativo, confere à FLU atividade clínica significativa.<sup>10,12,17</sup>

Diversos estudos experimentais envolvendo a FLU, tais como determinação de sua concentração na corrente sanguínea<sup>25,26</sup>, caracterização por técnicas espectroscópicas<sup>24,27,28</sup> e separação enantiomérica<sup>29,30</sup>, já foram realizados. No entanto, existe ainda uma carência de estudos teóricos na literatura relacionados à FLU. Esta foi a principal motivação para a realização do presente trabalho.

## 2. OBJETIVOS

Devido à importância da fluoxetina como fármaco antidepressivo e a carência de estudos teóricos relacionados à mesma, o objetivo geral do presente Trabalho de Conclusão de Curso foi estudar no nível molecular, a partir de cálculos teóricos, propriedades estruturais, energéticas, eletrônicas e espectroscópicas da FLU.

### 2.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram: *i)* Realizar uma análise conformacional da FLU por meio da mecânica molecular utilizando o campo de força MM<sup>+</sup>; *ii)* Obter a estrutura mais estável da FLU, na fase gasosa, via Teoria do Funcional da Densidade (DFT) utilizando o funcional B3LYP e o conjunto de funções de base 6-31G(d,p); *iii)* Analisar o efeito de determinados solventes na estrutura e na estabilidade da FLU por meio do método implícito de solvatação SMD; *iv)* Obter o momento de dipolo e o mapa do potencial eletrostático para a FLU; *v)* Obter o espectro de infravermelho teórico para a FLU e comparar com o espectro experimental.

## 3. DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO, RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Análise Conformacional

Conformações são os diferentes arranjos espaciais dos átomos numa molécula, resultante de rotações ao redor de uma, ou mais, ligações simples. Quanto menor for o valor da diferença energética entre os distintos confôrmeros de uma molécula, mais difícil se torna a separação experimental de diferentes conformações para uma mesma molécula. Isso ocorre porque o composto não permanece isolado em apenas uma única conformação, mas sim se convertendo rapidamente, num processo dinâmico, em outras conformações de energia muito semelhante.<sup>31,32</sup>

Análise conformacional é o estudo da determinação da estrutura das diferentes conformações moleculares, assim como a determinação da estabilidade dos confôrmeros, por meio das rotações livres das ligações e variações dos ângulos diedros da molécula.<sup>33</sup>

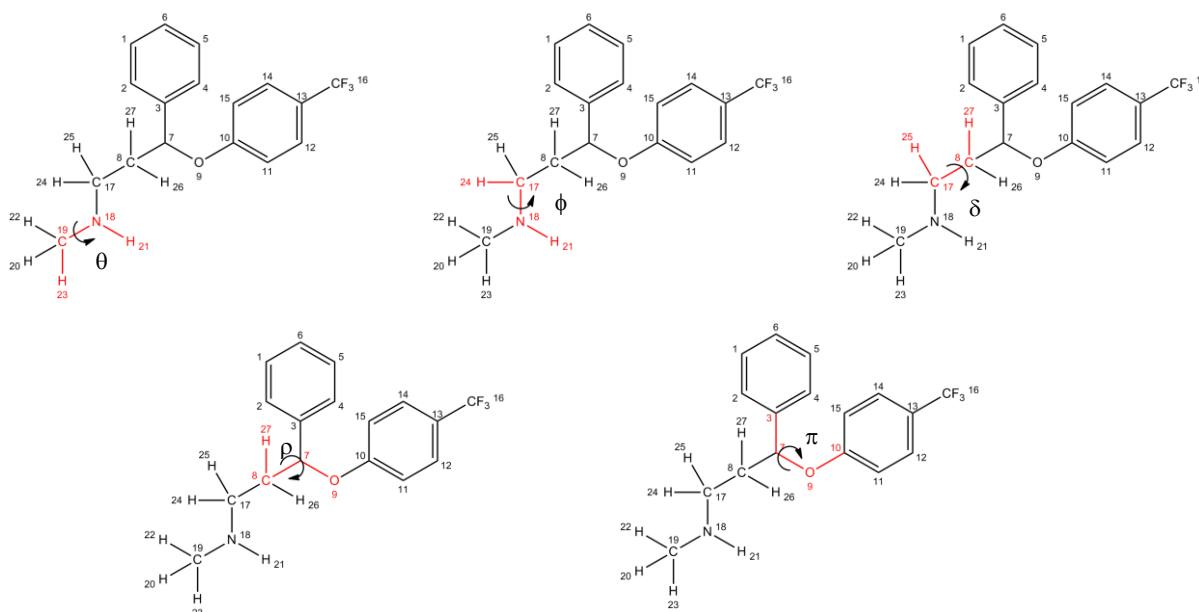
Os estudos de análise conformacional são de grande importância em Química, já que,

além de envolver uma análise estrutural, as diferentes conformações de uma molécula influenciam em suas propriedades físico-químicas e biológicas, e também na reatividade e estereoquímica de reações.<sup>33,34</sup>

Comumente, para a realização da análise conformacional, é utilizada a metodologia da mecânica molecular (MM). A MM, que é um representante dos métodos teóricos baseados na mecânica clássica, fundamenta-se na aproximação de Born-Oppenheimer, na qual, devido à diferença de massa, o movimento dos núcleos e dos elétrons podem ser tratados separadamente. Desta forma, a MM considera que a densidade eletrônica ajusta-se instantaneamente, numa distribuição ótima, a qualquer alteração na geometria espacial dos núcleos.<sup>35,36</sup>

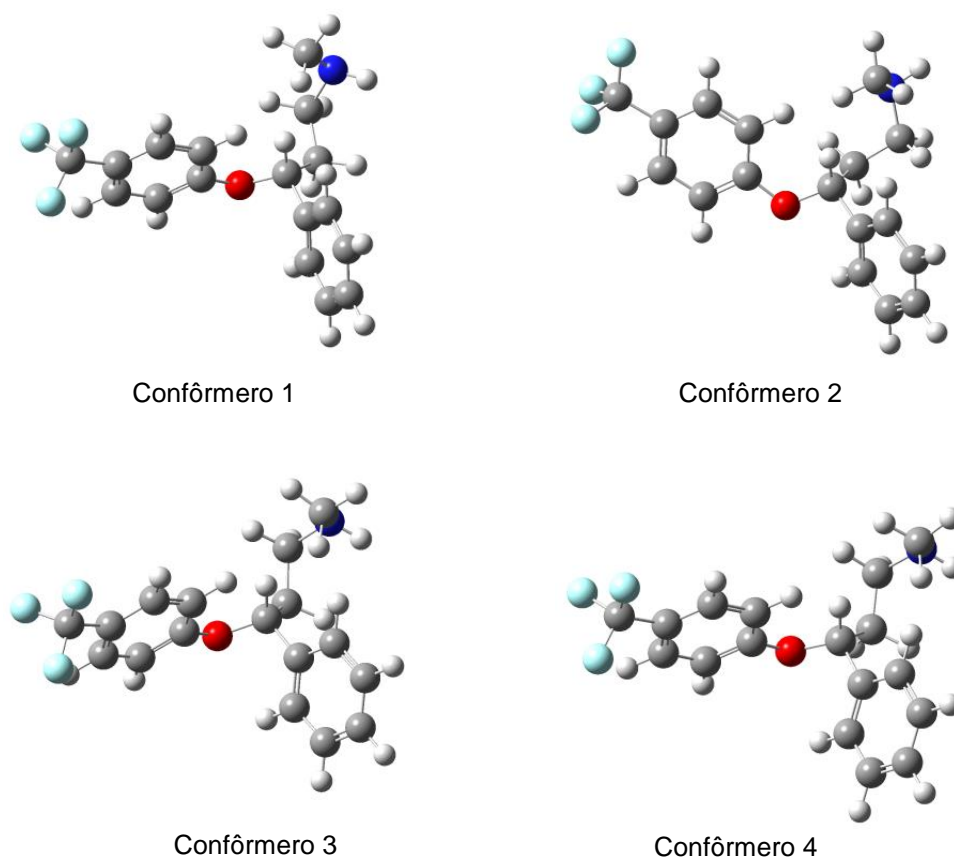
Na MM, de forma aproximada, as moléculas são descritas como um conjunto de esferas unidas por molas com constantes de força características, sendo essa força descrita pelo campo de força, que representa o conjunto de funções de energia potencial relacionadas às posições de equilíbrio do sistema.<sup>35,36</sup>

