



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CÂMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS - CCET  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM  
CIÊNCIAS MOLECULARES

ARMANDO JOSÉ DAS CHAGAS NETO

**ESTUDO DO EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS  
PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA FLUOXETINA  
USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

ANÁPOLIS – GO

2024

ARMANDO JOSÉ DAS CHAGAS NETO

**ESTUDO DO EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS  
PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA FLUOXETINA  
USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*  
em Ciências Moleculares da Universidade  
Estadual de Goiás, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. Ademir João Camargo

ANÁPOLIS–GO

2024



## TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

### Dados do autor (a)

Nome Completo: Armando José das Chagas Neto

E-mail: armandochagas1505@gmail.com

### Dados do trabalho

Título: **ESTUDO DO EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA FLUOXETINA USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Data da Defesa: 29/11/2024

### Tipo

( ) Tese ( X ) Dissertação

Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

Concorda com a liberação documento

[ x ] SIM

[ ] NÃO **Casos de impedimento:** Período de embargo por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo necessita de justificativa junto à coordenação do curso.

- [ ] Solicitação de registro de patente;
- [ ] Submissão de artigo em revista científica;
- [ ] Publicação como capítulo de livro;
- [ ] Publicação da dissertação/tese em livro.

Anápolis, 30 de setembro de 2025  
Local Data

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ARMANDO JOSE DAS CHAGAS NETO  
Data: 30/09/2025 15:08:35-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Assinatura do autor (a)



Documento assinado digitalmente

ADEMIR JOAO CAMARGO

Data: 30/09/2025 18:17:12-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Assinatura do orientador (a)

Universidade  
Estadual de GoiásESTADO DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS - UEG  
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

## DOCUMENTOS

## ESTUDO DO EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA FLUOXETINA USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

ARMANDO JOSÉ DAS CHAGAS NETO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 29/11/2024 por:

Prof. Dr. Ademir João Camargo

Prof. Dr. Renato Medeiros

Prof. Dr. Luciano Ribeiro

ANAPOLIS, aos 04 dias do mês de dezembro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **RENATO MEDEIROS, Docente de Ensino Superior**, em 04/12/2024, às 11:46, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **ADEMIR JOAO CAMARGO, Docente de Ensino Superior**, em 04/12/2024, às 17:57, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **LUCIANO RIBEIRO, Docente de Ensino Superior**, em 09/12/2024, às 13:18, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site [http://sei.go.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=1](http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1) informando o código verificador **68099808** e o código CRC **30EE7997**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES  
RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.

Referência: Processo nº 202400020004958



SEI 68099808

Universidade  
Estadual de GoiásESTADO DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS - UEG  
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

## ATA DA 253ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA CONCESSÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS MOLECULARES

REALIZADA EM: 29 de novembro de dois mil e vinte e quatro

PROGRAMA DE: Mestrado em Ciências Moleculares

CANDIDATO: Armando José das Chagas Neto

## BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ademir João Camargo – orientador – UEG

Prof. Dr. Renato Medeiros – membro titular – UEG

Prof. Dr. Luciano Ribeiro – membro titular – UEG

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: “ESTUDO DO EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA FLUOXETINA USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO”. LOCAL: Auditório dos Programas de Pós-Graduação *Stricto sensu* do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás. Iniciou às 10h00 em sessão pública, após exposição de cerca de 31 minutos, o candidato foi arguido oralmente, pelos membros da banca, tendo demonstrado suficiência de conhecimento e capacidade de sistematização no tema de sua dissertação, sendo aprovado com correções.

Na forma regulamentar foi lavrada a presente ata que é assinada pelos membros da banca, e pelo candidato.

## Membros da Banca:

Prof. Dr. Ademir João Camargo

Prof. Dr. Renato Medeiros

Prof. Dr. Luciano Ribeiro

Discente: Armando José das Chagas neto



Documento assinado eletronicamente por **Armando Jose das Chagas Neto, Usuário Externo**, em 04/12/2024, às 11:36, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **RENATO MEDEIROS, Docente de Ensino Superior**, em 04/12/2024, às 11:46, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **ADEMIR JOAO CAMARGO, Docente de Ensino Superior**, em 04/12/2024, às 17:57, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **LUCIANO RIBEIRO, Docente de Ensino Superior**, em 09/12/2024, às 13:19, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site [http://sei.go.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=1](http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1) informando o código verificador **68099540** e o código CRC **03863A23**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES  
RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.

Referência: Processo nº 202400020004958



SEI 68099540

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica UEG  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CA331e

Chagas, Armando

ESTUDO DO EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS  
GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA FLUOXETINA USANDO  
DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO/Armando Chagas;

Orientador: Ademir João Camargo. -- Anápolis, 2024. 72p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado Acadêmico em Ciências  
Moleculares) -- Câmpus-Anápolis CET, Universidade Estadual de Goiás, 2024.

1. Depressão. 2. Farmacos. 3. Solvatação. I. João Camargo, Ademir, orient. II. Título.

## Agradecimentos

É com imensa gratidão que dedico esta dissertação de mestrado a todas as pessoas que contribuíram de maneira significativa para a sua realização. Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e o incentivo de cada um de vocês.

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo dessa jornada.

À minha querida mãe, Sandra, e à minha irmã, Thatiane, meu eterno agradecimento pelo amor incondicional, pela paciência, compreensão e por serem meu porto seguro em todos os momentos. Agradeço também ao meu pai, Getúlio, que não está mais presente nesse plano, mas se faz presente sempre, assim como fez em vida. Seus ensinamentos e conversas me nortearam e ainda norteiam. As palavras de incentivo e apoio de vocês foram essenciais para eu me manter focado e determinado.

Ao professor orientador Ademir Joao Camargo, sou imensamente grato pela sua orientação, expertise e dedicação ao longo deste trabalho. Seu conhecimento e orientação foram fundamentais para o desenvolvimento deste estudo.

Aos professores da banca, Renato Medeiros e Luciano Ribeiro, agradeço a disponibilidade em avaliar este trabalho e pelos preciosos *insights* e sugestões fornecidos, os quais contribuirão significativamente para a qualidade deste estudo.

Ao meu amigo Yago, agradeço a constante ajuda, orientações e apoio durante todo o processo de elaboração desta dissertação.

Agradeço também ao apoio incondicional da minha família e amigos durante todo o período desta caminhada. Suas palavras de estímulo, compreensão e encorajamento foram essenciais para minha motivação e perseverança.

Por fim, a todos os que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da molécula de Fluoxetina.....	23
Figura 2. Mecanismo de síntese da serotonina. ....	27
Figura 3. Síntese original de Lilly da mistura racêmica da fluoxetina. (Molloy; Schmiegel, 1982) (referencia: Molloy, B., and Schmiegel, K. K. (1982).....	28
Figura 4. Variação da amplitude da temperatura em função do tempo de simulação para a fluoxetina isolada (Sistema I) e para a fluoxetina em água (Sistema II). ....	38
Figura 5. Variação da energia cinética em função do tempo de simulação para a molécula de Fluoxetina isolada (Sistema I) e para a molécula de Fluoxetina em água (Sistema II).....	39
Figura 6. Fórmula estrutural da fluoxetina com a respectiva numeração atômica adotada nos cálculos. ....	40
Figura 7. Ilustração da correspondência entre os resultados teóricos (obtidos através da simulação de DMCP e PBEPBE/aug-cc-pvtz)) e os resultados experimentais, referentes aos comprimentos de ligação.....	43
Figura 8. Representação gráfica da relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de fluoxetina isolada (Sistema I) e para a fluoxetina solvatada (Sistema II) .....	46
Figura 9. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBEPBE-Aug-cc-pvtz, para os ângulos de ligações. ....	50
Figura 10. : Representação gráfica da relação entre os ângulos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de Fluoxetina isolada (Sistema I) e para a Fluoxetina solvatada (Sistema II). ....	55
Figura 11. Índice de Fukui.....	58
Figura 12. FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação átomo de N36 da molécula de Fluoxetina. ....	60
Figura 13. FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação átomo de O37 da molécula de Fluoxetina.....	61

Figura 14. Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio N36 da molécula de Fluoxetina. ....63

Figura 15. Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio O37 da molécula de Fluoxetina. ....64

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores médios dos comprimentos de ligação entre os átomos da molécula de Fluoxetina isolada e comparação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBEPBE/aug-cc-pvtz)) e resultado experimental. ....	41
Tabela 2. Médias e desvios padrão obtidos por meio da DMCP, além da comparação entre os comprimentos de ligação dos átomos na molécula de fluoxetina isolada (Sistema I) e na molécula de fluoxetina em água (Sistema II). ....	44
Tabela 3. Médias dos ângulos de ligação entre os átomos na molécula de fluoxetina isolada (Sistema I) e comparação entre os resultados teóricos (obtidos por simulação de DMCP e PBEPBE/aug-cc-pvtz e os resultados experimentais.....	47
Tabela 4. Médias e desvios padrões obtidos por meio da DMCP, juntamente com a comparação dos ângulos de ligação dos átomos da fluoxetina em dois cenários: isolada (Sistema I) e em solução aquosa (Sistema II). ....	51
Tabela 5. Tempo médio de residência (TMR), frequência de troca (FT), e número de coordenação dos átomos das moléculas de água em torno dos sítios N36 e O37. ....	62

## LISTA DE ABREVIações

Da - Diferença Percentual Absoluta.

DM - Dinâmica Molecular.

DMAI - Dinâmica Molecular *Ab-Initio*.

DMBO - Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer

DMCP - Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

ES - Equação de Schrödinger.

EXP - Experimental.

FDRP - Função de distribuição radial de pares.

FT - Frequência de troca.

FDA - Administração Federal de Alimentos e Medicamentos Americana

HPLC- Cromatografia líquida de alta eficiência

H<sub>2</sub>O - Hidrogênio da água

ISRS - Inibidores seletivos de recaptação de serotonina

NBO - *Natural Bond Orbital*

OMS- Organização Mundial da Saúde

O<sub>2</sub> - Oxigênio da água

SERT - transportador responsável pela recaptação da serotonina

QTAIM: Quantum Theory of Atoms in Molecules

QTEA - Química Teórica e Estrutural de Anápolis

TFD - Teoria do Funcional da Densidade

TMR - Tempo médio de residência.

TOC- Transtorno Obsessivo Compulsivo

5-HT - 5-Hidroxitriptamina

## SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 .....	22
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	22
1.1- Introdução.....	22
1.2- Fluoxetina .....	25
CAPÍTULO 2 .....	30
TÓPICOS DE QUÍMICA TEÓRICA .....	30
2.1- Mecânica Quântica .....	30
2.2- Teoria do Funcional da Densidade .....	32
2.4- Dinâmica Molecular .....	33
2.5- Dinâmica Molecular de Car-parrinello.....	34
CAPÍTULO 3 .....	36
PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL .....	36
CAPÍTULO 4 .....	38
RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	38
4.1- Controle da Temperatura.....	38
4.2- Controle da adiabaticidade .....	39
4.3- Parâmetros Geométricos.....	40
4.3.1- Comprimento de ligação .....	41
4.3.2- Ângulo de ligação .....	47
4.4- Índice de Fukui .....	56
4.5- Função de Distribuição Radial de Pares .....	59
4.4.1- Sítio N36.....	59
4.4.2- Sítio O37 .....	60
4.6- Tempo Médio de Residência .....	62

4.6.1- Sítio N36.....	62
4.6.2- Sítio O37.....	63
4.7- Ligação de Hidrogênio .....	65
4.8- QTAIM .....	68
4.9- NBO.....	70
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	74

## RESUMO

A depressão afeta milhões de pessoas globalmente, e a fluoxetina, um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS), é amplamente utilizada no tratamento, mostrando eficácia e tolerabilidade em estudos clínicos. A solvatação aquosa, que envolve a interação da fluoxetina com as moléculas de água no organismo, é essencial para sua biodisponibilidade e eficácia. Compreender essas interações é fundamental para desenvolver formulações mais eficazes. Neste estudo, foi realizada uma simulação de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP) para investigar os efeitos da solvatação aquosa na molécula de fluoxetina. Os resultados revelaram alterações nos comprimentos e ângulos de ligação, com esferas de solvatação observadas ao redor dos átomos N36 e O37, variando de 1,24 Å a 2,60 Å para N36 e de 1,45 Å a 2,95 Å para O37. O Tempo Médio de Residência (TMR) para N36 foi de 17,6984 ps, indicando interações prolongadas e estáveis nesse sítio ativo. As ligações de hidrogênio mostraram uma interação forte, com uma distância de 1,30347 Å e densidade eletrônica ( $\rho(r^{\rightarrow})$ ) de 0,14475, e uma interação fraca, de 3,10430 Å, caracterizada como eletrostática. A análise de QTAIM revelou que as interações mais fortes apresentaram um Laplaciano negativo, indicando uma alta concentração de carga eletrônica. Na NBO( Orbital de ligação natural ), a interação mais intensa foi a hiperconjugação entre o par de elétrons de N36 e o orbital antiligante LP\*(1)( *LonePair*) de Hw, com uma energia de estabilização de 184,75 kcal/mol. Esses resultados ajudam a compreender as interações de solvatação da fluoxetina e contribuem para o desenvolvimento de formulações mais eficazes no tratamento da depressão.

**Palavras chaves : Depressão, Fármacos, Hidratação.**

## ABSTRACT

Depression affects millions of people globally, and fluoxetine, a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), is widely used in treatment, showing efficacy and tolerability in clinical studies. Aqueous solvation, involving the interaction of fluoxetine with water molecules in the body, is essential for its bioavailability and therapeutic efficacy. Understanding these interactions is crucial for developing more effective formulations. In this study, a Car-Parrinello Molecular Dynamics (CPMD) simulation was performed to investigate the effects of aqueous solvation on the fluoxetine molecule. The results revealed changes in bond lengths and angles, with solvation spheres observed around the N36 and O37 atoms, ranging from 1.24 Å to 2.60 Å for N36 and from 1.45 Å to 2.95 Å for O37. The Mean Residence Time (MRT) for N36 was 17.6984 ps, indicating prolonged and stable interactions at this active site. Hydrogen bonds showed a strong interaction with a bond length of 1.30347 Å and electron density ( $\rho(r^{\rightarrow})$ ) of 0.14475, while a weaker interaction at 3.10430 Å was characterized as electrostatic. The QTAIM analysis revealed that the strongest interactions had a negative Laplacian, indicating a high concentration of electron density. In the NBO analysis, the most intense interaction was the hyperconjugation between the lone pair of electrons on N36 and the antibonding LP\*(1) orbital of Hw, with a stabilization energy of 184.75 kcal/mol. These results help to understand the solvation interactions of fluoxetine and contribute to the development of more effective formulations for the treatment of depression.

**Keywords: Depression, Drugs, Hydration.**



## CAPÍTULO 1

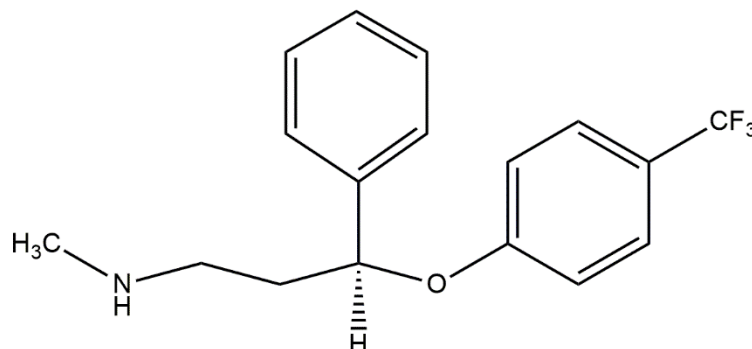
### CONSIDERAÇÕES GERAIS

#### 1.1- Introdução

A depressão é um transtorno mental comum que afeta aproximadamente 5% da população adulta mundial, de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Caracteriza-se por uma sensação persistente de tristeza, perda de interesse em atividades antes prazerosas e baixa autoestima, podendo comprometer significativamente a qualidade de vida e o funcionamento diário dos indivíduos (KESSLER & BROMET, 2013). Sua compreensão envolve múltiplos fatores, incluindo predisposição genética, desequilíbrios neuroquímicos, influências ambientais e vulnerabilidades psicossociais (KRISHNAN & NESTLER, 2008).