No presente trabalho, com o objetivo de se determinar as diferentes conformações para a FLU, uma análise conformacional sistemática foi realizada via MM, com o campo de força MM<sup>+</sup>, por meio do pacote computacional HyperChem 8.0<sup>®</sup>. Para tal, alguns ângulos diedros foram escolhidos levando-se em conta as possíveis rotações livres na estrutura da FLU. Os ângulos diedros selecionados são apresentados na **Figura 5**.



**Figura 5.** Ângulos diedros selecionados:  $\theta$ : H(23)-C(19)-N(18)-H(21);  $\phi$ : H(21)-N(18)-C(17)-H(24);  $\delta$ : H(26)-C(17)-C(8)-H(27);  $p$ : H(27)-C(8)-C(7)-O(9);  $\pi$ : C(3)-C(7)-O(9)-C(10).

A partir da análise conformacional, foram obtidas 35 conformações distintas para a FLU. Dos 35 confôrmeros, 4 foram selecionados, pois estes apresentaram os menores valores de energia estérica (ES) e maior diferença energética se comparado aos demais confôrmeros. Como pode ser observado na **Figura 6**, os confôrmeros não apresentaram variações geométricas drásticas, o que explica as baixas diferenças energéticas observadas entre os mesmos.



**Figura 6.** Confôrmeros mais estáveis obtidos por meio da análise conformacional via MM.

Com base na análise conformacional, como as diferenças de ES entre as conformações é muito pequena, não é possível afirmar qual das 4 conformações selecionadas é a mais estável. Portanto, a próxima etapa do trabalho foi a seleção da conformação mais estável da FLU, utilizando-se a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – *Density Functional Theory*).

### 3.2 Seleção da Conformação mais estável via cálculos DFT

A DFT baseia-se na utilização da densidade eletrônica para a obtenção de todas as propriedades de um sistema. A densidade, que é a probabilidade de se encontrar um elétron em uma determinada região, igual ao quadrado do módulo da função de onda (Equação 1). Ou seja, a densidade é uma função da função de onda. Daí vem o nome desta metodologia teórica, ou seja, um funcional é a função de uma função.<sup>37</sup>

$$\rho(\vec{r}) = |\Psi(\vec{r})|^2 \quad (1)$$

A DFT surgiu formalmente na década de 1960, como alternativa para o estudo de propriedades de sistemas moleculares no estado fundamental, o que foi de extrema importância para a aplicação da mecânica quântica na investigação e solução de problemas na área de química.<sup>38,39</sup>

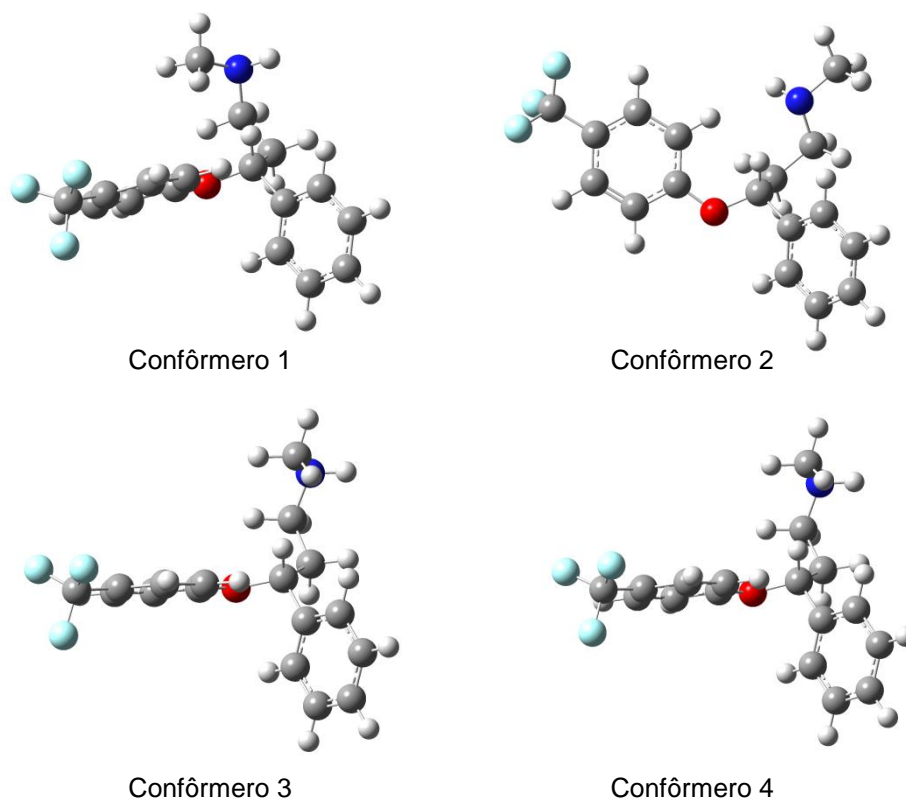
Na DFT, independente do tamanho do sistema, a densidade eletrônica sempre será uma função das três coordenadas espaciais (x, y e z), enquanto que nos métodos *ab initio*, a função de onda ( $\Psi$ ) se torna cada vez mais complexa com o aumento do número de elétrons do sistema. Além do mais, a partir de funcionais específicos, a DFT consegue tratar implicitamente a correlação eletrônica e, assim, resolver um problema de vários elétrons como se fosse a somatória de vários problemas de um elétron apenas, o que reduz consideravelmente o custo computacional.<sup>37-39</sup>

A DFT é capaz de fornecer dados como eletronegatividade, potencial químico, dureza e índices de reatividade de diversos sistemas químicos, de tamanho moderado a grande, que aliado ao baixo custo computacional, se tornou a metodologia teórica mais utilizada em química.<sup>38</sup>

Nesse contexto, o processo de seleção da conformação mais estável da FLU foi realizado via metodologia DFT utilizando-se o funcional B3LYP e o conjunto de funções de base 6-31G(d,p). O funcional B3LYP é um dos funcionais mais utilizados para se tratar moléculas orgânicas e o conjunto de funções da base selecionado descreve adequadamente esse tipo sistema.<sup>38</sup> Todos os cálculos de otimização de geometria, na fase gasosa, foram realizados utilizando o pacote computacional Gaussian 09.