A fluoxetina, Figura 1, é um medicamento pertencente à classe dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), que desempenha um papel fundamental no tratamento de diversos distúrbios psiquiátricos. Desde sua introdução no mercado, a fluoxetina tem sido extensivamente prescrita e estudada devido à sua eficácia e perfil de segurança, como abordado em um estudo realizado por Cipriani *et al.* (2018) que analisou dados de 522 estudos e incluiu mais de 116.000 participantes para avaliar a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos diferentes no tratamento da depressão. Nessa análise, a fluoxetina foi classificada como uma das drogas mais eficazes e bem toleradas. A fluoxetina exerce seu efeito terapêutico por meio da inibição seletiva da recaptação de serotonina nos neurônios, o que leva ao aumento da disponibilidade desse neurotransmissor no cérebro. Isso resulta em modificações neuroquímicas e neuroendócrinas que podem aliviar os sintomas associados a diferentes transtornos psiquiátricos (AMPUERO, E.; *et al.* 2024; BOUGEA, A. *et al.* 2024).

**Figura 1. Estrutura da molécula de Fluoxetina ((R) (±)-N-metil-3-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propan-1-amina )**



Além de seu uso no tratamento da depressão, a fluoxetina também tem sido amplamente empregada no manejo de outros transtornos psiquiátricos, como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do pânico e bulimia nervosa. Em um estudo conduzido por Ravindran et al. (2006), a fluoxetina demonstrou eficácia na redução da frequência e intensidade dos ataques de pânico, reforçando sua importância no contexto clínico. No entanto, apesar de sua ampla comercialização, sua eficácia e mecanismo de ação ainda são alvos de investigações contínuas (DEODHAR *et al.*, 2021).

Diante da relevância clínica da fluoxetina, diversos estudos experimentais têm sido conduzidos para caracterizar suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas. Entre esses, destacam-se investigações sobre sua concentração na corrente sanguínea (AMSTERDAM ET AL., 1997; BEASLEY, 1990) e a separação de seus enantiômeros por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando colunas quirais à base de amilose (YU, MEI-LI & JIE-GUO, 2006). Além disso, técnicas espectroscópicas têm sido amplamente utilizadas para a caracterização da fluoxetina, como reportado por Ricachenevsky (2015), reforçando a ampla literatura experimental existente. No entanto, apesar do extenso volume de estudos experimentais, ainda há uma carência significativa de investigações teóricas sobre a estrutura eletrônica e os efeitos de solvatação da fluoxetina.

Nesse contexto, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *DensityFunctionalTheory*) tem se consolidado como uma ferramenta fundamental na investigação da estrutura eletrônica e das propriedades de compostos orgânicos e inorgânicos. Baseada no princípio de que as propriedades de um sistema podem ser determinadas por sua densidade eletrônica, a DFT permite uma descrição detalhada das interações eletrônicas, proporcionando uma abordagem precisa para o estudo de moléculas e sistemas complexos.

Sua aplicação ao estudo da fluoxetina pode preencher lacunas existentes na literatura, fornecendo uma compreensão mais aprofundada de seus aspectos estruturais e de suas interações em meio aquoso.

Alguns estudos têm explorado a aplicação da DFT para analisar a fluoxetina em diferentes aspectos, desde a análise dos seus parâmetros estruturais e eletrônicos até a interação com outros compostos. Por exemplo, em um estudo recente conduzido por Chen *et al.* (2022) , foram realizados experimentos para investigar a degradação da fluoxetina por meio da reação de sulfito ativado por íons ferrosos provenientes do FeO. Além disso, foram realizados cálculos teóricos de DFT para compreender os mecanismos envolvidos na reação. Os resultados experimentais mostraram que a combinação de sulfito e FeO levou à degradação eficiente da fluoxetina, e os cálculos teóricos forneceram *insights* sobre os intermediários e os mecanismos reacionais envolvidos nesse processo( QIAN, M. et al.;2020).

Além disso, a DFT tem sido empregada no estudo da degradação e toxicidade da fluoxetina em um sistema aquoso através da irradiação UV, como abordado por Chenyuan (2022). Nesse estudo, os pesquisadores investigaram a eficácia da irradiação UV na degradação da fluoxetina e na redução da sua toxicidade em uma solução aquosa. Os resultados obtidos demonstraram que a irradiação UV foi capaz de promover a degradação da fluoxetina, resultando na formação de produtos de degradação. Além disso, foi observada uma redução significativa da toxicidade da fluoxetina após a irradiação, indicando que a quebra da molécula principal contribuiu para a diminuição dos efeitos adversos do composto( CHENYUAN ;2022)

Ademais, a DFT vem sendo empregada auxiliando na investigação do uso de nanocarreadores funcionalizados com fulerenos como veículos de entrega da fluoxetina, como retrata o estudo de Shiva (2022). Os fulerenos são moléculas de carbono com uma estrutura esférica oca, que podem ser funcionalizadas com grupos químicos para melhorar suas propriedades de transporte e interação com os medicamentos. Os pesquisadores realizaram simulações computacionais para analisar a interação entre os nanocarreadores de fulerenos funcionalizados e a fluoxetina. Os resultados mostraram que os nanocarreadores funcionalizados com fulerenos apresentaram uma alta afinidade com a fluoxetina, permitindo a formação de complexos estáveis. Além disso, os nanocarreadores demonstraram propriedades de liberação controlada, o que poderia melhorar a entrega eficiente do medicamento aos sítios de ação desejados (SHIVA;2022).

Embora tenham sido realizados diversos estudos experimentais e alguns estudos teóricos relacionados à fluoxetina, há uma lacuna significativa no conhecimento científico quando se trata de investigar a estrutura de solvatação aquosa da fluoxetina e seus efeitos nos parâmetros geométricos e eletrônicos por meio da dinâmica molecular *ab initio*.

Estudar a estrutura de solvatação aquosa da fluoxetina é de grande importância, pois a compreensão dos efeitos do ambiente aquoso na estrutura molecular do composto pode fornecer informações valiosas sobre sua estabilidade, reatividade e interações com moléculas solúveis em água. A solvatação aquosa desempenha um papel fundamental na farmacocinética e biodisponibilidade de fármacos, afetando sua absorção, distribuição e excreção no organismo.

Nesse contexto, a Dinâmica Molecular Car-Parrinello (DMCP) emerge como uma abordagem poderosa para investigar a interação entre a fluoxetina e suas moléculas solvatantes em nível quântico. Essa técnica permite a análise da evolução da densidade eletrônica ao longo do tempo, possibilitando a caracterização detalhada da formação e quebra de ligações de hidrogênio, bem como a quantificação da organização das moléculas de água ao redor da fluoxetina por meio da função de distribuição radial (RDF). Além disso, a DMCP permite a avaliação da energia livre de solvatação e dos efeitos dinâmicos das interações fluoxetina-solvente, fornecendo uma visão mais completa da influência do meio aquoso na estabilidade e nas propriedades eletrônicas do fármaco.

## 1.2- Fluoxetina

A depressão é um transtorno mental complexo, caracterizado por uma combinação de sintomas emocionais, cognitivos e fisiológicos que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Os afetados frequentemente apresentam sentimentos persistentes de tristeza, desmotivação, perda de interesse por atividades antes prazerosas e baixa autoestima, além de dificuldades de concentração e alterações no sono e apetite (Kessler & Bromet, 2013). Esse transtorno não se restringe apenas ao sofrimento psicológico, pois está associado a uma série de complicações sistêmicas, incluindo um maior risco de doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e neurodegenerativos.

A compreensão da depressão envolve múltiplos fatores interligados, incluindo predisposição genética, desequilíbrios neuroquímicos e hormonais, além da influência de

fatores ambientais e psicossociais. A regulação inadequada de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina, tem um papel fundamental na sua manifestação, assim como a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que pode levar ao aumento dos níveis de cortisol e contribuir para um estado inflamatório crônico no organismo. Além disso, estudos recentes apontam que processos neuroinflamatórios e alterações na plasticidade sináptica também podem estar envolvidos na fisiopatologia da depressão, reforçando a complexidade desse transtorno e a necessidade de abordagens terapêuticas cada vez mais personalizadas (KRISHNAN & NESTLER, 2008; LUNDSTRÖM *et al.*, 2020)

A fluoxetina é um medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Sua fórmula molecular é  $C_{17}H_{18}F_3NO$ , com peso molecular de 309,33 g/mol, e sua estrutura é apresentada na Figura 2. Esse fármaco desempenha um papel crucial no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos. A fluoxetina é um antidepressivo amplamente utilizado no tratamento de transtornos psiquiátricos devido ao seu perfil favorável de eficácia e segurança. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição seletiva da recaptação de serotonina nos neurônios, aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor no cérebro e promovendo ajustes neuroquímicos e neuroendócrinos que contribuem para o alívio dos sintomas depressivos. Além disso, sua ação moduladora sobre o sistema serotoninérgico tem sido associada a benefícios em outras condições psiquiátricas, ampliando suas aplicações terapêuticas (CIPRIANI *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2021).

Estudos clínicos e revisões sistemáticas reforçam a eficácia da fluoxetina como um dos antidepressivos mais bem tolerados. Em uma meta-análise conduzida por Cipriani *et al.* (2018), que avaliou 522 estudos envolvendo mais de 116.000 participantes, a fluoxetina foi identificada como um dos fármacos de escolha no tratamento da depressão, demonstrando um equilíbrio favorável entre resposta terapêutica e efeitos adversos. Além de sua aplicação no tratamento da depressão, a fluoxetina tem sido amplamente prescrita para outros transtornos psiquiátricos, incluindo transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do pânico e bulimia nervosa. Em um estudo realizado por Ravindran *et al.* (2006), a fluoxetina demonstrou eficácia significativa na redução da frequência e intensidade dos ataques de pânico, reforçando seu papel no manejo de condições relacionadas à regulação serotoninérgica (MALVIYA & PANDE, 2021).

Sob uma perspectiva biológica, a teoria predominante que busca explicar a origem da depressão é a hipótese das monoaminas transmissoras. Segundo essa teoria, a depressão surge devido a uma diminuição na disponibilidade de neurotransmissores específicos, conhecidos

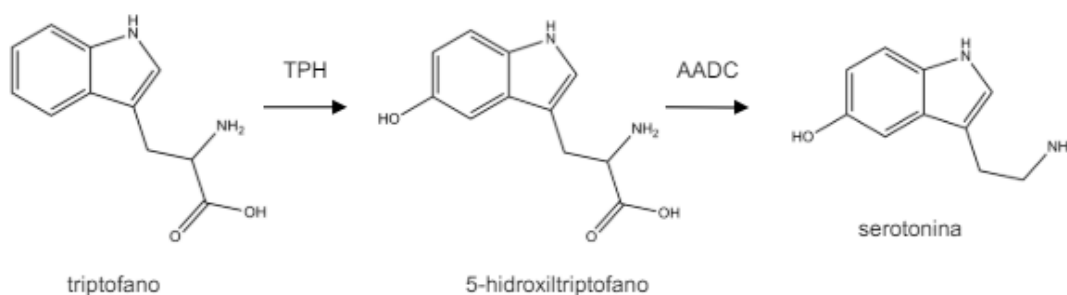
como monoaminas relacionadas ao humor, nas sinapses cerebrais, devido ao processo de recaptação. No organismo humano, os neurotransmissores associados ao humor incluem a serotonina, dopamina e noradrenalina (MANJI; DREVETS; CHARMEY, 2001). (MANJI, H. K.; DREVETS, W. P.; CHARMEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. *Nature Med.*, v. 7, n. 5 p. 541-547, 2001.)

"Quando os neurônios são estimulados, ocorre a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Para restaurar o equilíbrio neuronal, esses neurotransmissores são reabsorvidos pelas células nervosas através de receptores pré-sinápticos ou transportadores de monoaminas, proteínas localizadas na membrana celular que regulam a sinalização química entre os neurônios. Esse processo garante que o sistema nervoso esteja constantemente preparado para responder a novos estímulos (GOLAN, 2009).

Entre os principais neurotransmissores envolvidos na regulação cerebral, a serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), desempenha um papel central na modulação do humor e em diversas funções fisiológicas, incluindo a regulação do sono, do apetite, da atividade motora, da percepção da dor e das funções neuroendócrinas e cognitivas (JONGHE & SWINKELS, 1997; PARK *et al.*, 2021). Alterações na disponibilidade desse neurotransmissor estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como a depressão e os transtornos de ansiedade.

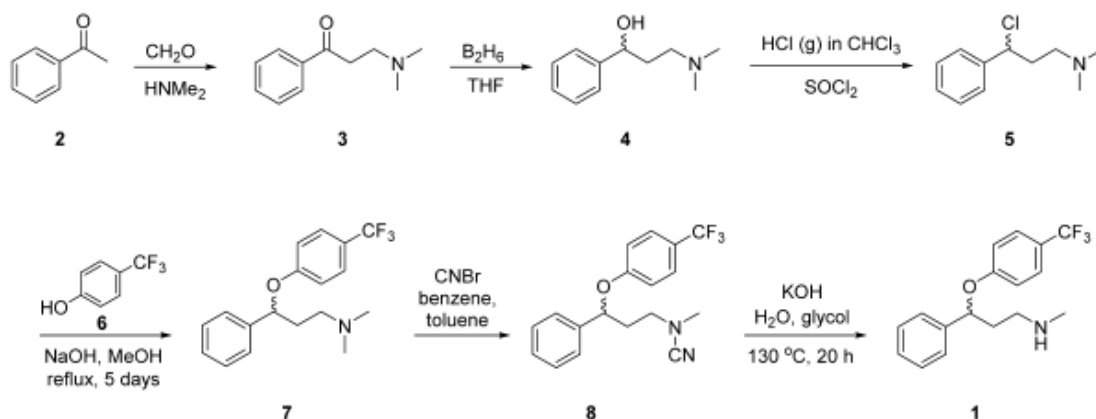
A fluoxetina atua justamente nesse mecanismo ao inibir seletivamente o transportador responsável pela recaptação da serotonina (SERT) nos neurônios pré-sinápticos, aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica. Esse aumento prolongado da serotonina favorece a neurotransmissão serotoninérgica, promovendo adaptações neuroquímicas que auxiliam na estabilização do humor e no tratamento de transtornos psiquiátricos associados a déficits nesse sistema de sinalização (JONGHE & SWINKELS, 1997; PARK *et al.*, 2021).

**Figura 2. Mecanismo de síntese da serotonina.**



A substância fluoxetina, que pertence, como citado anteriormente, à classe dos medicamentos ISRS, corresponde ao nome genérico do medicamento destacado na Figura 1, o qual é produzido pela empresa Eli Lilly & Co. e comercializado sob a marca Prozac® (cloridrato de fluoxetina). Sua síntese inicial, como representado na Figura 3, ocorreu em 1971, sendo primeiramente identificada como LY110140 em 1974. Após a aprovação pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos Americana (FDA) em 29 de dezembro de 1987, o medicamento foi oficialmente lançado no mercado sob o nome Prozac® em janeiro de 1988. ELI LILLY AND COMPANY. Historic Products. Disponível em: <https://www.lilly.com/products/historic-products>. Acesso em: 05 fev. 2024.