A **Figura 7** mostra as geometrias otimizadas no nível DFT/B3LYP/6-31G(d,p) para os 4 confôrmeros mais estáveis da FLU obtidos anteriormente via análise conformacional. A

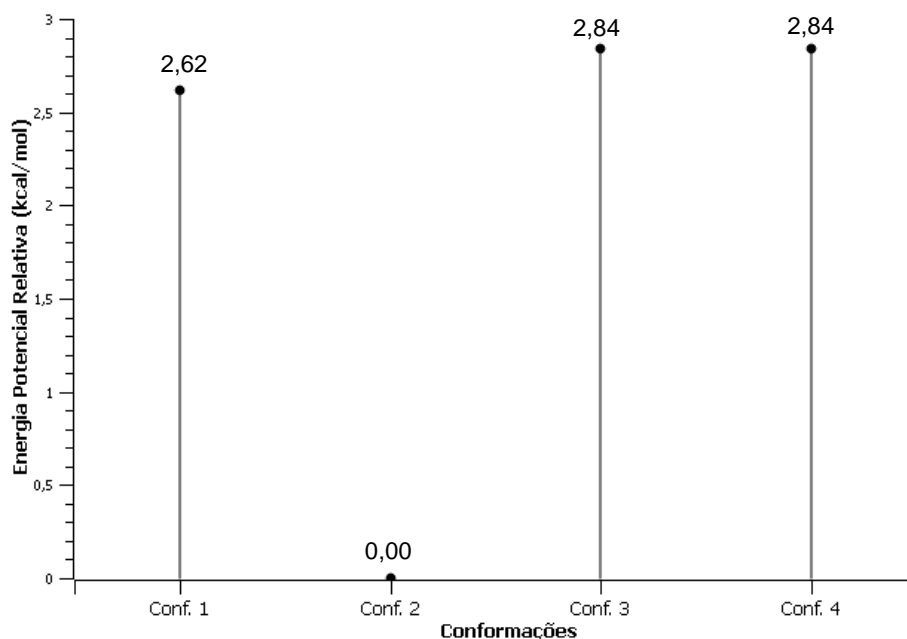
partir dos valores energéticos obtidos, foi possível plotar um diagrama de energia potencial relativa (**Figura 8**), que relaciona as energias das 4 conformações da FLU.



**Figura 7.** Geometrias dos 4 confômeros otimizados via cálculos DFT/B3LYP/6-31G(d,p).

O diagrama de energia potencial relativa (**Figura 8**) é importante para a determinação das diferenças energéticas entre os confômeros. Por exemplo, as conformações 3 e 4 apresentam as energias eletrônicas mais instáveis, e conseqüentemente uma diferença energética de 2,84 kcal/mol em relação a conformação 2, que foi a que apresentou o menor valor de energia, sendo assim, tomada, portanto, como 0,00 kcal/mol. Já a conformação 1 apresenta a segunda maior diferença energética, 2,62 kcal/mol. Dessa forma, o confômero 2 foi identificado como a estrutura mais estável para a FLU, na fase gasosa.

Até o momento, os cálculos teóricos foram realizados considerando a FLU na fase gasosa, no entanto, é de extrema importância a análise do efeito do solvente na molécula, uma vez que a maior parte da química de fármacos ocorre em solução, o que interfere nas propriedades do soluto. Logo, a próxima etapa do trabalho foi realizar uma análise do efeito de diferentes solventes na estrutura e na estabilidade da FLU, utilizando método implícito de solvatação SMD - *Solvation Model based on Density*.



**Figura 8.** Diagrama de energia potencial apresentando as energias eletrônicas relativas ao confômero 2 da FLU via cálculos DFT/B3LYP/6-31G(d,p).

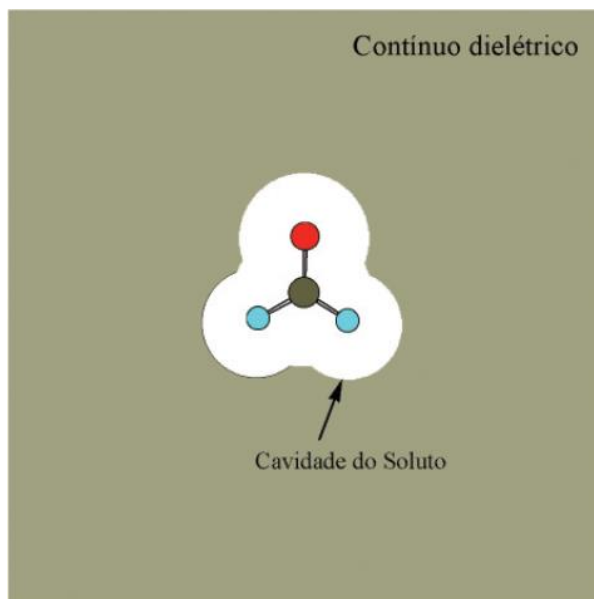
### 3.3 Análise do efeito do solvente

Quando uma molécula, ou íon, é envolvido por moléculas de solvente, formando uma camada sobre o soluto, ocorre o processo de solvatação. Esse envoltório, definido como camada de solvatação, é mantido por interações intermoleculares que são estabelecidas entre o soluto e as moléculas do solvente.<sup>40</sup> Como esse fenômeno interfere tanto nas propriedades do soluto quanto na termodinâmica e cinética de reações, podendo alterar os produtos, a modelagem computacional do efeito do solvente é de extrema importância.<sup>41</sup>

Diversos métodos teóricos visando descrever o processo de solvatação de sistemas químicos já foram desenvolvidos. Tais métodos são divididos em duas grandes classes, os modelos explícitos e implícitos de solvatação. Nos modelos explícitos de solvatação, as moléculas do solvente são descritas de forma explícita, ou seja, rodeando o soluto. Nesse caso faz-se necessário realizar simulações longas de dinâmica molecular contemplando inúmeras moléculas de solvente, o que torna o custo computacional elevado para aplicações práticas.<sup>41,42</sup>

Já nos modelos implícitos ou contínuos, as moléculas do solvente são descritas de forma implícita, ou seja, as incontáveis moléculas do solvente são substituídas por um contínuo dielétrico que apresenta a mesma constante dielétrica do solvente de interesse.