**Figura 3. Síntese original de Lilly da mistura racêmica da fluoxetina. (Molloy; Schmieg, 1982) (referência: Molloy, B., and Schmieg, K. K. (1982))**



A fluoxetina é o antidepressivo com o perfil lipofílico mais acentuado entre os ISRS. Esse perfil indica sua capacidade superior de penetrar nos tecidos nervosos, resultando em uma potência e duração de ação aumentadas no organismo. Contudo, essa alta lipossolubilidade também dificulta sua excreção, podendo levar a problemas de toxicidade (HEIMKE; HARTTER, 2000). A natureza hidrofóbica da fluoxetina justifica sua formulação como cloridrato de fluoxetina, já que sob essa forma de sal, sua solubilidade em água é aprimorada. Isso facilita o transporte da substância até as fibras nervosas, onde ela desempenha suas funções biológicas de maneira eficaz (GLANZER; SILVA, 2010; SCHLOER, S. *et al* 2021)

A respeito do mecanismo de ação da fluoxetina, pesquisas iniciais realizadas em humanos, utilizando isótopos radioativos, demonstraram que cerca de 75% da radioatividade da fluoxetina foi eliminada pela urina, enquanto 10% foram encontradas nas fezes nos 30 dias

seguintes à administração. Esses resultados ressaltam a importância do entendimento do metabolismo e da eliminação da fluoxetina para compreender sua ação no organismo humano. Caracterizada por um alto nível de lipofilicidade, essa substância tem uma forte afinidade com as proteínas plasmáticas, o que resulta em uma distribuição abrangente por todo o organismo. Como consequência, tanto a fluoxetina quanto seu metabólito norfluoxetina alcançam concentrações elevadas no cérebro. (BERGSTROM; LEMBERGER; FARID, 1988)

Os receptores pré-sinápticos de serotonina (5HT1A) estão localizados no núcleo dorsal da rafe, de onde se projetam para o córtex pré-frontal. A fluoxetina exerce sua ação bloqueando a recaptação da serotonina nos neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos, inibindo a proteína transportadora de recaptação presente nos terminais pré-sinápticos. Além disso, a fluoxetina apresenta uma atividade moderada nos receptores 5HT2A e 5HT2C. Em contrapartida, a fluoxetina tem uma baixa influência na recaptação noradrenérgica. Por conta desse mecanismo de ação da serotonina, a fluoxetina possui um efeito ativador e seu efeito antidepressivo inicial é percebido em um período de 2 a 4 semanas de tratamento, devido à sua longa meia-vida (ROBERTSON *et al.* 2019).

O principal metabólito ativo da fluoxetina é a norfluoxetina, que é formada quando a enzima citocromo P450 (CYP2D6) atua sobre ela. É crucial lembrar que a fluoxetina pode interagir com diversos medicamentos devido ao seu metabolismo pela isoenzima CYP2D6. Adicionalmente, a norfluoxetina pode ter um efeito inibitório sobre o CYP3A4. É importante ressaltar que a fluoxetina possui uma meia-vida de 2 a 4 dias, enquanto sua norfluoxetina ativa tem uma meia-vida mais longa, de 7 a 9 dias. Essas informações são relevantes para o entendimento do perfil farmacocinético e das interações medicamentosas associadas ao uso da fluoxetina (CAO *et. al.*, 2019; BAI, R. *et al.*, 2021).



## CAPÍTULO 2

### TÓPICOS DE QUÍMICA TEÓRICA

#### 2.1- Mecânica Quântica

Através da resolução da Equação de Schrödinger (ES) é possível calcular propriedades fundamentais para a compreensão tanto de sistemas simples atômicos como de sistemas mais complexos como os moleculares. A versão da ES independente do tempo é definida :

$$\hat{H} \Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E \Psi(\vec{r}, \vec{R}), \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \hat{H} = & - \sum_{\alpha}^N \frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} \\ & + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{\alpha=1}^{N-1} \sum_{\beta>\alpha}^N \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} e^2. \end{aligned} \quad (2)$$

Onde  $\hat{H}$  representa o operador hamiltoniano,  $\Psi$  representa a função de onda que depende das coordenadas eletrônicas  $\vec{r}$  e das coordenadas nucleares  $\vec{R}$  e contém todas as informações do sistema, e  $E$  representa a energia total do sistema. O operador hamiltoniano é definido como o somatório dos operados da energia cinética e da energia potencial: sendo 1º termo: operador de energia cinética do núcleo, 2º termo: operador de energia cinética do elétron ( $\nabla_i^2$  representa o operador laplaciano que age tanto em coordenadas eletrônicas como nucleares), 3º termo: interação elétron-núcleo, 4º termo: interação elétron-elétron, 5º termo: interação

núcleo-núcleo. Entretanto, tem-se que no 3º termo, onde ocorre a interação elétron-núcleo, não é possível escrever o Hamiltoniano como uma soma de dois operadores ( $\hat{H} = \hat{H}_{Núcleo} + \hat{H}_{Elétrons}$ ) no caso de sistemas multieletrônicos (apenas resolve-se para sistemas mononucleares como o H e o cátion de He). Essa incapacidade se dá devido ao fato de não podermos escrever a função de onda como um produto de duas funções, onde uma depende só das coordenadas eletrônicas e outra somente das coordenadas nucleares (CAMARGO; 2016). Devido a tal impasse, se faz necessária a utilização de aproximações para resolução do sistema.

Uma das aproximações mais utilizadas na química quântica é a de Born-Oppenheimer, que permite a separação do movimento nuclear e eletrônico. Nessa abordagem, o núcleo é tratado como uma região extremamente densa, enquanto os elétrons se movem de forma significativamente mais rápida sob a influência do campo gerado pelo próprio núcleo. Essa simplificação elimina dois termos da equação original de Schrödinger: a interação núcleo-núcleo e a energia cinética dos núcleos.

$$\hat{H}_{el} = -\sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}.$$

3)

Mesmo com a utilização da aproximação de Born-Oppenheimer, a resolução da equação de Schrödinger ainda não se faz possível pois o termo elétron-elétron ( $\hat{H}_{el}$ ) não é capaz de ser escrito como um somatório de operadores hamiltonianos monoelétrônicos ( $\hat{H}_{el} = \hat{h}_1 + \hat{h}_2 + \hat{h}_3 + \hat{h}_n$ )

Surge então, a necessidade de utilização de outras aproximações como Hartree-Fock e os baseados na teoria funcional da densidade (LEVINE; 2014). Surge então a necessidade de utilização de outros métodos aproximados, como o método de Hartree-Fock, assim como aqueles baseados na teoria funcional da densidade (LEVINE; 2014). A teoria funcional da densidade propõe uma abordagem para superar esse impasse, reformulando a mecânica quântica para não mais depender do conceito de ondas, mas sim focar na densidade eletrônica como a entidade fundamental. Essa abordagem representa uma mudança significativa no paradigma de modelagem e cálculo em química quântica, permitindo uma descrição mais precisa e eficiente dos sistemas moleculares complexos. Esta densidade, normalmente

representada por  $\rho(\vec{r})$  mede a probabilidade de encontrarmos um elétron no ponto de coordenada  $\vec{r}$ .

$$\rho(\vec{r}) = \int |\Psi|^2 d\vec{r}. \quad (4)$$

No entanto, a formulação inicial da Teoria do Funcional da Densidade (TDF) ainda enfrentava um desafio significativo: a determinação precisa da densidade eletrônica como função das coordenadas espaciais para sistemas reais. Esse problema foi solucionado por Kohn e Sham um ano após a introdução da teoria, ao propor uma abordagem que combina a simplicidade da densidade eletrônica com a precisão das equações de Schrödinger, permitindo que sistemas complexos fossem tratados de maneira mais eficiente (CARMARGO, 2016).

Essa solução, conhecida como método de Kohn-Sham, utiliza orbitais fictícios para calcular a densidade eletrônica de maneira mais realista, introduzindo um termo de energia cinética aproximada e uma correção de troca e correlação, fundamentais para a descrição precisa de sistemas eletrônicos (LEVINE; 2014).

## 2.2- Teoria do Funcional da Densidade

A teoria inicial propunha que para o conhecimento de qualquer que fosse a propriedade do átomo, bastava realizar a determinação de sua densidade eletrônica, além disso, o estado fundamental do sistema podia ser encontrado minimizando a energia total em função da densidade (equivalente ao princípio variacional de Rayleigh- Ritz) (CARMARGO; 2016).

O problema inicial da TFD residia no fato de Kohn e Hohenberg demonstrarem apenas a existência dos funcionais, sem fornecer um método explícito para determiná-los. Embora a aproximação de Thomas-Fermi tenha oferecido um avanço, ela falhava em prever corretamente as camadas eletrônicas nos átomos (LEVINE; 2014).

Para superar essa limitação, Kohn e Sham propuseram um sistema fictício de elétrons não interagentes, cuja densidade eletrônica é idêntica à densidade do sistema real. Essa abordagem permitiu tratar a complexidade dos sistemas eletrônicos de maneira mais eficiente.

A equação resultante é similar à de Hartree-Fock, mas com uma diferença fundamental: o potencial criado pelo núcleo não é mais descrito por um simples potencial coulombiano, e sim pelo potencial efetivo de Kohn-Sham, que incorpora efeitos de troca e correlação de maneira aproximada (LEVINE;2014).

$$E_v[\rho(\vec{r})] = F_{HK} + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (5)$$

O primeiro termo representa o potencial externo, que numa molécula ou num sólido é normalmente criado pelos núcleos atômicos. O segundo, o potencial de Hartree, já presente na teoria de Thomas-Fermi, leva em conta a interação entre o eletrôn. e a densidade média de todos os elétrons do sistema. O último termo leva em conta o potencial de troca e correlação (termos não triviais do sistema) (CAMARGO; 2016).

## 2.4- Dinâmica Molecular

A Dinâmica Molecular (DM) é um campo de estudo dedicado à investigação da evolução temporal de sistemas atômicos e moleculares, permitindo uma análise minuciosa do comportamento dinâmico microscópico ao longo do tempo. Seus fundamentos residem nos princípios da mecânica clássica (RAPAPORT, C. D. 2004). As primeiras incursões na simulação da Dinâmica Molecular foram realizadas por Alder e Wainwright, que se empenharam em resolver as equações clássicas de movimento para múltiplas partículas (ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. 1957). No entanto, é relevante observar que esse método não aborda diretamente o comportamento eletrônico do sistema, deixando uma lacuna na compreensão global do sistema sob investigação. Assim, apesar das valiosas contribuições oferecidas pela dinâmica molecular, persistem desafios na análise completa dos aspectos eletrônicos dos sistemas. Isso ressalta a importância contínua do desenvolvimento e da adoção de abordagens complementares para uma compreensão mais abrangente e precisa. As equações de movimento clássicas de Hamilton desempenham um papel fundamental nesse contexto, fornecendo as bases para a dinâmica das partículas. As equações clássicas de movimento de Hamilton são dadas por:

$$\dot{\vec{p}} = - \frac{\partial H}{\partial \vec{R}} \quad e \quad \dot{\vec{R}} = \frac{\partial H}{\partial \vec{p}}, \quad (5)$$

Os movimentos nucleares de um átomo podem ser adequadamente descritos pela mecânica de Lagrange, que se baseia na análise da diferença entre a energia cinética e potencial do sistema em estudo. No entanto, a dinâmica clássica não é suficiente para prever o comportamento das partículas eletrônicas. Diante dessa limitação, surge a necessidade de incorporar elementos quânticos na descrição dos movimentos, estabelecendo uma correlação entre a dinâmica clássica e os fenômenos quânticos associados. Nesse contexto, as dinâmicas de Born-Oppenheimer e de Car-Parrinello são duas abordagens principais que realizam essa análise. O foco do presente trabalho está na dinâmica molecular de Car-Parrinello, que oferece uma ferramenta eficaz para estudar a interação dinâmica entre os movimentos nucleares e eletrônicos em sistemas atômicos e moleculares. Essa abordagem combina a flexibilidade da dinâmica molecular clássica com a precisão da teoria do funcional da densidade, permitindo uma compreensão mais abrangente e detalhada dos processos dinâmicos em sistemas complexos (SZABO, A.; OSTLUND;1996).

## 2.5- Dinâmica Molecular de Car-parrinello

Em 1985 Robert Car e Michelle Parrinello propuseram uma dinâmica com lagrangeana estendida de acordo com a:

$$\mathcal{L} = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} M_{\alpha} \dot{\mathbf{R}}_{\alpha}^2 + \mu \langle \dot{\phi}(\vec{r}, \vec{R}) | \dot{\phi}(\vec{r}, \vec{R}) \rangle - \langle \phi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \phi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_{i,j} \Lambda_{i,j} (\langle \phi_i(\vec{r}) | \phi_j(\vec{r}) \rangle - \delta_{i,j}). \quad (6)$$

1° termo: energia cinética dos núcleos, 2° termo: energia eletrônica fictícia.(parâmetro de adiabaticidade, com o intuito de não ter troca de energia entre sistemas eletrônicos e iônico), 3° termo: energia potencial do sistema, 4° termo: restrição de ortonormalidade da função de onda.

A lagrangeana é definida para a recuperação da equação de movimento de Newton pela minimização do funcional de ação. Aplicando a minimização na equação de Car-Parrinello para núcleo e elétrons, tem-se:

$$M\ddot{\vec{R}}_\alpha = -\nabla_\alpha \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle, \quad (7)$$

$$\mu \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -\frac{\delta}{\delta \varphi_i^*} \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_j \Lambda_{i,j} \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}). \quad (8)$$

As equações de movimento são resolvidas por meio de métodos de diferenças finitas. Dentre os algoritmos mais empregados estão o Verlet e o Velocity-Verlet. No caso da dinâmica de Car-Parrinello, utiliza-se a variante Velocity-Verlet, como implementado no programa CPMD. Já no Quantum ESPRESSO, é aplicado o algoritmo Verlet, que calcula a posição e a velocidade das partículas em intervalos discretos de tempo. Esses algoritmos são amplamente utilizados devido à sua simplicidade e eficiência na integração das equações de movimento em sistemas de muitos corpos.

Deriva-se o algoritmo utilizando a expansão de Taylor e para achar a nova posição, basta somar a posição do tempo anterior com a do instante seguinte, encontrando-se a posição. Uma vez conhecida a posição, determina-se a velocidade da partícula

## CAPÍTULO3

### PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

No processo computacional, utilizou-se simulação de DMCP, conduzida utilizando o pacote de software CPMD (versão 4.1) (CPMD, 2015). Com o objetivo de investigar os efeitos da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos e eletrônicos da fluoxetina, foram preparados dois sistemas: um composto por uma caixa cúbica de 14 Å contendo uma molécula isolada de fluoxetina (sistema I) e outro composto por uma caixa cúbica de 18 Å contendo uma molécula de fluoxetina e 106 moléculas de água (sistema II), representando a condição de diluição infinita. Os dados gerados nesta etapa inicial foram utilizados para preparar os arquivos necessários para a simulação de DMCP utilizando o programa **gqtea.exe**, desenvolvido pelo grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis.

Antes de iniciar a simulação de DMCP para ambos os sistemas, foi realizada a minimização da função de onda para levar os sistemas a uma superfície de Born-Oppenheimer, utilizando o algoritmo ODIIS (KOHN; SHAM, 1965). O próximo passo consistiu na propagação das funções de onda, exigindo a integração das equações de movimento através do algoritmo Velocity-Verlet (VERLET, 1967). O controle de temperatura foi alcançado utilizando o termostato de Nosé-Hoover, com a temperatura iônica e a energia cinética eletrônica fictícia sendo controladas por uma cadeia de três termostatos de Nosé-Hoover (NOSÉ, 1984a; HOOVER, 1985). A temperatura iônica de ambos os sistemas foi mantida em 300 K no *ensemble* canônico (NVT) com condições periódicas de contorno. O passo da dinâmica foi definido como 4 unidades atômicas de tempo, tanto para a fase de equilíbrio quanto para a de produção.

A fim de garantir a adiabaticidade, a massa fictícia padrão utilizada foi de 400 ua,( Unidade atômicas) sendo este um parâmetro numérico atribuído às variáveis eletrônicas para permitir sua evolução dinâmica acoplada às variáveis nucleares, garantindo estabilidade e eficiência na simulação (CAR; PARRINELLO, 1985). O funcional de troca e correlação

adotado foi o PBE (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996) e foram empregados pseudopotenciais ultrasoft de Vanderbilt para descrever o núcleo atômico (VANDERBILT, 1990). As funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas utilizando ondas planas com energia de corte de 25 Ry. As trajetórias resultantes foram visualizadas utilizando o software Visual Molecular Dynamics (HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996). Propriedades de interesse, como distâncias e ângulos de ligação, foram obtidas através da rotina computacional **gqtea.exe**.