Nesse modelo, o soluto é inserido no centro de uma cavidade, como mostra a **Figura 9**, e a interação da cavidade com o contínuo é calculada.<sup>40-42</sup>



**Figura 9.** Representação do modelo de solvatação implícito.<sup>41</sup>

No modelo contínuo de solvatação, o solvente é representado por dipolos pontuais, considerando, assim, que cada molécula do solvente possui um momento de dipolo ( $\vec{\mu}$ ), que descreve suas interações eletrostáticas com o soluto.<sup>41,42</sup>

Vários modelos contínuos de solvatação já foram desenvolvidos, por exemplo, no SMD (Solvation Model based on Density) a densidade total do soluto é utilizada, ao invés de cargas atômicas parciais. Além disso, o modelo SMD utiliza um conjunto de raios especificamente padronizados, o que faz com que a cavidade no contínuo dielétrico se adeque à molécula do soluto com uma maior precisão, se comparado com outros modelos implícitos de solvatação, diminuindo assim os erros em relação aos dados experimentais.<sup>43,44</sup>

Nesta etapa do trabalho, a estrutura da FLU foi novamente otimizada utilizando-se o mesmo nível de teoria (DFT/B3LYP/6-31G(d,p)) da etapa anterior. No entanto, considerou-se agora que a molécula encontra-se inserida em diferentes meios condensados, utilizando para tal o modelo contínuo SMD. Os solventes selecionados foram: acetonitrila, água, cicloexano, clorofórmio, dimetilsulfóxido (DMSO), etanol e tolueno. A escolha desses solventes está relacionada com as diferentes polaridades que eles apresentam.

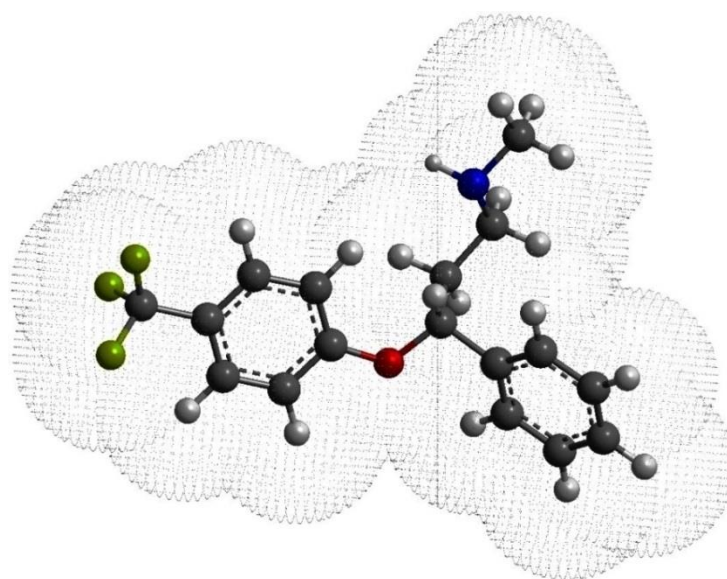
A **Tabela 1** apresenta os valores das energias eletrônicas relativas de solvatação

obtidas para a FLU em distintos solventes, além das respectivas constantes dielétricas ( $\epsilon$ ).

Analisando a **Tabela 1** é possível observar que a FLU apresenta energias eletrônicas mais favoráveis com o clorofórmio e acetonitrila, ou seja, sua geometria fica mais confortável nesses solventes. Já para os outros solventes, os valores energéticos vão gradativamente aumentando a partir do etanol, sendo a água, em comparação com os demais, o solvente que apresentou a energia mais desfavorável. A **Figura 10** apresenta a estrutura otimizada da FLU em clorofórmio.

**Tabela 1:** Energias eletrônicas relativas ( $\Delta\Delta E$ ) obtidas via cálculos DFT/B3LYP/6-31G(d,p) para a FLU em diferentes solventes e suas respectivas constantes dielétricas.

Solvente	$\Delta\Delta E$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\epsilon$ (298 K)
Clorofórmio	0,00	4,71
Acetonitrila	0,42	35,69
Etanol	1,12	24,85
Tolueno	2,13	2,37
Cicloexano	3,40	2,02
DMSO	4,23	48,83
Água	8,76	78,35



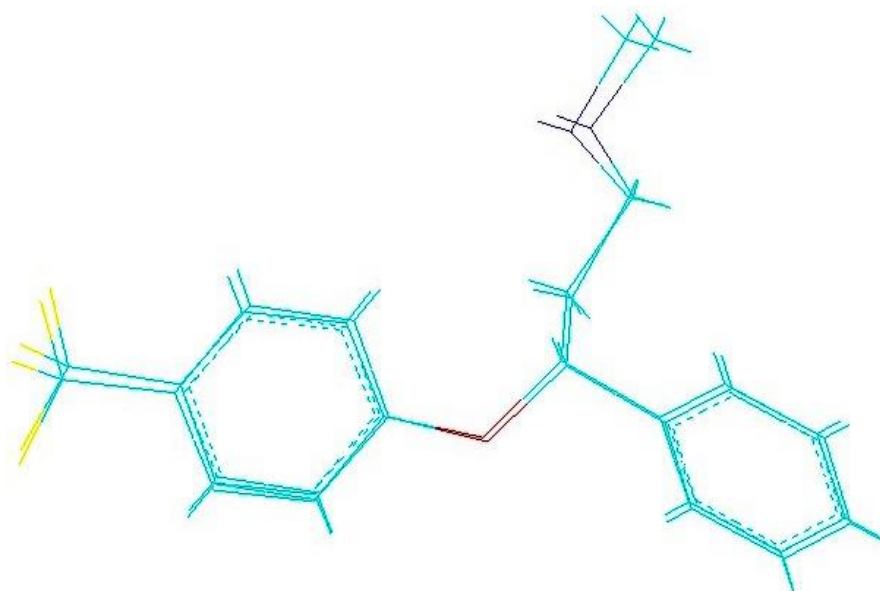
**Figura 10.** Superfície acessível ao solvente (clorofórmio) para a geometria otimizada da FLU via cálculos DFT/ B3LYP/6-31G(d,p).

Sabe-se que quanto maior o valor da constante dielétrica ( $\epsilon$ ) de um solvente, maior é o seu caráter polar. Com isso, pode-se sugerir, com bases nos resultados obtidos, que a FLU deve ser mais estável em solventes de polaridade intermediária. Observa-se na **Tabela 1** uma menor estabilidade da FLU tanto em solventes com menor constante dielétrica (tolueno e cicloexano), ou seja, com um maior caráter apolar, quanto em solventes com maior constante dielétrica (DMSO e água), que possuem um maior caráter polar.

A estabilidade da FLU em solventes de polaridade intermediária também pode ser explicada devido à sua estrutura (**Figura 10**). A presença dos anéis aromáticos contribui para formação de interações, do tipo dispersão de London, da FLU com solventes de caráter apolar. Já o grupo amina, o grupo haleto de alquila ( $-\text{CF}_3$ ) e o átomo de oxigênio do grupo éter, contribuem para a formação de interações da FLU com solventes de caráter polar, como por exemplo, a formação de ligações de hidrogênio. Portanto, solventes de caráter intermediário maximizarão as interações da FLU com os mesmos.

Entretanto, a ideia de que FLU é mais estável em solventes de polaridade intermediária é apenas uma sugestão, pois são necessários estudos experimentais para comprová-la.