Para fins de comparação, o cálculo da estrutura eletrônica foi realizado apenas para a molécula de fluoxetina isolada (Sistema I), utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional de correlação e troca PBE (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996) e um conjunto de bases Aug-CC-pVTZ (DUNNING, 1989). Além disso, também foi calculado o índice de Fukui, essencial para identificar os sítios mais ativos da molécula de fluoxetina (FOSTER; WEINHOLD, 1980). As análises QTAIM (BADER, 1990) e NBO foram realizadas com o nível de teoria M062X/6-311++G\*\* (ZHAO; TRUHLAR, 2008).



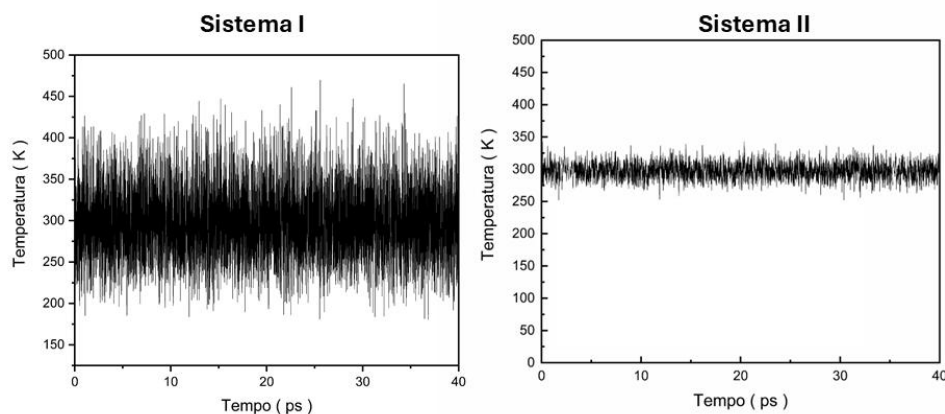
## CAPÍTULO 4

### RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 4.1- Controle da Temperatura

A Figura 4 exibe o controle minucioso da temperatura ao longo de toda a simulação da molécula de fluoxetina nos dois sistemas estudados, tanto com o isolado quanto o solvatado. O período de simulação para o Sistema I foi aproximadamente de 40 ps. Além disso, também tem-se que o tempo de simulação mais curto aproximadamente de 28 ps para o Sistema II se deve ao seu tamanho maior, resultando em uma demanda computacional ligeiramente superior em comparação com o Sistema I, visto que, no sistema 2 são 418 átomos.

**Figura 4. Variação da amplitude da temperatura em função do tempo de simulação para a fluoxetina isolada (Sistema I) e para a fluoxetina em água (Sistema II).**



Ao analisar a Figura 4, nota-se que ao longo da simulação, foi observada uma variação significativa na temperatura. Entretanto, constatou-se que em ambas a temperatura permaneceu em torno de 300 K, conforme determinado na simulação, assim demonstrando a acurácia do termostato utilizado. Além disso, tem-se que a temperatura é uma grandeza física estatística que está relacionada à distribuição de energia térmica em um sistema composto por um grande número de partículas. No entanto, no contexto do sistema I, onde não há um grande número de partículas envolvidas, a noção de temperatura perde seu significado

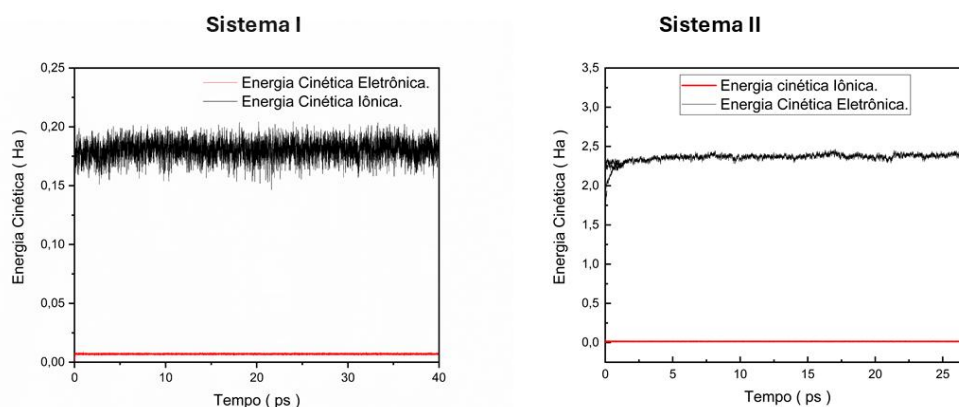
convencional, resultando em uma ampla variação térmica observada. É importante ressaltar que, devido ao tamanho maior do Sistema II em relação ao Sistema I, houve uma variação bem menor na temperatura para o Sistema II. Essa discrepância pode ser atribuída às interações mais complexas e à maior estabilidade global do Sistema II, contribuindo para uma resposta térmica mais uniforme ao longo da simulação.

## 4.2- Controle da adiabaticidade

Na Figura 5, é evidente que ao longo da simulação, tanto para o Sistema I quanto para o Sistema II, as energias cinéticas iônicas e eletrônicas fictícias permaneceram bem distintas, mantendo a adiabaticidade do sistema, ou seja, não houve transferência de energia entre os subsistemas. Isso sugere que os elétrons permaneceram no estado fundamental, mantendo-se na superfície de Born-Oppenheimer.

A partir disso, tem-se que o valor atribuído à massa fictícia ( $\mu$ ) proporcionou à função de onda eletrônica uma adaptação rápida às novas posições nucleares a cada passo da simulação, impedindo qualquer transferência de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico, assim mantendo a estabilidade do sistema sem alteração do seu estado quântico. Em outras palavras, a nuvem eletrônica conseguiu acompanhar o movimento dos núcleos em cada instante sem alterar o estado quântico.

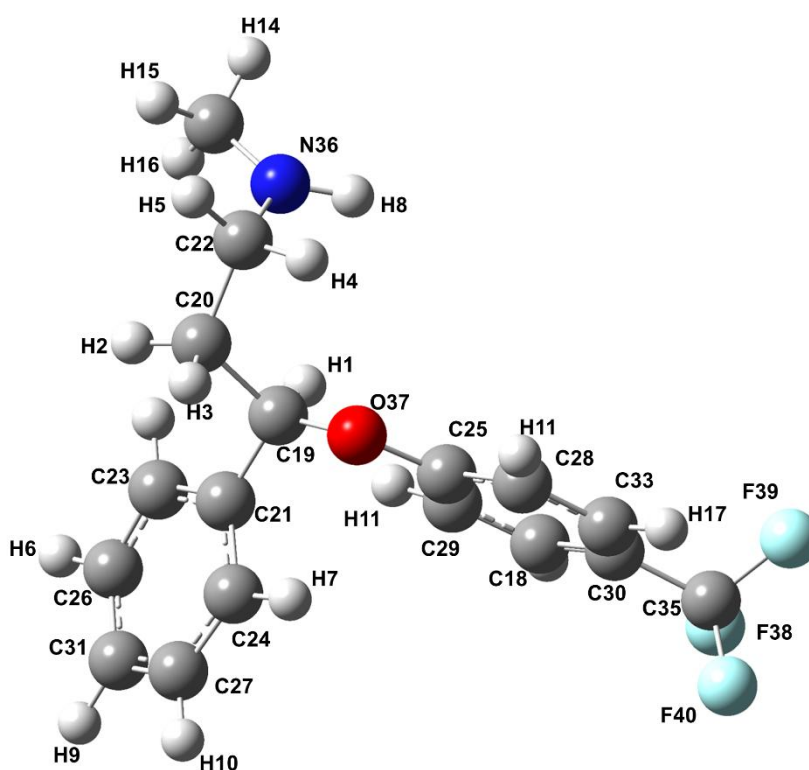
**Figura 5. Variação da energia cinética em função do tempo de simulação para a molécula de Fluoxetina isolada (Sistema I) e para a molécula de Fluoxetina em água (Sistema II).**



### 4.3- Parâmetros Geométricos

Na Figura 6 é apresentada a configuração molecular da fluoxetina, acompanhada da numeração específica utilizada para os cálculos subsequentes.

**Figura 6. Fórmula estrutural do isômero (R) da fluoxetina com a respectiva numeração atômica adotada nos cálculos.**



Foram efetuados os cálculos das variações percentuais absolutas ( $Da$ ) referentes aos parâmetros geométricos, utilizando a Equação 10.

$$Da = \frac{|\bar{\chi}_I - \chi_{II}|}{\bar{\chi}_I} \times (100\%) \quad (10)$$

Onde  $\chi_I$  representa o valor médio obtido pelos modelos teóricos (simulação de DMCP e PBE/6-311++G(d,p)), e  $\chi_{II}$  é o valor de referência utilizado. Os valores de referência são os dados experimentais obtidos Robertson, D. W., e colaboradores por meio da difração de raio-X por Robertson e colaboradores (2014) disponíveis no banco de dados da Universidade de

Cambridge CCDC (The Cambridge Crystallographic Data Centre) (GROOM, C. R.; ALLEN, F. H. 2014), sob o código 1160514, acessível em [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk). Para a comparação entre os dois métodos teóricos (DMPC e PBEPBE/aug-cc-pvtz), os resultados obtidos pelo método de cálculo estático são utilizados como valores de referência.

#### 4.3.1- Comprimento de ligação

Os valores médios das distâncias de ligação entre os átomos presentes na molécula de Fluoxetina isolada (Sistema I), bem como a análise comparativa entre os resultados teóricos (simulação de DMCP e PBEPBE/aug-cc-pvtz) e os dados experimentais, são apresentados na Tabela 1.

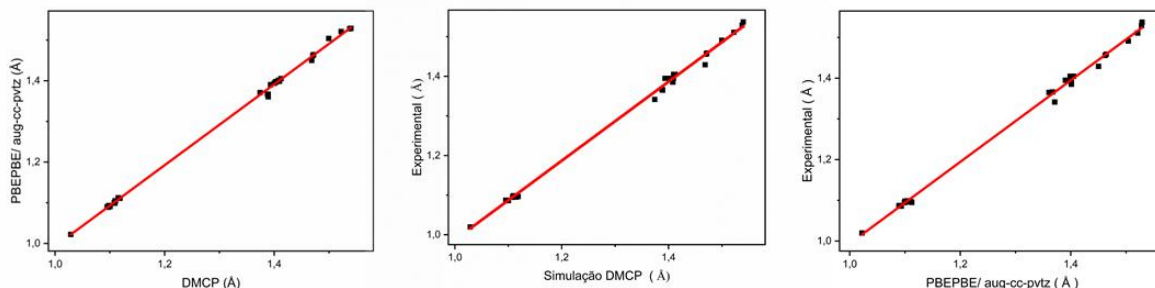
**Tabela 1. Comparação dos valores médios dos comprimentos de ligação entre os átomos da molécula de Fluoxetina, obtidos por meio de simulações teóricas (DMCP e PBEPBE/aug-cc-pvtz), e os resultados experimentais.**

COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO (Å)				Da ( %)		
ÁTOMOS	SISTEMA I	PBEPBE aug-cc-pvtz	EXP (CCDC :1160514)	SISTEMA I/EXP	PBEPBE/aug- cc-pvtz / Raio- X	SISTEMA I/ PBEPBE/aug-cc- pvtz
C32-H14	1,115	1,112	1,095	1,829	1,563	0,296
C32-H15	1,108	1,100	1,095	1,180	0,478	0,713
C32-H16	1,109	1,099	1,095	1,305	0,406	0,912
C32-N36	1,471	1,462	1,456	1,009	0,429	0,588
N36-H8	1,029	1,022	1,020	0,865	0,228	0,644
N36-C22	1,472	1,464	1,459	0,886	0,367	0,525
C22-H4	1,119	1,111	1,097	1,970	1,310	0,691
C22-H5	1,110	1,105	1,096	1,197	0,755	0,453
C22-C20	1,538	1,528	1,529	0,579	-0,074	0,657
C20-H2	1,109	1,104	1,099	0,973	0,471	0,510
C20-H3	1,109	1,100	1,098	0,992	0,180	0,820
C20-C19	1,540	1,529	1,537	0,172	0,550	0,726
C19-H1	1,110	1,105	1,098	1,066	0,602	0,473
C19-C21	1,522	1,521	1,511	0,745	0,668	0,082

<b>C19-O37</b>	1,469	1,450	1,429	2,690	1,472	1,274
<b>037-C25</b>	1,374	1,371	1,341	2,380	2,194	0,239
<b>C25-C28</b>	1,412	1,405	1,405	0,546	0,028	0,521
<b>C28-H11</b>	1,097	1,091	1,087	0,924	0,320	0,610
<b>C28-C33</b>	1,393	1,390	1,395	0,109	0,330	0,223
<b>C33-H17</b>	1,097	1,091	1,087	0,938	0,363	0,582
<b>C33-C30</b>	1,409	1,401	1,395	1,027	0,443	0,592
<b>C30-C35</b>	1,500	1,504	1,491	0,566	0,861	0,289
<b>C35-F38</b>	1,389	1,360	1,365	1,739	0,327	2,103
<b>C35-F40</b>	1,389	1,367	1,366	1,654	0,056	1,625
<b>C35-F39</b>	1,388	1,367	1,366	1,563	0,067	1,521
<b>C30-C34</b>	1,404	1,398	1,395	0,667	0,215	0,456
<b>C34-H18</b>	1,097	1,089	1,086	0,962	0,234	0,736
<b>C29-H12</b>	1,095	1,090	1,087	0,744	0,271	0,477
<b>C34-C29</b>	1,400	1,394	1,395	0,380	0,070	0,452
<b>C29-C25</b>	1,410	1,399	1,405	0,346	0,426	0,776
<b>C21-C23</b>	1,408	1,401	1,385	1,597	1,144	0,473
<b>C23-H6</b>	1,098	1,093	1,086	1,111	0,670	0,450
<b>C23-C26</b>	1,402	1,397	1,395	0,529	0,133	0,398
<b>C26-H9</b>	1,099	1,091	1,086	1,134	0,473	0,670
<b>C27-C31</b>	1,403	1,397	1,395	0,566	0,163	0,405
<b>C31-H13</b>	1,098	1,091	1,086	1,065	0,459	0,615
<b>C31-C26</b>	1,403	1,397	1,395	0,598	0,145	0,456
<b>C27-H10</b>	1,098	1,091	1,086	1,104	0,493	0,620
<b>C27-C24</b>	1,402	1,397	1,395	0,543	0,175	0,370
<b>C24-H7</b>	1,100	1,091	1,086	1,283	0,427	0,869
<b>C24-C21</b>	1,408	1,401	1,385	1,635	1,124	0,532

Os diagramas apresentados na Figura 7 ilustram a correlação entre os resultados provenientes da simulação de DMCP, os dados experimentais e os resultados teóricos, assim como a relação entre os resultados obtidos através do cálculo da estrutura eletrônica e os valores experimentais, referentes aos comprimentos de ligação.

**Figura 7. Ilustração da correspondência entre os resultados teóricos (obtidos através da simulação de DMCP e PBEPBE/aug-cc-pvtz)) e os resultados experimentais, referentes aos comprimentos de ligação**



Ao examinar a Figura 7, é evidente que ambas as metodologias teóricas empregadas produziram resultados satisfatórios, pois apresentam uma boa concordância com os resultados experimentais. No entanto, as discrepâncias mais marcantes (observadas nos pontos mais distantes da linha de regressão) geralmente envolvem átomos de hidrogênio. Isso ocorre devido à limitação do método de difração de raio-X em determinar com precisão distâncias que incluem esses átomos, levando à sua inferência a partir de bancos de dados, o que pode afetar a acurácia dessas medições em comparação com as demais.

Além disso, ao analisar a Tabela 1, percebe-se que os pontos mais discrepantes da simulação de DMCP em relação aos dados experimentais estão associados ao oxigênio 37 (O37). Para as ligações C19-O37 e O37-C25, os valores foram de 2,690 e 2,380, respectivamente. No caso da metodologia PBEPBE/aug-cc-pvtz, também foi observado um desvio significativo nessas ligações, com valores de 1,472 e 2,194 para as ligações C19-O37 e O37-C25, respectivamente. Além disso, tem-se também que ao comparar o método teóricos DMCP/ PBEPBE-Aug-cc-pvtz para as ligações com o átomo de flúor C35-F38 , C35-F39 e C35-F40, notou-se um desvio de 2,103 1,625 e 1,521, que foram relativamente altos para essa ligação.

Garrido e colaboradores (2009) conduziram um estudo sobre a fluoxetina e a norfluoxetina, oferecendo novos *insights* sobre suas propriedades eletroquímicas e espectroscópicas. Nesse estudo, obtiveram valores semelhantes aos encontrados neste trabalho

para as distâncias de ligação: O37–C25 com 1,364 Å e C19–O37 com 1,439 Å, utilizando o método B3LYP/6-31G\*\*.

Além disso, os dados cristalográficos obtidos por Carvalho Jr., P. S., Ellena, J., Yufit, D. S. e Howard, J. A. (2016) para o racemato de nitrato de fluoxetina, assim como os resultados de Paulo Carvalho Jr. (2021) referentes ao oxalato de fluoxetina, apresentam valores estruturais semelhantes aos encontrados neste estudo. Destaca-se que os dados cristalográficos utilizados foram derivados do clorato de fluoxetina, reforçando a consistência das características estruturais observadas entre os diferentes sais analisados.

Na literatura, são escassos os trabalhos que analisam as propriedades geométricas da fluoxetina a partir de DMCP. Assim impossibilitando a validação do método com resultados da literatura, para cálculos estáticos também encontrou-se apenas um, o de Garrido e colaboradores (2009), as maiorias dos artigos teóricos encontrados se limitam em aplicação com nanotubos, degradação oxidativa. Entretanto, ao comparar com os dados experimentais da literatura observa-se boa concordância com os resultados dos cálculos dos parâmetros geométricos correlacionados com os dados experimentais encontrados.

A Tabela 2 apresenta os valores médios de variações percentuais absolutas obtidos por meio da simulação de DMCP, acompanhados de seus respectivos desvios padrão, bem como a comparação entre os comprimentos de ligação dos átomos na molécula de fluoxetina isolada (sistema I) e na molécula de fluoxetina em água (sistema II). Os cálculos das variações percentuais absolutas (Da) para os parâmetros geométricos foram realizados utilizando a Equação 10. Neste contexto específico,  $\chi_I$  representa o valor médio obtido para o sistema I, enquanto  $\chi_{II}$  representa o valor médio obtido para ambos os sistemas I e II. Além disso, os erros médios foram relativamente baixos de 1,047 para a DMCP/EXP 0,425 para a PBEPBE/AUG-cc-pvtz.

**Tabela 2.** Médias e desvios padrão obtidos por meio da DMCP, além da comparação entre os comprimentos de ligação dos átomos na molécula de fluoxetina isolada (Sistema I) e na molécula de fluoxetina em água (Sistema II).

ÁTOMOS	COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO (Å)		Da ( % )
	DMCP ( SISTEMAI )	DMCP ( SISTEMAI )	
<b>C32-H14</b>	1,115	1,109	0,550
<b>C32-H15</b>	1,108	1,110	0,141

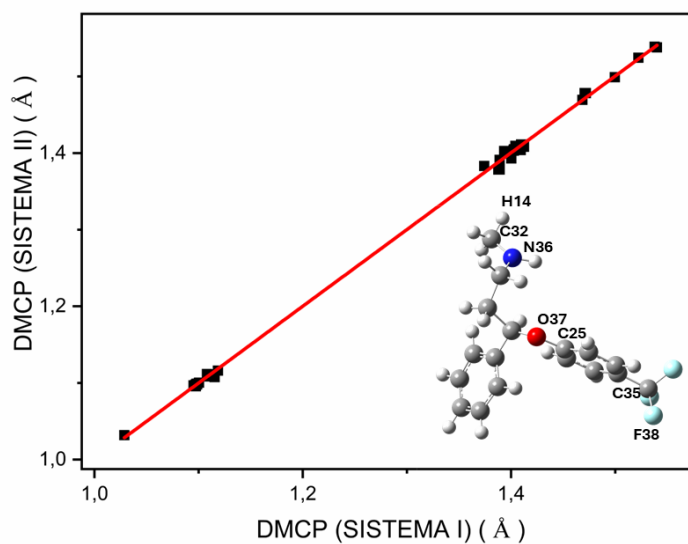
<b>C32-H16</b>	1,109	1,108	0,087
<b>C32-N36</b>	1,471	1,480	0,614
<b>N36-H8</b>	1,029	1,031	0,254
<b>N36-C22</b>	1,472	1,484	0,832
<b>C22-H4</b>	1,119	1,114	0,397
<b>C22-H5</b>	1,110	1,111	0,078
<b>C22-C20</b>	1,538	1,540	0,116
<b>C20-H2</b>	1,109	1,110	0,066
<b>C20-H3</b>	1,109	1,109	0,034
<b>C20-C19</b>	1,540	1,538	0,121
<b>C19-H1</b>	1,110	1,111	0,077
<b>C19-C21</b>	1,522	1,524	0,140
<b>C19-O37</b>	1,469	1,469	0,058
<b>037-C25</b>	1,374	1,381	0,477
<b>C25-C28</b>	1,412	1,411	0,086
<b>C28-H11</b>	1,097	1,097	0,026
<b>C28-C33</b>	1,393	1,393	0,005
<b>C33-H17</b>	1,097	1,097	0,032
<b>C33-C30</b>	1,409	1,409	0,009
<b>C30-C35</b>	1,500	1,499	0,056
<b>C35-F38</b>	1,389	1,390	0,045
<b>C35-F40</b>	1,389	1,393	0,303
<b>C35-F39</b>	1,388	1,382	0,399
<b>C30-C34</b>	1,404	1,409	0,354
<b>C34-H18</b>	1,097	1,097	0,032
<b>C29-H12</b>	1,095	1,095	0,004



<b>C34-C29</b>	1,400	1,393	0,516
<b>C29-C25</b>	1,410	1,409	0,045
<b>C21-C23</b>	1,408	1,409	0,091
<b>C23-H6</b>	1,098	1,098	0,017
<b>C23-C26</b>	1,402	1,404	0,089
<b>C26-H9</b>	1,099	1,099	0,002
<b>C27-C31</b>	1,403	1,404	0,066
<b>C31-H13</b>	1,098	1,098	0,045
<b>C31-C26</b>	1,403	1,404	0,074
<b>C27-H10</b>	1,098	1,099	0,039
<b>C27-C24</b>	1,402	1,403	0,025
<b>C24-H7</b>	1,100	1,100	0,004
<b>C24-C21</b>	1,408	1,407	0,070

A Figura 8 mostra a relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de fluoxetina isolada (Sistema I) e para a fluoxetinasolvatada (Sistema II).

**Figura 8.**Representação gráfica da relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de fluoxetina isolada (Sistema I) e para a fluoxetina solvatada (Sistema II)



Ao analisar a Figura 8, observa-se que o processo de solvatação exerce um impacto significativo em alguns sítios da molécula, especialmente aqueles que envolvem átomos mais eletronegativos, como nitrogênio, oxigênio e flúor. No entanto, até o momento, foram observados desvios notáveis nas seguintes ligações: C32-H14, O37-C25, N36-C22, C32-N26 e C32-H14, com valores de 0,550, 0,477, 0,832, 0,614 e 0,550, respectivamente. Também tem-se, C28-C23 de 0,516 e C35-F39 de 0,399, também foram desvios consideráveis. Esses desvios sugerem alterações na geometria molecular devido à interação com as moléculas solventes de água, que é esperado no processo de solvatação.

Além disso, também foram observados desvios relativamente pequenos nos demais átomos, indicando uma boa estabilidade estrutural mesmo na presença do solvente. Nos anéis, os desvios encontrados também foram baixos, o que sugere que a estrutura cíclica da molécula de fluoxetina é pouco afetada pelo processo de solvatação.

#### 4.3.2- Ângulo de ligação

Os valores médios dos ângulos de ligação entre os átomos na molécula de fluoxetina isolada (Sistema I), bem como a comparação entre os resultados teóricos e os resultados experimentais, são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3. Médias dos ângulos de ligação entre os átomos na molécula de fluoxetina isolada (Sistema I) e comparação com os resultados teóricos obtidos por simulação DMCP e PBEPBE/aug-cc-pvtz, em relação aos resultados experimentais.**

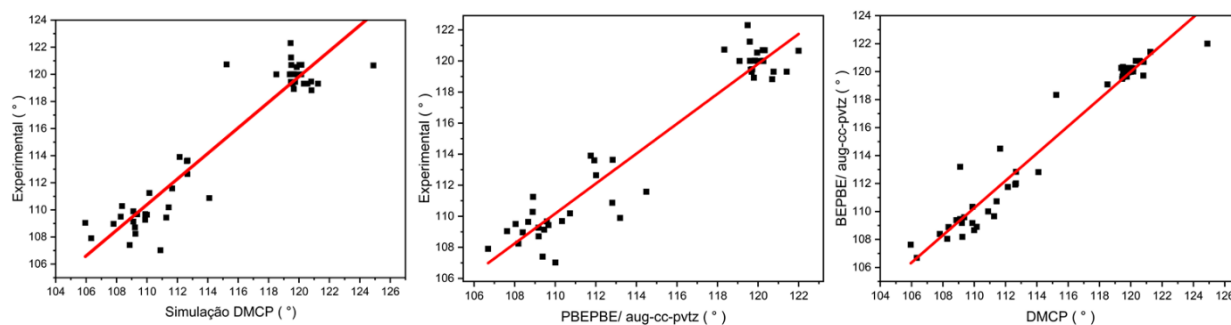
ÂNGULO DE LIGAÇÃO ( ° )				Da ( % )		
ÁTOMOS	SISTEMA I	PBEPBE/ aug-cc-pvtz	EXP (CCDC:11605 14)	(DMCP/ EXP)	(PBEPBEAug/ aug-cc- pvtz/EXP	SISTEMA I/PBEPBE- aug-cc-pvtz
<b>C19-C21-C23</b>	121,251	121,410	119,310	1,601	1,729	0,131
<b>C19-C21-C24</b>	119,591	119,687	119,306	0,239	0,319	0,080
<b>C20-C19-C21</b>	112,150	111,752	113,904	1,564	1,926	0,355
<b>C20-C19-H1</b>	108,861	109,379	107,403	1,340	1,807	0,476
<b>C20-C19-O37</b>	105,946	107,625	109,043	2,924	1,318	1,585
<b>C21-C23-H6</b>	119,449	119,484	122,303	2,389	2,359	0,030
<b>C21-C24-C27</b>	120,560	120,764	119,311	1,036	1,203	0,169
<b>C21-C24-H7</b>	119,474	119,594	121,243	1,481	1,379	0,100

<b>C22-C20-H2</b>	109,215	109,181	108,707	0,466	0,434	0,032
<b>C22-C20-H3</b>	109,890	110,334	109,688	0,184	0,586	0,404
<b>C24-C27-C31</b>	119,901	120,008	119,996	0,079	0,010	0,090
<b>C24-C27-H10</b>	119,640	119,844	120,010	0,309	0,138	0,171
<b>C25-C28-C33</b>	120,161	120,230	120,696	0,445	0,388	0,057
<b>C25-C28-H11</b>	118,512	119,086	119,998	1,254	0,766	0,484
<b>C25-C29-C34</b>	119,496	120,328	120,690	0,999	0,301	0,697
<b>C25-C29-H12</b>	120,803	119,713	119,468	1,105	0,204	0,902
<b>C26-C23-C21</b>	120,320	120,764	119,311	0,838	1,203	0,369
<b>C26-C23-H6</b>	119,746	119,642	119,445	0,251	0,164	0,086
<b>C27-C31-C26</b>	119,493	119,603	120,005	0,428	0,336	0,092
<b>C27-C31-H13</b>	119,987	120,227	119,994	0,006	0,193	0,200
<b>C28-C33-C30</b>	120,030	120,262	119,990	0,033	0,226	0,193
<b>C28-C33-H17</b>	119,660	119,794	118,920	0,618	0,730	0,112
<b>C30-C33-C28</b>	120,030	120,230	120,696	0,555	0,388	0,167
<b>C30-C35-F38</b>	112,673	112,833	113,640	0,859	0,716	0,142
<b>C30-C35-F39</b>	112,621	111,928	113,604	0,873	1,497	0,615
<b>C30-C35-F40</b>	112,661	112,013	112,640	0,018	-0,560	0,575
<b>C31-C26-C23</b>	120,152	120,008	119,996	0,130	0,010	0,119
<b>C31-C26-H9</b>	119,861	120,143	119,994	0,111	0,124	0,235
<b>C32-N36-C22</b>	114,101	112,811	110,870	2,831	1,721	1,130
<b>C32-N36-H8</b>	109,885	109,173	109,266	0,563	0,085	0,648
<b>C33-C30-C34</b>	119,393	120,262	119,996	0,505	0,221	0,728
<b>C33-C30-C35</b>	119,661	120,262	120,011	0,292	0,209	0,502
<b>H1-C19-C21</b>	109,241	108,184	108,242	0,914	0,054	0,968
<b>H1-C19-O37</b>	108,361	108,885	110,280	1,771	1,281	0,484
<b>H2-C20-C19</b>	107,802	108,398	108,969	1,082	0,526	0,553
<b>H3-C20-C19</b>	108,275	108,046	109,503	1,135	1,349	0,212
<b>H4-C22-C20</b>	109,105	109,456	109,135	0,028	0,292	0,321

<b>H4-C22-H5</b>	106,334	106,688	107,907	1,480	1,143	0,333
<b>H5-C22-C20</b>	109,360	109,587	109,670	0,283	0,076	0,208
<b>H7-C24-C27</b>	119,469	119,642	119,445	0,019	0,164	0,145
<b>H8-N36-C22</b>	109,997	108,666	109,642	0,322	0,899	1,210
<b>H9-C26-C23</b>	119,511	119,844	120,014	0,421	0,142	0,279
<b>H10-C27-C31</b>	119,995	119,984	119,994	0,000	0,009	0,009
<b>H11-C28-C33</b>	120,819	120,694	118,826	1,650	1,548	0,103
<b>H13-C31-C26</b>	120,025	120,227	119,994	0,025	0,193	0,168
<b>H14-C32-N36</b>	111,655	114,492	111,582	0,065	2,542	2,541
<b>H15-C32-N36</b>	110,161	108,905	111,248	0,987	2,152	1,141
<b>H16-C32-N36</b>	111,273	109,662	109,437	1,649	0,204	1,448
<b>H17-C33-C30</b>	119,849	119,953	120,536	0,573	0,486	0,086
<b>N36-C22-C20</b>	111,433	110,729	110,189	1,116	0,488	0,631
<b>N36-C22-H4</b>	110,890	110,005	107,026	3,485	2,708	0,798
<b>N36-C22-H5</b>	109,104	113,195	109,896	0,726	2,915	3,750
<b>O37-C25-C28</b>	115,241	118,339	120,729	4,762	2,020	2,688
<b>O37-C25-C29</b>	124,891	121,997	120,654	3,393	1,101	2,318

A Figura 9 apresenta uma comparação entre os resultados da simulação de DMCP, os dados experimentais e os resultados teóricos estáticos, destacando a relação entre os valores calculados pela estrutura eletrônica e aqueles observados experimentalmente para o ângulo de ligação.