Para avaliar o efeito do solvente na estrutura da FLU, a geometria otimizada na fase gasosa e a geometria otimizada em clorofórmio foram sobrepostas, utilizando o programa HyperChem 8.0<sup>®</sup>, conforme mostrado na **Figura 11** a seguir.



**Figura 11.** Sobreposição das estruturas otimizadas da FLU, na fase gasosa e em clorofórmio, via DFT/B3LYP/6-31G(d,p).

Como pode ser visto, as geometrias são muito semelhantes, ou seja, não há mudança significativa na estrutura da FLU devido ao efeito do solvente (clorofórmio). Esse procedimento de comparação geométrica foi realizado para outros solventes e constatou-se o mesmo comportamento, ou seja, não se detecta mudança drástica na geometria da FLU em qualquer solvente estudado, em comparação com a geometria obtida na fase gasosa.

### 3.4 Momento de dipolo e mapa de potencial eletrostático

A forma de se quantificar a polaridade molecular é a partir da determinação quantitativa da magnitude de um dipolo elétrico, definida como momento de dipolo. Moléculas que apresentam valores maiores de momento de dipolo são definidas como polares e aquelas que apresentam um momento de dipolo baixo, ou nulo, são definidas como apolares.<sup>45</sup>

Um dipolo elétrico consiste em duas cargas parciais contrárias, +Q e -Q, separadas por uma distância r, sendo essa configuração de cargas representada por um vetor  $\mu$ . A melhor abordagem para se determinar o momento de dipolo de uma ligação química é levando-se em consideração a localização e o módulo das cargas parciais sobre o átomo. Dessa forma, para se determinar a componente x do momento de dipolo, por exemplo, é preciso saber a carga parcial sobre cada átomo e a componente x da posição do átomo relativa a um ponto na molécula, utilizando a Equação 2:

$$\mu_x = \sum_J Q_J x_J \quad (2)$$

em que  $Q_J$  é a carga parcial do átomo J, e a soma é feita sobre todos os átomos da molécula. Como as expressões das componentes y e z são análogas à Equação 2, o vetor do dipolo elétrico,  $\mu$ , é escrito em função das três coordenadas cartesianas (Equação 3).<sup>46</sup>

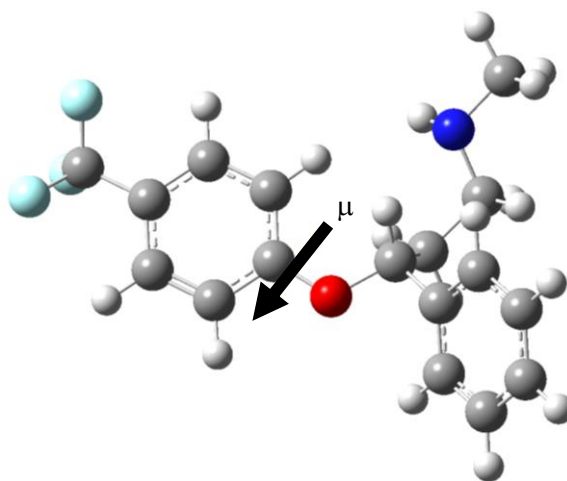
$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

Como o dipolo é definido como uma propriedade vetorial, a estrutura tridimensional da molécula, ou seja, sua geometria espacial, é de extrema importância para a determinação da sua distribuição de cargas, assim como a magnitude do momento de dipolo. No presente trabalho, o momento de dipolo total da FLU, na fase gasosa, foi obtido via cálculos DFT/B3LYP/6-31G(d,p) (**Figura 12**).

Ao analisar a **Figura 12**, é possível observar que o vetor  $\mu$  tem origem na região de menor densidade eletrônica e aponta para a região de maior densidade eletrônica,

indicando, dessa maneira, o aumento da polaridade, assim como sua magnitude, nesse sentido. O valor teórico do momento de dipolo encontrado para a FLU foi de 4,6 Debye. Não foi possível comparar o valor teórico obtido com o valor experimental, já que não foram encontrados dados experimentais do momento de dipolo para a FLU na literatura.

Outra propriedade eletrônica importante de uma molécula é o seu potencial eletrostático. Esse potencial representa a medida do quão positiva ou negativa é uma determinada região da molécula, através da sua distribuição de cargas. Essa propriedade geralmente é representada a partir de um mapa de potencial eletrostático (MPE), o qual é utilizado para interpretar qualitativamente reações eletrofílicas e nucleofílicas, além de ser essencial na área de planejamento racional de fármacos, já que as propriedades eletrônicas são um dos principais fatores que definem a interação fármaco-receptor.<sup>39,47,48</sup>



**Figura 12.** Representação do vetor momento de dipolo da FLU obtido via nível DFT/B3LYP/6-31G(d,p)

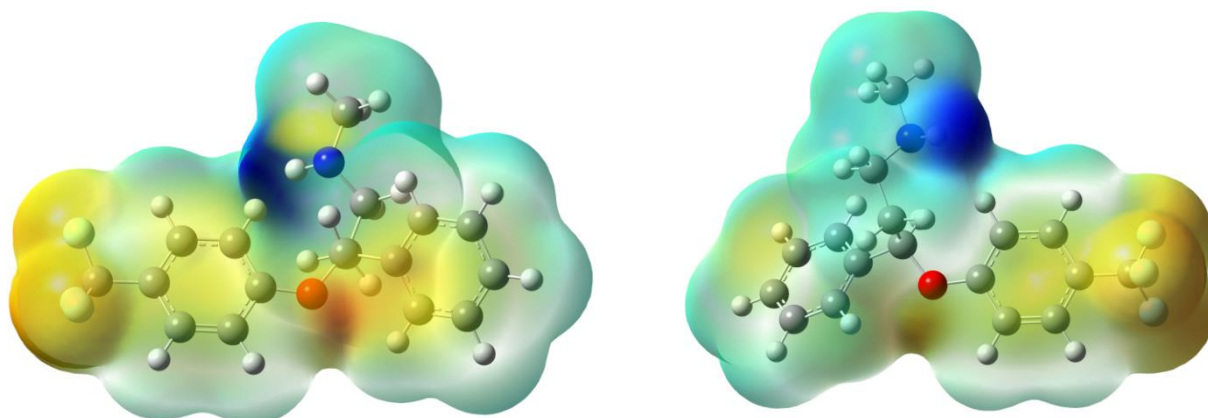
A partir do MPE é possível determinar as regiões onde há uma maior densidade eletrônica, onde se localiza uma carga parcial negativa ( $\delta^-$ ), e as regiões onde há uma menor concentração de elétrons, onde se localiza uma carga parcial positiva ( $\delta^+$ ). No MPE, as regiões com carga parcial negativa são representadas por cores quentes, como vermelho ou amarelo, e regiões com carga parcial positiva por cores frias, como azul ou verde.<sup>39,46</sup>

Para a obtenção do MPE da FLU foi realizado um cálculo da distribuição eletrônica no nível DFT/B3LYP/6-31G(d,p), considerando a molécula na fase gasosa. O mapa eletrostático obtido está apresentado na **Figura 13**.