**Figura 9. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBEPBE-Aug-cc-pvtz, para os ângulos de ligações.**



Ao examinar a Figura 9 e a Tabela 3, é evidente que os ângulos analisados teoricamente pela DMCP e pelo cálculo de estrutura eletrônica (PBEPBE-Aug-cc-pvtz) demonstram uma concordância satisfatória com os resultados experimentais. Vale destacar que os pontos mais distantes da linha de tendência estão associados aos átomos de hidrogênio, os quais, como mencionado anteriormente, são inseridos a partir de um banco de dados, explicando assim essa dispersão. Também tem-se que alguns ângulos como o O37-C25-C28, apresentou desvio significativo, visto que, está envolvido um dos sítios ativos da molécula, que sofre alteração do solvente. No entanto, as ligações envolvendo átomos de oxigênio, carbono e nitrogênio mostraram-se consistentes em comparação com os dados de difração de raio-X. Ao examinar mais detalhadamente, nota-se que as ligações que envolvem átomos de oxigênio, carbono e nitrogênio apresentaram resultados particularmente bons em comparação com os dados obtidos por difração de raio-X. Essa consistência sugere uma representação confiável da geometria molecular desses átomos pelos métodos teóricos empregados.

Os dados encontrados por Garrido e colaboradores (2009) fornecem suporte adicional aos resultados deste estudo. No entanto, é importante observar que o estudo de Garrido e colegas não incluiu os átomos de hidrogênio em suas análises. Por exemplo, para a ligação C32-N36-C22, eles encontraram um valor de 113,2, que está próximo dos resultados obtidos neste trabalho, que são de 114,1007 para DMCP e 112,8114 para o cálculo estático. Além disso, as outras distâncias de ligação também apresentam valores comparáveis entre os estudos. Essa consistência nos resultados entre diferentes abordagens fortalece a

confiabilidade das análises realizadas, ampliando nossa compreensão da estrutura molecular em questão. Outro ponto crucial a ser destacado é que, em relação aos ângulos, é observado um erro relativamente maior quando comparado às distâncias de ligação.

A Tabela 4 apresenta os valores médios obtidos por meio da DMCP, acompanhados de seus respectivos desvios padrões, além da comparação entre os ângulos de ligação dos átomos da molécula de Fluoxetina isolada (sistema I) e aqueles da molécula de Fluoxetina em meio aquoso (sistema II). Os cálculos dos desvios absolutos para os parâmetros geométricos foram realizados utilizando a Equação 10. Neste contexto específico,  $\chi_I$  representa o valor médio obtido para o sistema I, enquanto  $\chi_{II}$  representa o valor médio obtido para o sistema II.

**Tabela 4. Médias e desvios padrões obtidos por meio da DMCP, juntamente com a comparação dos ângulos de ligação dos átomos da fluoxetina em dois cenários: isolada (Sistema I) e em solução aquosa (Sistema II).**

Átomos	Ângulo de ligação ( ° )		Da ( % )
	CPMD ( SISTEMA I)	CPMD ( SISTEMA II)	Sistema I / Sistema II
<b>C19-C21-C23</b>	121,251	121,753	0,414
<b>C19-C21-C24</b>	119,591	118,967	0,522
<b>C20-C19-C21</b>	112,150	112,387	0,212
<b>C20-C19-H1</b>	108,861	108,542	0,293
<b>C20-C19-O37</b>	105,946	105,915	0,029
<b>C21-C23-H6</b>	119,449	119,791	0,287
<b>C21-C24-C27</b>	120,560	120,424	0,113
<b>C21-C24-H7</b>	119,474	119,735	0,219
<b>C22-C20-H2</b>	109,215	107,147	1,893
<b>C22-C20-H3</b>	109,890	108,767	1,022
<b>C24-C27-C31</b>	119,901	120,010	0,091
<b>C24-C27-H10</b>	119,640	119,489	0,126
<b>C25-C28-C33</b>	120,161	120,180	0,016
<b>C25-C28-H11</b>	118,512	119,226	0,603
<b>C25-C29-C34</b>	119,496	120,050	0,463

<b>C25-C29-H12</b>	120,803	121,242	0,364
<b>C26-C23-C21</b>	120,320	120,291	0,024
<b>C26-C23-H6</b>	119,746	119,791	0,038
<b>C27-C31-C26</b>	119,493	119,417	0,064
<b>C27-C31-H13</b>	119,987	120,196	0,174
<b>C28-C33-C30</b>	120,030	120,196	0,138
<b>C28-C33-H17</b>	119,660	119,889	0,192
<b>C30-C33-C28</b>	120,030	119,293	0,614
<b>C30-C35-F38</b>	112,673	113,114	0,392
<b>C30-C35-F39</b>	112,621	113,114	0,438
<b>C30-C35-F40</b>	112,661	112,622	0,035
<b>C31-C26-C23</b>	120,152	120,157	0,005
<b>C31-C26-H9</b>	119,861	119,842	0,016
<b>C32-N36-C22</b>	114,101	113,423	0,594
<b>C32-N36-H8</b>	109,885	108,573	1,194
<b>C33-C30-C34</b>	119,393	119,652	0,216
<b>C33-C30-C35</b>	119,661	119,588	0,061
<b>H1-C19-C21</b>	109,241	109,242	0,001
<b>H1-C19-O37</b>	108,361	108,088	0,252
<b>H2-C20-C19</b>	107,802	107,147	0,607
<b>H3-C20-C19</b>	108,275	108,767	0,455
<b>H4-C22-C20</b>	109,105	109,489	0,352
<b>H4-C22-H5</b>	106,334	106,399	0,061
<b>H5-C22-C20</b>	109,360	109,673	0,286
<b>H7-C24-C27</b>	119,469	119,373	0,080
<b>H8-N36-C22</b>	109,997	108,694	1,185
<b>H9-C26-C23</b>	119,511	119,530	0,016
<b>H10-C27-C31</b>	119,995	120,063	0,057
<b>H11-C28-C33</b>	120,819	120,214	0,501

<b>H13-C31-C26</b>	120,025	119,888	0,114
<b>H14-C32-N36</b>	111,655	110,988	0,597
<b>H15-C32-N36</b>	110,161	110,620	0,416
<b>H16-C32-N36</b>	111,273	110,988	0,255
<b>H17-C33-C30</b>	119,849	120,352	0,419
<b>N36-C22-C20</b>	111,433	111,852	0,377
<b>N36-C22-H4</b>	110,890	111,852	0,868
<b>N36-C22-H5</b>	109,104	110,730	1,490
<b>O37-C25-C28</b>	115,241	115,540	0,260
<b>O37-C25-C29</b>	124,891	124,690	0,161

Outro fator fundamental é que essa disparidade é esperada, pois os ângulos possuem um maior grau de liberdade, movendo-se em três eixos, enquanto as ligações se movem apenas em um. Portanto, é natural que os ângulos apresentem uma margem de erro maior devido à sua complexidade de movimento.

Além disso, ao analisar a Tabela 4, observa-se que os ângulos H8–N36–C22, H11–C28–C33, H14–C32–N36, N36–C22–H5 e N36–C22–H5 apresentam variações influenciadas pelo efeito de solvatação. As diferenças angulares ( $\Delta\alpha$ ) obtidas foram, respectivamente, 1,184°, 0,501°, 0,597°, 1,037°, 1,691°, 0,0868° e 1,490°. Portanto, tem-se que interações intermoleculares predominantes, especialmente aquelas envolvendo os átomos de carbono presentes nas cadeias alifáticas, os hidrogênios adjacentes a esses carbonos e o átomo de nitrogênio contido na estrutura da amina. Estas interações são particularmente influenciadas pelo fenômeno de solvatação. Ao analisar os ângulos e as ligações mencionados anteriormente, torna-se evidente que as variações observadas na alterações desse sítioativo estão intimamente relacionadas com esses átomos específicos, principalmente os que envolvem, notadamente o átomo de nitrogênio na estrutura da amina, que desempenha um papel significativo nas interações com o solvente.

Essa observação ressalta a importância de considerar a natureza tridimensional das moléculas ao analisar suas propriedades estruturais, proporcionando *insights* valiosos para o entendimento de sua geometria e comportamento molecular. Além disso, os resultados referentes aos ângulos também se assemelham aos obtidos por meio de métodos de difração



de raio-X, como reportado por Carvalho Jr, P. S., Ellena, J., Yufit, D. S., & Howard, J. A. (2016), em sua investigação sobre o racemato de nitrato de fluoxetina, e por Paulo Carvalho Jr. (2021), em sua análise sobre o oxalato de fluoxetina. Ambos os estudos apresentaram resultados que corroboram com os encontrados neste trabalho, ressaltando que os dados cristalográficos empregados foram fundamentados no clorato de fluoxetina.

Essa consistência entre os resultados obtidos em diferentes estudos fortalece a confiabilidade e a validade das análises realizadas, proporcionando uma compreensão mais completa e robusta das propriedades estruturais investigadas. Tais descobertas têm implicações significativas no desenvolvimento de fármacos e na compreensão dos mecanismos de interação molecular, contribuindo para avanços na área da química medicinal e no desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos.

Além disso, os dados obtidos neste estudo apresentam semelhanças com os resultados de Rodrigues (2019), que relatou erros médios de 0,402% para os ângulos durante o processo de solvatação da melatonina utilizando DMCP. Esses valores relativamente baixos indicam uma boa estabilidade estrutural no ambiente aquoso. Essa observação é particularmente relevante, pois sugere que a presença de moléculas de água pode influenciar diretamente a posição da cadeia lateral, especialmente devido à interação entre o grupo carbonila do amido e o NH do indol na melatonina. Considerando que a fluoxetina também possui um grupo amino uma amina secundária com um átomo de hidrogênio, efeitos similares de solvatação podem desempenhar um papel importante na sua estabilidade e nas interações intermoleculares em solução.

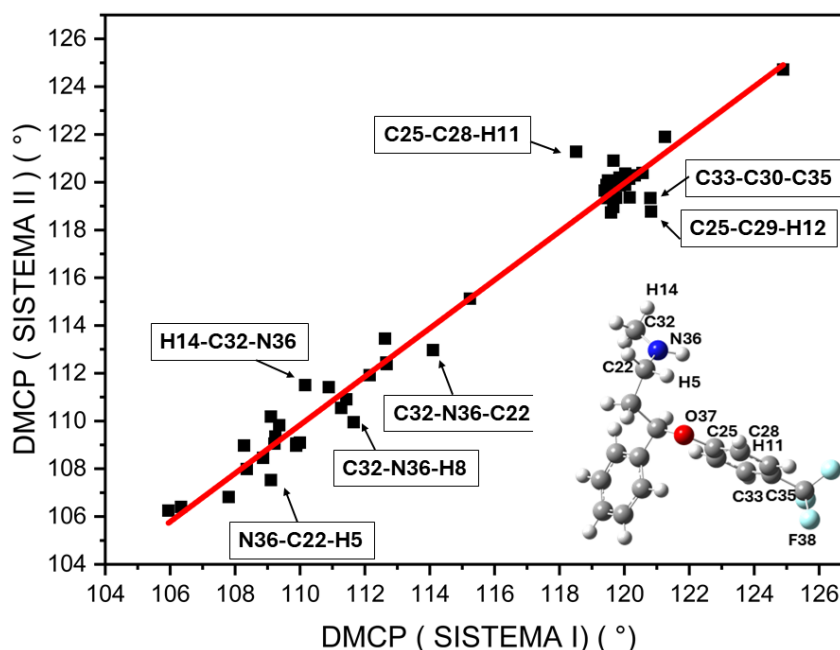
Dessa forma, essa interação pode ter implicações significativas na conformação e estabilidade da estrutura molecular, ressaltando o papel fundamental da água na modulação das interações intermoleculares e nas propriedades estruturais das biomoléculas. Além disso, a influência da água na conformação molecular é particularmente relevante para compostos farmacêuticos, como a fluoxetina. Assim então, a presença de moléculas de água pode impactar diretamente a posição da cadeia lateral da fluoxetina, especialmente por meio de interações entre seus grupos funcionais e o meio solvente. Essas interações podem alterar a conformação tridimensional da molécula, influenciando sua solubilidade, atividade farmacológica e interações com receptores biológicos.

Além disso, Camargo e colaboradores (2021) realizaram um estudo sobre o processo de solvatação da Glucosamina, e também notaram que a simulação de DMCP revela que a hidratação exerce um impacto mais expressivo nos parâmetros geométricos da GlcN(

Glucosamina ) relacionados ao heteroátomo, grupos hidroxila e grupo amino. Isso evidencia fortemente interações entre os grupos hidroxila e amino da GlcN com as moléculas de água.

A comparação dos ângulos de ligação obtidos por simulação de DMCP para a molécula de Fluoxetina isolada (Sistema I) e para a Fluoxetina solvatada (Sistema II) é ilustrada na Figura 10.

**Figura 10. :** Representação gráfica da relação entre os ângulos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de Fluoxetina isolada (Sistema I) e para a Fluoxetina solvatada (Sistema II).



Como visto, as maiores influências do solvente são nos ângulos que envolvem o grupo amina da molécula. Por exemplo, os ângulos, C33-C30-C35 C32-N36-C22, C32-N36-H8, H14-C32-N36 e N36-C22-H5 são especialmente sensíveis à presença do solvente, com diferenças absolutas de 1,24, 0,988, 0,838, 1,691 e 1,447, respectivamente. Essa sensibilidade indica que a interação com o solvente pode alterar significativamente a conformação desses ângulos, afetando a geometria molecular e, potencialmente, as propriedades físico-químicas da molécula. Essas observações destacam a importância de considerar o ambiente solvente ao estudar a estrutura e o comportamento molecular, especialmente em sistemas onde grupos funcionais como a amina desempenham um papel fundamental.

#### 4.4- Índice de Fukui

Os índices de Fukui são uma importante ferramenta na análise da reatividade molecular, proporcionando informações detalhadas sobre os sítios mais propensos a ataques nucleofílicos, eletrofílicos e radicais. Desenvolvidos no contexto da Teoria de Funcional da Densidade (DFT), os índices de Fukui são calculados com base na variação da densidade eletrônica de uma molécula quando ela ganha ou perde elétrons. A análise dessas variações permite identificar as regiões mais reativas de uma molécula e, consequentemente, os locais preferenciais de reação química( ROY;2001).