Observando a **Figura 13**, é possível identificar três regiões com diferentes distribuições eletrônicas: (i) regiões onde a nuvem eletrônica está pouco ou parcialmente deslocada, na qual estão localizados os grupos alquila e o anel aromático não substituído da

FLU; (ii) regiões onde há uma maior concentração da nuvem eletrônica, onde estão localizados o grupo éter e o grupo haleto de alquila ( $-CF_3$ ), do anel aromático substituído; (iii) região na qual está contida o grupo amina da FLU.

Na ligação N-H, o átomo de nitrogênio, por ser bastante eletronegativo, apresenta carga parcial negativa e a carga parcial positiva do átomo de hidrogênio, que conseqüentemente fica mais suscetível, por exemplo, a um ataque nucleofílico. Já no anel aromático substituído pelo grupo éter e pelo grupo  $CF_3$ , os átomos de oxigênio e flúor, respectivamente, por também possuírem um caráter eletronegativo, conseguem deslocar parcialmente a nuvem eletrônica dos átomos próximos a eles. Nessas regiões, onde há uma deslocalização dos elétrons, com átomos contendo pares de elétrons não ligantes, é mais provável de ocorrer a formação de interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio. Já no anel aromático não substituído e nos grupos alquila não ocorre uma deslocalização significativa da nuvem eletrônica. Nessas regiões, que possuem um caráter mais apolar, as interações do tipo dispersão de London são favorecidas.



**Figura 13.** Mapa do potencial eletrostático da FLU obtido via DFT/B3LYP/6-31G(d,p) em duas visões.

Essa análise do mapa do potencial eletrostático corrobora com os resultados obtidos na etapa anterior do trabalho, pois mostra que a FLU possuiu regiões de interação tanto com solventes polares, quanto com solventes apolares.

### 3.5 Análise Vibracional do Infravermelho

A espectroscopia do infravermelho (IV) auxilia na elucidação e na identificação da estrutura de compostos, sendo uma técnica amplamente utilizada no controle de qualidade de diversas indústrias.<sup>28</sup>

O fenômeno espectroscópico ocorre devido à interação da radiação eletromagnética, no caso, radiação infravermelha, com a matéria. Nesse processo de absorção, ocorre um acoplamento entre a radiação incidente com o campo elétrico oscilante de vibração molecular, aumentando assim a amplitude do mesmo, e resultando em transições de níveis vibracionais de mais baixa energia para os de maior energia da molécula. Ou seja, a energia da radiação infravermelha corresponde à faixa de energia necessária para causar a vibração das ligações químicas.<sup>28,46</sup>

No entanto, para que tal fenômeno ocorra, é necessária que as frequências da radiação incidente sejam idênticas às frequências de vibração da molécula (ressonante). Além disso, para que uma ligação consiga absorver a radiação, é necessário que a molécula apresente um momento de dipolo que oscile com o tempo.<sup>28,46</sup>

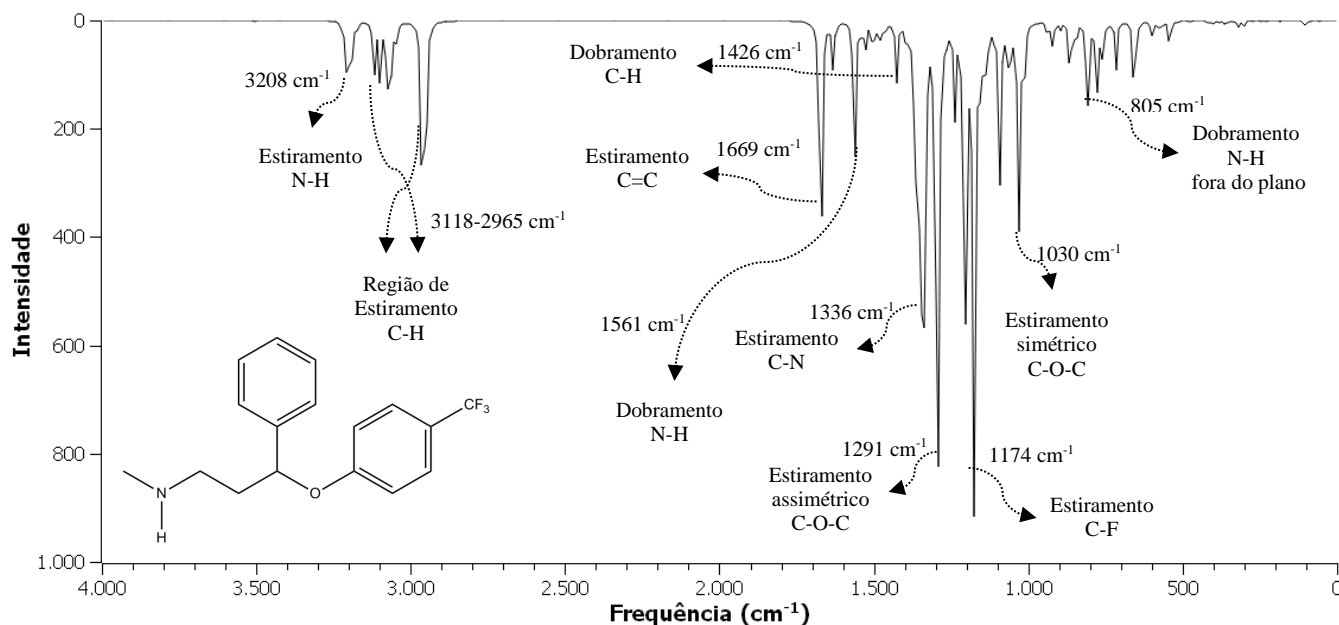
Cada tipo de ligação química entre pares atômicos terá um modo de vibração específico, e conjunto de todos os modos vibracionais de uma molécula nos fornece o chamado espectro IV. Contudo, certos grupos de átomos darão origem a bandas de absorção com frequências semelhantes, que serão característicos para a molécula como um todo, o que permite a identificação de grupos funcionais da molécula. Por isso, a espectroscopia IV é considerada uma impressão digital da molécula, auxiliando na identificação de sua estrutura molecular.<sup>28,49</sup>

O espectro IV é, na realidade, a representação gráfica da porcentagem da radiação infravermelha absorvida ou transmitida por uma amostra em função do comprimento de onda, ou mais usualmente, do número de onda da radiação incidente. A banda de absorção é a região do espectro em que aparece a absorção da radiação, e o número de onda do pico de absorção máxima é definido como frequência da banda.<sup>49</sup>

No presente trabalho, o espectro IV teórico da FLU, apresentado na **Figura 14**, foi obtido a partir do cálculo de frequências harmônicas via DFT/B3LYP/6-31G(d,p), em fase gasosa.

Analisando o espectro IV da FLU (**Figura 14**) é possível observar a presença de bandas características do grupo éter arílico, ou seja, que possui como substituinte um grupo

aromático, como as bandas em  $1291\text{ cm}^{-1}$  e em  $1030\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo éter. A presença dos anéis aromáticos da FLU também é confirmada pela presença da banda de estiramento C=C, em  $1669\text{ cm}^{-1}$ .