Existem três principais índices de Fukui:

1. Fukui nucleofílico ( $f^+$ ): Indica os sítios moleculares mais suscetíveis a ataques nucleofílicos, ou seja, regiões onde a molécula tende a aceitar elétrons. Esse índice é calculado pela diferença entre a densidade eletrônica da molécula quando ela recebe um elétron (ânion) e sua densidade eletrônica no estado neutro.

$$f^+ = \rho(N+1) - \rho(N)$$

2. Fukui eletrofílico ( $f^-$ ): Reflete as regiões da molécula que são mais suscetíveis a ataques eletrofílicos, ou seja, áreas onde a molécula tende a perder elétrons. É calculado pela diferença entre a densidade eletrônica da molécula no estado neutro e a densidade eletrônica da molécula quando um elétron é removido (cátion).

$$f^- = \rho(N) - \rho(N-1)$$

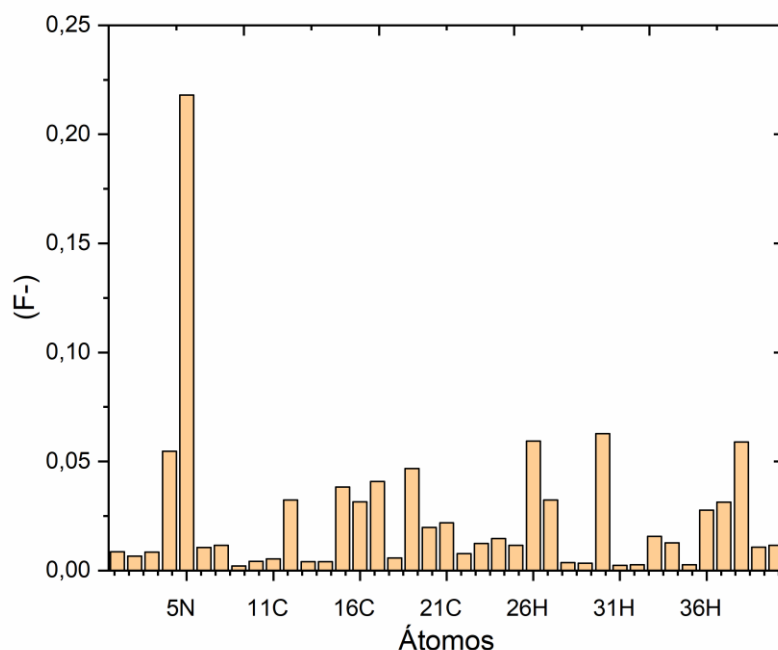
3. Fukui radical ( $f^0$ ): Representa a reatividade frente a ataques radiculares, sendo a média dos índices nucleofílico e eletrofílico.

$$f^0 = \frac{f^+ + f^-}{2}$$

Esses índices fornecem uma visão detalhada das tendências reativas de uma molécula. O índice  $f^+$  aponta para os sítios mais atrativos para ataques nucleofílicos, enquanto o índice  $f^-$  identifica as regiões que são mais vulneráveis a ataques eletrofílicos. O índice  $f^0$  fornece uma indicação geral da suscetibilidade da molécula a ataques radicais. Os índices de Fukui são fundamentais na previsão da reatividade de uma molécula, sendo amplamente utilizados em estudos de reações orgânicas e inorgânicas, catálise, e em sistemas biológicos. A capacidade de identificar os sítios mais reativos em uma molécula oferece informações valiosas sobre os mecanismos de reação, ajudando na interpretação de resultados experimentais e no planejamento de sínteses químicas. Além disso, a análise de Fukui é útil na compreensão de processos de interação intermolecular, como complexação, adsorção em superfícies, e reações de transferência de carga. Ela é frequentemente empregada em combinação com outras técnicas de análise, como a análise de orbitais moleculares e a Teoria de Átomos em Moléculas (QTAIM), para fornecer uma visão completa sobre as interações moleculares e a estabilidade de complexos formados (MINEVA; 2001). Na Figura 11 está representado os índices de Fukui calculados neste trabalho.

Observa-se que a remoção do átomo de nitrogênio da amina secundária provoca alterações significativas na estrutura molecular, especialmente quando comparada à remoção de outros átomos. A probabilidade de remoção desse nitrogênio é de aproximadamente 0,22, destacando sua importância na estabilidade e nas propriedades da molécula.

**Figura 11. Índice de Fukui para a análise de reatividade molecular da fluoxetina.**



Ao examinar a Figura 11, observa-se que a remoção do átomo de nitrogênio da amina secundária provoca alterações significativas na estrutura molecular, especialmente quando comparada à remoção de outros átomos. Assim então, tem-se, que esses resultados corroboram com os dados de solvatação, os quais indicam que esse sítio específico apresentou a maior alteração em relação à fase gasosa. Isso sugere que a interação entre a amina secundária e o solvente desempenha um papel crucial na estabilidade e conformação da molécula de melatonina em solução aquosa.

Além disso, é importante destacar que o índice de Fukui encontrado nesse sítio pode fornecer informações adicionais sobre sua reatividade. E como dito anteriormente, os resultados obtidos também vão de encontro com os de Camargo (2021) e Carvalhaes (2019), nos quais, obtiveram alterações e interações significativas para esse sítio ativo da amina, inclusive Camargo (2021) realizou um processo de metadinâmica, no qual, observou a transferência do próton da amina, que anteriormente foi o que apresentou maior TMR( Tempo médio de residência ) e maior interação.

Portanto, um índice de Fukui maior pode sugerir uma maior reatividade dessa região em relação às outras, o que pode ser relevante para compreender os processos de interação e atividade da fluoxetina em sistemas biológicos.

## 4.5- Função de Distribuição Radial de Pares

A Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP),  $g_{ij}(\vec{r})$ , descreve a probabilidade de encontrar um átomo  $i$  a uma certa distância radial ( $\vec{r}$ ) de outro átomo  $j$  em um sistema específico (SERRANO, A.; *et al*). Para calcular a FDRP entre os átomos  $i$  e  $j$ , a seguinte equação pode ser utilizada:

$$g_{ij}(\vec{r}) = \frac{N_{ij}(\vec{r}, \vec{r} + \Delta\vec{r})}{4\pi\vec{r}^2\Delta\vec{r}\rho_j}, \quad (11)$$

sendo,  $N_{ij}(\vec{r}, \vec{r} + \Delta\vec{r})$  o número médio de partículas  $j$  encontradas numa casca esférica de raio interno  $\vec{r}$  e raio externo  $\vec{r} + \Delta\vec{r}$ . O volume da casca esférica é representado por  $4\pi\vec{r}^2\Delta\vec{r}$ , e  $\rho_j$  representa a média da densidade numérica de  $j$  na caixa de simulação (SERRANO, A.; *et al*).

A integral da FDRP determina o número de átomos de moléculas de água nas camadas de solvatação, dada por:

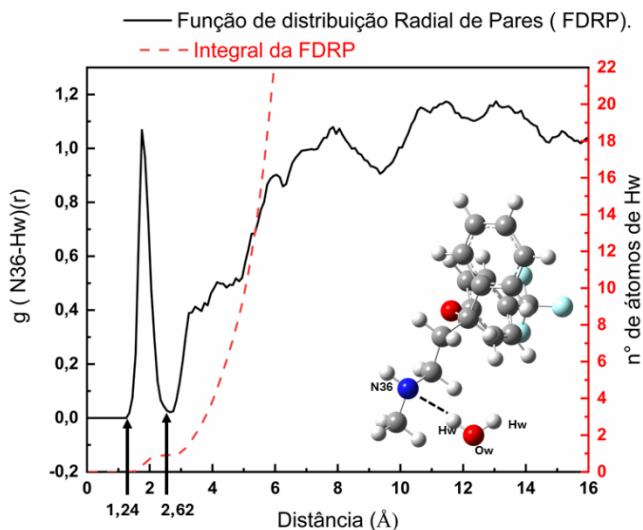
$$N_w = \frac{N_j}{V} 4\pi \int_0^{r_{min}} g_{ij}(\vec{r}) \vec{r}^2 dr. \quad (12)$$

$N_w$  representa o número de moléculas de água presentes em um raio mínimo ( $r_{min}$ ),  $N_j$  o número médio de átomos  $j$  encontrados e  $V$  o volume total da esfera.

### 4.4.1- Sítio N36

A Figura 12 representa a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo de N36 da molécula da fluoxetina.

**Figura 12. FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação átomo de N36 da molécula de Fluoxetina.**



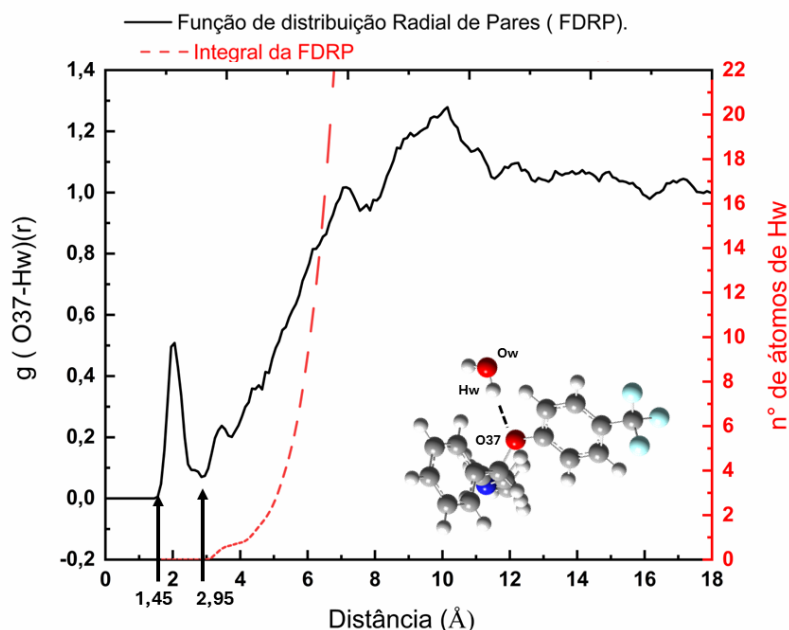
Ao examinar a Figura 12, fica evidente a presença de uma esfera de solvatação bem definida, abrangendo um intervalo de 1,24 Å a 2,82 Å, com um pico máximo em torno de 1,1. Além disso, outros picos são observados, porém, devido à sua distância consideravelmente maior, entre 2,6 Å e 2,8 Å, em relação à interação com o átomo de nitrogênio, foram desconsiderados. Outro fator fundamental é o da Integral da Função de distribuição radial de pares que indica que esta camada é formada por 1,01 átomo de hidrogênio. A partir disso, tem-se que esses resultados, que a primeira esfera de solvatação ao redor do átomo de nitrogênio da molécula em estudo está bem definida, indicando uma forte interação com as moléculas de solvente dentro desse intervalo específico.

Com isso, tem-se que a presença desses picos característicos sugere uma organização estrutural significativa na vizinhança imediata do átomo de nitrogênio, influenciando diretamente suas propriedades eletrostáticas e sua reatividade química. É importante ressaltar que o nitrogênio é um átomo bastante eletronegativo e com um par de elétrons disponível, o que também contribui para suas características de realizar ligações de hidrogênio. Tem-se então que esses *insights* adicionais ampliam nossa compreensão do comportamento da molécula em um ambiente solvatado, fornecendo bases para futuras investigações sobre suas propriedades e interações em sistemas biológicos.

#### 4.4.2- Sítio O37

A Figura 13 representa a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo de O37 da molécula da fluoxetina.

**Figura 13. FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação átomo de O37 da molécula de Fluoxetina.**



Ao analisar a Figura 13, observa-se uma esfera de solvatação bem definida, abrangendo um intervalo de 1,45 Å a 2,95 Å, com um pico máximo em aproximadamente 0,5. Essa região corresponde à primeira camada de solvatação, onde as moléculas de água interagem diretamente com a fluoxetina. Além disso, há indícios de uma segunda esfera de solvatação, identificada por picos secundários no intervalo de 2,5 Å a 4 Å. No entanto, devido à sua distância consideravelmente maior em relação à interação com o átomo de oxigênio, essas interações foram desconsideradas na análise.

A interpretação dos índices de Fukui sugere que esse sítio ativo da molécula não apresenta alta reatividade, corroborando a baixa ocupação observada na solvatação. A integral da função de distribuição radial de pares revelou a presença média de 0,7 átomos de hidrogênio, correspondendo aproximadamente a uma única molécula de água interagindo diretamente nessa região. Esse comportamento pode ser explicado pelo efeito estérico gerado pelo grupo metila, que está ligado ao átomo de oxigênio. Essa barreira espacial reduz o acesso das moléculas de água ao sítio de solvatação, impactando a organização da camada solvatante e, consequentemente, a estabilidade da interação fluoxetina-solvente.



#### 4.6- Tempo Médio de Residência

O Tempo Médio de Residência (TMR) corresponde ao tempo em que moléculas de água associam ao soluto por meio da coordenação, denotado pela letra  $\tau$ . O  $\tau$  é representado pela fórmula:

$$\tau = \frac{n_s t_{\text{sim}}}{N_{\text{troca}}}, \quad (13)$$

onde,  $n_s$  representa o número médio de moléculas do solvente na camada de solvatação,  $t_{\text{sim}}$  o tempo total de simulação, e  $N_{\text{troca}}$  o número de troca, que corresponde ao número de vezes em que as moléculas do solvente entram e saem da camada de solvatação. O tempo médio de vida de uma ligação de hidrogênio no solvente é de 0,5ps. Esse tempo permite que haja a troca entre o interior e o exterior da primeira camada de solvatação (IMPEY, R. W.; *et al.* 1983).

Na Tabela 5, estão apresentados os valores médios para o TMR, o número de coordenação e a frequência de troca dos átomos das moléculas de água em torno dos sítios O37 e N36, considerando a primeira camada de hidratação. Até o momento, o tempo total de simulação é de 27,69 ps.

**Tabela 5. Tempo médio de residência (TMR), frequência de troca (FT), e número de coordenação dos átomos das moléculas de água em torno dos sítios N36 e O37.**

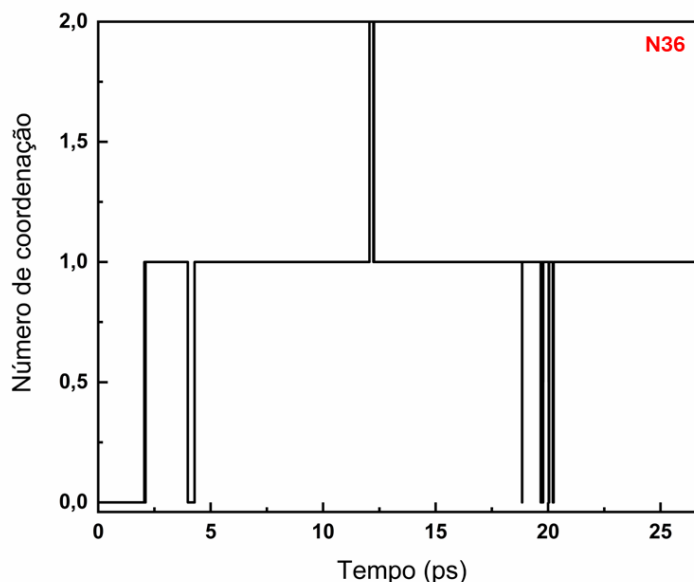
Sítios	TRM	FT	Nº de coordenação
	T ( ps)	N(moléculas/ps)	N(Hw/Ow)
<b>N36</b>	1,937	13	2,00 ( Hw )
<b>O37</b>	0,194	81	1,00 ( Hw )

##### 4.6.1-Sítio N36

A análise da solvatação em torno do sítio N36 da molécula de Fluoxetina foi conduzida para avaliar as interações intermoleculares específicas. A Figura 14 ilustra a variação temporal do número de coordenação dos átomos de hidrogênio das moléculas de

água (Hw) na primeira esfera de solvatação, evidenciando o comportamento dinâmico e a estabilização dessas interações do sítio N36.

**Figura 14.** Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio N36 da molécula de Fluoxetina.



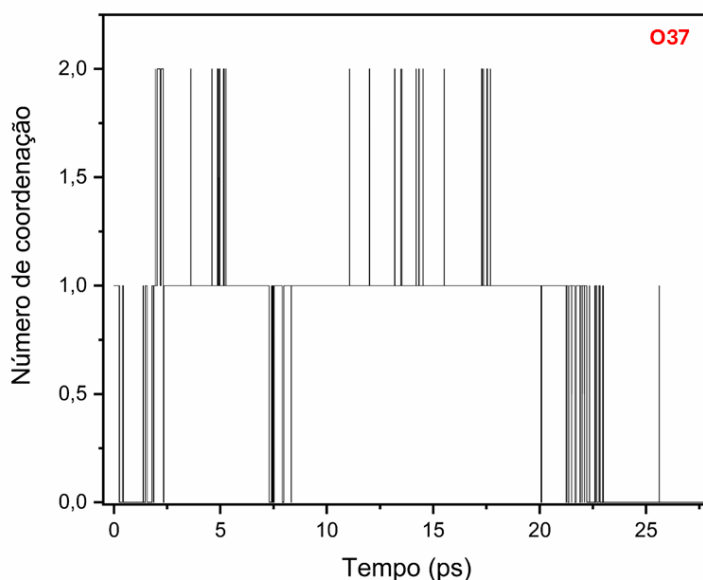
Nota-se que para esse sítio a tempo total de simulação foi de 27,69 ps, nos quais para o primeiro Hw, no caso o H32 o tempo total que ele interagiu foi de 25,181ps, com a frequência de troca de 13 moléculas/ps, ficando assim com um tempo médio de residência de 1,937 ps que é consideravelmente um valor alto, visto que, para uma ligação de hidrogênio o tempo médio é de 0,5 ps. Para o segundo Hw de 2 moléculas/ps, que foi relativamente baixo. Para o tempo de simulação total de 27,694 ps, já o segundo Hw teve o tempo total de 0,199ps e o tempo médio de residência de 0,099 ps com a frequência de troca de 2. Além disso, tem-se também que para esse sítio, em quase toda a simulação teve um átomo de Hw coordenado, e em alguns momentos dois, como pode-se notar na Figura 14 e em pouco tempo da simulação não teve nenhum átomo coordenado. Além disso, tem-se também que o TMR foi bem maior do que o valor utilizado como referência (0,5ps) para o tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio, ou seja, que nessa interação encontrada pode-se caracterizar até um momento como uma ligação de hidrogênio pelo tempo de vida médio.