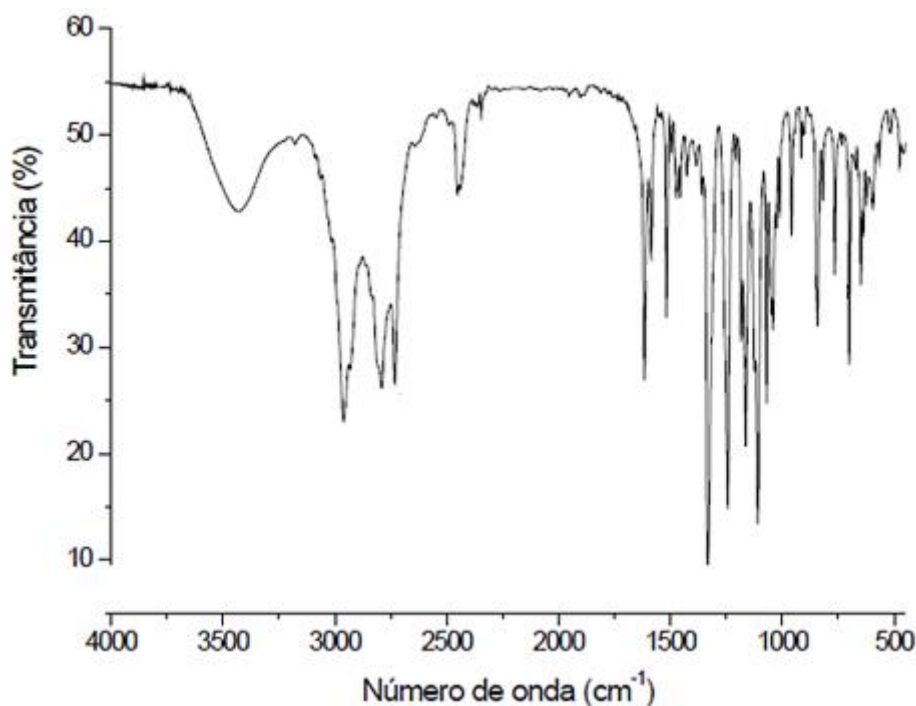


**Figura 14.** Espectro de IV para a FLU, na fase gasosa, obtido via DFT/B3LYP/6-31G(d,p).

Bandas referentes ao grupo amina também podem ser observadas, como a banda em  $3208\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H, que por se tratar de uma amina secundária, aparece como apenas uma banda. Também é observada uma banda em  $1336\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C-N, e a banda em  $1561\text{ cm}^{-1}$ , que representa o dobramento N-H, além do dobramento N-H para fora do plano em  $805\text{ cm}^{-1}$ .

As bandas na região entre  $3118\text{-}2965\text{ cm}^{-1}$  representam os estiramentos C-H  $sp^2$  e  $sp^3$ , que indicam a presença tanto dos anéis aromáticos, quanto de alcanos. A presença de alcanos também é evidenciada pela banda pouco intensa em  $1426\text{ cm}^{-1}$ , referente ao dobramento C-H. Também é observada uma banda intensa em  $1174\text{ cm}^{-1}$ , característica de estiramento C-F.

Para realizar a comparação entre o espectro IV teórico e experimental da FLU, buscou-se na literatura algum trabalho em que se obteve experimentalmente o espectro IV da FLU. Em 2015, Ricachenevsky realizou em estudo sobre o cloridrato de fluoxetina, no qual ele obteve o espectro IV do composto no estado sólido (**Figura 15**).<sup>28</sup>



**Figura 15.** Espectro de infravermelho cloridrato de fluoxetina no estado sólido adaptado da referência 28.

Ao se comparar os espectros teórico (**Figura 14**) e experimental (**Figura 15**) é possível observar a presença de bandas comuns entre 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos C-O-C, característicos do grupo éter; assim como bandas entre 3000-2500  $\text{cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos de carbonos  $\text{sp}^3$  e  $\text{sp}^2$ ; uma única banda entre 3500-3200  $\text{cm}^{-1}$ , a banda próxima de 1500  $\text{cm}^{-1}$  e a banda próxima de 800  $\text{cm}^{-1}$ , que também ajudam a identificar a presença de uma amina secundária. Porém, é possível notar a diferença entre os dois espectros, principalmente na largura e intensidades das bandas, o que pode ser explicado pela diferença de estado físico da FLU em cada estudo, além de que, na obtenção do espectro IV experimental, foi utilizado um sal da FLU.

Finalmente, comparando os espectros teórico e experimental foi possível observar que existe uma semelhança entre eles, uma vez os modos vibracionais característicos da FLU foram bem definidos. Portanto, a metodologia utilizada no presente trabalho, DFT/B3LYP/6-31G(d,p) descreveu satisfatoriamente a geometria da FLU.

## 4. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, foi possível constatar que a metodologia teórica utilizada mostrou-se eficiente na descrição das propriedades estruturais, energéticas, eletrônicas e espectroscópicas da FLU.

Inicialmente, pela análise conformacional via mecânica molecular, foram selecionados 4 confôrmeros que apresentaram os menores valores de energia estérica. Em seguida, esses 4 confôrmeros foram submetidos a cálculos DFT/B3LYP/6-31G(d,p), para a seleção da geometria mais estável.

A partir dos cálculos considerando o efeito implícito do solvente (SMD), foi possível sugerir que a FLU possui uma maior afinidade por solvente de polaridade intermediária e que o processo de solvatação exerce pouca influência na geometria espacial da molécula.

O momento de dipolo e o mapa de potencial eletrostático para a FLU forneceram resultados satisfatórios na descrição da distribuição de cargas da molécula, sendo possível determinar as regiões da molécula com maior densidade eletrônica (grupo amina, grupo éter e grupo haleto de alquila) e regiões onde não houve uma deslocalização significativa da nuvem eletrônica (anel aromático e grupos alquila).

Já em relação ao espectro IV teórico, foi possível identificar os modos vibracionais característicos dos principais grupos funcionais da FLU. O espectro IV teórico obtido via cálculos DFT/B3LYP/6-31G(d,p) está de acordo com o espectro IV experimental encontrado para a FLU no estado sólido.

Finalmente, o objetivo geral do presente trabalho foi alcançado, ou seja, o de contribuir para um melhor entendimento de algumas propriedades moleculares importantes da FLU. Nesse sentido, dados inéditos referentes às propriedades estruturais, energéticas, eletrônicas e espectroscópicas desse importante fármaco foram obtidos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/) Acesso em: 13 de outubro de 2018.
2. LESCH K. P.; GUTKNECHT L. Focus on The 5-HT<sub>1A</sub> receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. **Int. J. Neuropsychopharmacol**, v. 7, n. 4, p. 381-385, 2004.

3. Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. **BRATS – Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia e Saúde**. Ano IV, n. 18, 2012.
4. BREGGIN, P. R. *The Antidepressant Fact Book*. Perseus Books, 2001.
5. AGUIAR, C. C. et. al. Drogas Antidepressivas. **Acta. Med. Port.**, v. 24, n. 1, p. 91-98, 2011.
6. COUTINHO, M. P. L. et al. Depressão, um sofrimento sem fronteira: representações sociais entre crianças e idosos. **Psico-USF**, v. 8, n. 2, p. 183-192, 2003.
7. WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia Ilustrada*. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
8. MANJI, H. K.; DREVETS, W. P.; CHARMEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. **Nature Med.**, v. 7, n. 5 p. 541-547, 2001.
9. SHAPIRA, B.; NEWMAN, M.; LERER, B. Serotonergic mechanisms in depression: clinical insights and biological correlates. **Isr. J. Med. Sci.**, v. 30, n. 2, p. 162-167, 1994.
10. GOLAN, D. E. et. al. *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2ª ed. Guanabara Koogan, 2009.
11. OSWALD, I.; BREZINOVA, V.; DUNLEAVY, D. L. F. On the Slowness of Action of Tricyclic Antidepressant Drugs. **The British Journal of Psychiatry**, v. 120, n. 559, p. 673–677, 1972.
12. HEIMKE, C.; HÄRTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 85, n. 1, p. 11-28, 2000.
13. FEIGHNER, J. P. Mechanism of action of antidepressant medications. **J. Clin. Psychiatry**, v. 60, (suppl 4), p. 4–11, 1999.
14. HOLM, K. J.; MARKHAM, A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. **Drugs**, v. 57, n. 4, p. 607–631, 1999.
15. FERGUSON, J. M. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. **Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry**, v. 3, n. 1, p. 22-27, 2001.
16. SILVA, D. K.; de ANDRADE, F. M. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptação de serotonina: uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, suppl., 2008.
17. MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 24-40, 1999.
18. ZHOU, Z. et. al. Antidepressant specificity of serotonin transporter suggested by three LeuT–SSRI structures. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 16, n. 6, p. 652-658, 2009.

19. WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; ENGLEMAN, E. A. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. **Life Sciences**, v. 57, n. 5, p. 411–441, 1995.
20. Disponível em: <https://www.lilly.com/products/historic-products> Acesso em 14 de novembro de 2018.
21. GLANZNER, A. L.; da SILVA, D. M. A Formação de Sais no Desenvolvimento de Fármacos. **Rev. Átomo – SINQFAR**, n. 8, p. 1-16, 2010.
22. EDWARDS, J. G. Selective serotonin reuptake inhibitors: A modest though welcome advance in the treatment of depression. **BMJ**, v. 304, n. 6843, p. 1644-1645, 1992.
23. de JONGHE, F.; SWINKELS, J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Relevance of Differences in Their Pharmacological and Clinical Profiles. **CNS Drugs**, v. 7, n. 6, p. 452-467, 1997.
24. de SOUSA, F. B. et. al. Supramolecular complex of fluoxetine with  $\beta$ -cyclodextrin: An experimental and theoretical study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 353, p. 160–169, 2008.
25. AMSTERDAM, J. D. et. al. Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: a multicenter study. **Am J Psychiatr.**, v. 154, n. 7, p. 963–969, 1997.
26. BEASLEY, C. M., JR.; BOSOMWORTH, J. C.; WERNICKE, J. F. Fluoxetine: relationships among dose, response adverse events, and plasma concentrations in the treatment of depression. **Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 18–24, 1990.
27. de SOUSA, F. B. Estudo e Caracterização Estrutural e Termodinâmica de Compostos de Inclusão Formados entre Antidepressivos e Ciclodextrinas. **2007**. 144 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
28. RICACHENEVSKY, C. *Determinação de cloridrato de fluoxetina em medicamentos por espectroscopia vibracional no infravermelho com transformada de Fourier*. **2015**. 55 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D) da Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, 2015.
29. YU, L.; MEI-LI, F.; JIE-GUO, X. Enantiomeric Separation of Fluoxetine Derivatives on Polysaccharide-Based Chiral Columns. **Arch. Pharm.**, v. 339, n. 8, p. 461–465, 2006.
30. DESIDERIO, C. et al. Enantiomeric separation of fluoxetine and norfluoxetine in plasma and serum samples with high detection sensitivity capillary electrophoresis. **Electrophoresis**, v. 20, n. 17, p. 3432–3438, 1999.
31. SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. *Química Orgânica 1*. 10ª ed., Rio de Janeiro: LTC Editora, 2012.

32. BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*. 4ª ed., Sao Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
33. FRANCO, M. L. *Análise Conformacional e Correções Térmicas em Moléculas de Cicloalcanos e Etanos-Substituídos*. **2008**. 119 f. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
34. MARQUES, M. V.; RUSSOWSKY, D.; FONTOURA, L. A. M. Análise Conformacional de compostos de Biginelli com atividade Antineoplásica. **Ecl. Quím.**, v. 35, n. 4, p. 33 - 38, 2010.
35. BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Quim. Nova**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 1997.
36. COELHO, L. W. et al. Aplicação de Mecânica Molecular em Química Inorgânica. **Quím. Nova**, v. 22, n. 3, p. 396–404, 1999.
37. RAMACHANDRAM, K. I.; DEEPA, G.; NAMBOORI, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling – Principles and Applications*, Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
38. MORGON, N.H.; COUTINHO, K. *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, São Paulo: Livraria da Física, 2007.
39. ORTOLAN, A.; *Apostila de Práticas de Química Computacional*. **2014**. 88 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Universidade Tecnológica do Paraná, Pato Branco, 2014.
40. GONÇALVES, P. F. B. *Otimização de Cavidades Moleculares Usando o Modelo do Contínuo Polarizável (PCM) nos Métodos Semiempíricos AM1 e MNDO/PM3*. **1999**. 109 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.
41. PLIEGO, J. R. Modelos Contínuos do Solvente: Fundamentos. **Quím. Nova**, v. 29, n. 3, p. 535–542, 2006.
42. REICHARDT, C.; *Solvent and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 2ª ed., Weinheim: VCH, 1988.
43. MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **J. Phys. Chem. B**, v. 113, n. 18, p. 6378-6396, 2009.
44. FEDOROV, D. G. Analysis of solute-solvent interactions using the solvation model density combined with the fragment molecular orbital method. **Chemical Physics Letters**, v. 702, p. 111–116, 2018.

45. BROWN, T. L.; LEMAY JR., H. E.; BURSTEN, B. E. *Química, a ciência central*. 9ª ed., São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2005.
46. ATKINS, P.; de PAULA, J. *Físico-Química*, 8ª ed., Rio de Janeiro: LTC, 2006.
47. TASI, G. et al. Calculation of Electrostatic Potencial Maps and Atomic Charges for Large Molecules. **J. Chem. Inf. Comput. Sci**, v. 33, n. 3, p. 296–299, 1993.
48. MAGALHÃES, U. O. *Modelagem Molecular e Avaliação da Relação Estrutura-Atividade Acoplados a Estudos Físico-Químicos, Farmacocinéticos e Toxicológicos in Silico de Derivados Heterocíclicos com Atividade Leishmanicida*. **2009**. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
49. SILVERSTEIN, R. M; WEBSTER, F. X., KIEMLE, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 7ª ed., Rio de Janeiro: LTC, 2007.