#### 4.6.2-Sítio O37

O primeiro átomo de Hw, H19, apresentou um tempo total de interação de 0,614 ps, com uma frequência de troca de 25 moléculas/ps e um tempo médio de residência de 0,2459

ps. Em comparação, o segundo átomo de Hw, H20, teve um tempo total de interação significativamente maior, 20,068 ps, com uma frequência de troca de 32 moléculas/ps e um tempo médio de residência de 0,62 ps. O menos significativo entre os átomos analisados foi o H30, que apresentou um tempo total de interação de 3,67 ps, com uma frequência de troca de 7 moléculas/ps e um tempo médio de residência de apenas 0,052 ps. A Figura 15 ilustra a variação temporal do número de coordenação dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação, evidenciando o comportamento dinâmico e a estabilização dessas interações do sítio O37.

**Figura 15. Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio O37 da molécula de Fluoxetina.**



Além disso, observa-se que durante o tempo total de simulação, a maior parte do tempo foi caracterizado pela presença de pelo menos uma molécula coordenada, havendo apenas breves períodos sem nenhuma coordenação. Nos quais, as coordenação passam a ser significantes a partir de 0,2656ps, nos quais, ela alternou entre 1 e nenhuma molécula coordenada. A partir disso, até 2,0314 ps, notou-se o número de coordenação de 2 moléculas de água coordenadas simultaneamente. Essa variação na coordenação das moléculas ao redor do sítio de interesse indica uma dinâmica complexa de interações moleculares que pode influenciar diretamente as propriedades e comportamento da molécula em estudo.

## 4.7-Ligação de Hidrogênio

As interações por ligação de hidrogênio são amplamente reconhecidas por seu papel crucial em sistemas biológicos e químicos. Essas interações, apesar de sua relativa fraqueza em comparação com as ligações covalentes, são fundamentais para a estabilidade de muitas estruturas moleculares, como proteínas e DNA, além de afetarem propriedades como a solubilidade e o ponto de fusão de substâncias (PAULING, L., 1960; DESIRAJU, G. R.; STEIN, A., 1999). Uma ligação de hidrogênio ocorre quando um átomo de hidrogênio, ligado a um átomo eletronegativo como oxigênio, nitrogênio ou flúor, é atraído por outro átomo com alta densidade de elétrons ( $A \cdots H$ ). A orientação dessa ligação, em especial o ângulo formado entre os átomos envolvidos, é determinante para sua força e estabilidade (SMITH, J. D.; CRAWFORD, N. R.; BUSING, W. R., 1973). (IMPEY, R. W.; MADDEN, P. A.; MCDONALD, I. R., 1983) (JEFFREY, G. A; 1997.)

As ligações de hidrogênio podem ser classificadas em fortes, moderadas ou fracas, dependendo de parâmetros como a distância entre os átomos e o ângulo de interação. Por exemplo, interações fortes são aquelas em que a distância  $H \cdots A$  varia entre 1,2Å e 1,5Å, e o ângulo  $X-H \cdots A$  se aproxima de 180°. As interações moderadas possuem distâncias entre 1,5Å e 2,2Å, e ângulos superiores a 130°, enquanto as mais fracas ocorrem com distâncias maiores que 2,2Å e ângulos superiores a 90° (SCHEINER, S., 1997). A existência dessas interações tem sido associada à estabilidade estrutural de muitas biomoléculas e redes cristalinas, além de desempenhar papel importante em processos de solvatação e reconhecimento molecular (DESIRAJU, G. R.; STEED, K. M., 2011)

A estabilidade de uma ligação de hidrogênio pode ser mais bem compreendida a partir da energia livre de Helmholtz ( $F$ ), que avalia a profundidade do "poço" energético que descreve a interação. Quanto mais profundo o poço, maior a estabilidade da ligação. Essa energia pode ser calculada pela seguinte expressão:

$$F = -K_B T \ln[P(\Delta r)], \quad (14)$$

onde  $K_B$  é a constante de Boltzmann,  $T$  é a temperatura absoluta, e  $P(\Delta r)$  é a função de distribuição de probabilidade para a separação entre partículas  $r$  (JACKSON, S. E.; SYKES, B. D., 1989; LEE, C. Y.; GARCIA, A. E., 2009).

Com base nos resultados obtidos em simulações de dinâmica molecular pegou-se o (TMR), foram analisadas as propriedades geométricas das ligações de hidrogênio formadas por moléculas de água em torno de compostos como a Fluoxetina. A Tabela 6 apresenta uma análise detalhada dos parâmetros geométricos (distância e ângulo) dessas interações durante a simulação, destacando a primeira esfera de solvatação. Esses dados são expressos em angstroms (Å) para as distâncias e em graus (°) para os ângulos, refletindo o comportamento das moléculas em solução (WALTER, M.; GRÄTER, F., 2012).

**Tabela 6. : Médias das distâncias e ângulos de ligação, acompanhadas de seus desvios padrões, entre os átomos N36 e HWa durante a simulação, levando em conta as interações observadas. As distâncias estão expressas em angstroms (Å) e os ângulos em graus (°).**

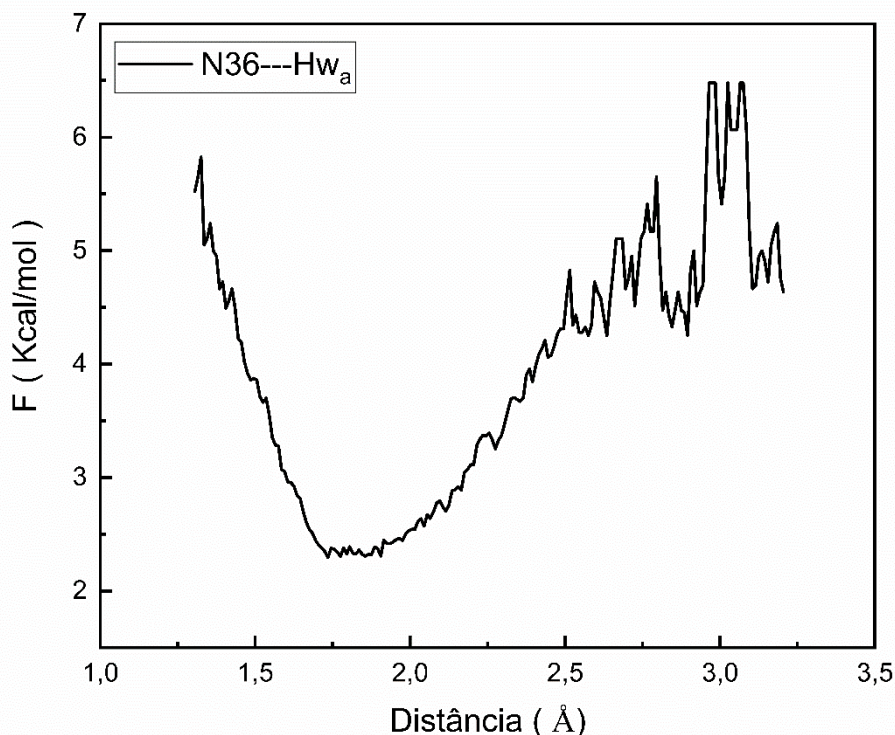
Parâmetro	Valor médio	Intensidade
<b>Geométrico</b>		
<b>N36---HWa</b>	1,9116 Å±0,2373	Moderada
<b>N36---HWa--Owa</b>	162,046 °± 10,2997	Moderada

Ao analisar a Tabela 6, nota-se que para o sítio que apresentou uma ligação de hidrogênio efetiva, no qual é o N38, nota-se que a força dessa interação é classificada como moderada pelos parâmetros geométricos, respectivos da ligação de hidrogênio.

#### 4.7.1 SITIO N36

Ao analisar todos os TRM e DRP, observou-se que em apenas um sítio nessa simulação teve um tempo de residência maior a 0,50 ps , nos quais, caracterizando o como uma ligação de hidrogênio. Com isso, foi realizado a análise de ligação de hidrogênio para o mesmo, nos quais, observou-se a interação com a molécula de água que esteve mais efetivamente interagindo com o N36. Com isso, o comprimento médio de ligação nesse sítio N38---HWa foi de 1,9116 Å com o desvio padrão de 0,2373 e a variância de 0,0563. E para o ângulo N38---HWa—Owa foi de 162,0406 e o desvio padrão de 10,2997 e a variância de 106,0835. Com isso, a partir dos parâmetros de classificação de Jeffrey, pode-se classificar essa ligação com moderada. Nos quais, o tempo médio de residência desse átomo de Hwa ficou cerca de 17,6984 ps de 27,6948 ps, o que representa cerca de 63,91 % do total da simulação. Na Figura 16 está a representação do Gráfico da energia livre de Helmholtz para a distância de ligação entre o N36 da fluoxetina e as Hwa.

**Figura 16.** representando a energia de Helmholtz em função da distância de ligação entre os átomos O1 e Hw<sub>a</sub> durante a simulação.



A análise da Figura 16 revela que o comprimento de ligação entre 1,700 Å e 1,900 Å coincide com um mínimo global de energia, o que sugere uma estabilização significativa nesse intervalo. O comprimento médio de ligação observado durante a simulação foi de 1,9116 Å, corroborando a tendência de estabilização na faixa mencionada. Além disso, o ângulo máximo medido foi de 179,8726°, o que caracteriza a interação como moderadamente linear, reforçando a estabilidade da ligação. Esses resultados indicam que, à medida que o átomo de Hw<sub>a</sub> da molécula de água do sítio ativo N36, ocorre uma estabilização geométrica e energética da ligação. O comprimento de ligação consistente com o mínimo de energia e o ângulo próximo de 180° sugerem uma interação intermolecular favorável, associada a uma ligação de hidrogênio com características de estabilidade moderada a alta, típica de interações de solvatação em sistemas biológicos ou moleculares. Isso implica uma contribuição significativa para a manutenção da estrutura e funcionalidade do sítio ativo N36.

## 4.8-QTAIM

A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) do inglês *Quantum Theory of Atoms in Molecules* (oferece uma abordagem fundamental para investigar as interações intermoleculares e intramoleculares de forma detalhada. Esta teoria permite a análise precisa das ligações atômicas, como as ligações covalentes, sejam elas altamente polarizadas ou moderadamente polarizadas (BADER, 1990; MATTA & BOYD, 2007). Um aspecto central da QTAIM é o uso do Laplaciano da densidade eletrônica,  $\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$ , que revela a redistribuição da carga eletrônica em regiões específicas do espaço molecular. Quando o Laplaciano assume valores negativos, isso indica uma concentração significativa de densidade eletrônica, sugerindo uma ligação covalente ou polarizada. Em contrapartida, valores positivos de  $\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$  refletem uma baixa concentração de carga, típica de interações mais fracas, como as ligações de hidrogênio (POPELIER, 2000; GATTI, 2005).

A análise da energia total da densidade eletrônica,  $E[\rho(r^{\rightarrow})]$ , que compreende a soma das contribuições da energia potencial e cinética, é igualmente importante para caracterizar a força das interações. Quando tanto  $E[\rho(r^{\rightarrow})]$  quanto  $\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$  são negativos, isso sugere uma interação forte, geralmente com um caráter covalente significativo. Já quando  $\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$  é positivo e  $E[\rho(r^{\rightarrow})]$  é negativo, as interações são consideradas moderadas. Tem-se que os valores positivos tanto para  $E[\rho(r^{\rightarrow})]$  quanto para  $\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$  indicam interações fracas e predominantemente eletrostáticas, como é o caso das ligações de hidrogênio (Macchi & Sironi, 2003; Bader, 1991). A QTAIM tem sido amplamente aplicada em sistemas complexos, incluindo biomoléculas e estruturas em solução, onde a identificação dos pontos críticos topológicos ajuda a descrever as interações entre os átomos.

No caso de moléculas como a fluoxetina, a aplicação da QTAIM na análise de solvatação permite obter detalhes sobre as ligações de hidrogênio formadas entre as moléculas de água e os sítios ativos da fluoxetina, possibilitando uma avaliação precisa da força e natureza dessas interações (GATTI, 2005; POPELIER, 2000).

Na Tabela 7, são apresentados os parâmetros topológicos dessas interações, como as distâncias mínimas e máximas observadas para as ligações de hidrogênio em diferentes sítios de solvatação. Esses dados fornecem uma compreensão detalhada sobre como essas interações afetam a estabilidade estrutural e a dinâmica das moléculas em solução.

**Tabela 7.** Parâmetros topológicos das interações entre os átomos N36 e HWa, obtidos durante a simulação, considerando diferentes distâncias e classificando a intensidade das interações.

Átomos	Distância	$\rho(r^{\rightarrow})$	$E[\rho(r^{\rightarrow})]$	$\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$	$V[\rho(r^{\rightarrow})]$	$G[\rho(r^{\rightarrow})]$	Intensidade
<b>N36—Hw</b>	1,30347*	0,14475	-0,1062	-0,15606	-0,17346	0,67223	Forte
<b>N36—Hw--Ow</b>	3,10430**	0,00349	0,00047	0,00125	-0,0018	0,00236	Fraca

\*menor distância

\*\* maior distância

Na primeira interação, no qual, representa a menor distância dessa interação, com uma distância de 1,30347 Å, observa-se uma interação forte. A densidade eletrônica ( $\rho(r^{\rightarrow})$ ) é de 0,14475, um valor relativamente alto, o que indica uma grande concentração de carga eletrônica entre os átomos, sugerindo uma interação de caráter covalente ou fortemente polarizado. A densidade de energia total ( $E[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) é negativa (-0,1062), corroborando a ideia de uma interação estabilizadora e forte. O Laplaciano da densidade ( $\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) também é negativo (-0,15606), indicando uma alta concentração de carga eletrônica na região da ligação. Além disso, a densidade de energia potencial ( $V[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) é igualmente negativa (-0,17346), confirmando a natureza fortemente estabilizadora da interação, enquanto a energia cinética lagrangiana ( $G[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) apresenta um valor de 0,67223, refletindo a intensidade da interação. Todos esses parâmetros indicam que esta é uma interação forte e estável, provavelmente uma ligação covalente ou fortemente polarizada.

Por outro lado, a segunda interação, no qual, representa a maior distância dessa ligação com uma distância significativamente maior de 3,10430 Å, caracteriza-se como uma interação fraca. A densidade eletrônica ( $\rho(r^{\rightarrow})$ ) é bastante baixa (0,00349), o que sugere uma interação eletrostática ou de Van der Waals. A densidade de energia total ( $E[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) é positiva (0,00047), indicando que a interação é fraca e energeticamente pouco estabilizadora. O Laplaciano da densidade ( $\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) é positivo (0,00125), típico de interações mais dispersas, como as ligações de hidrogênio ou forças de Van der Waals. A densidade de energia potencial ( $V[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) é ligeiramente negativa (-0,0018), sugerindo uma fraca estabilização, enquanto a energia cinética ( $G[\rho(r^{\rightarrow})]$ ) é muito baixa (0,00236). Todos esses fatores indicam que esta interação é bastante fraca e é provavelmente de natureza eletrostática.



## 4.9-NBO

A Análise de Orbitais Naturais de Ligação (NBO, do inglês *Natural Bond Orbital*) é uma ferramenta computacional amplamente utilizada para descrever as interações eletrônicas em moléculas. Essa técnica permite a decomposição da densidade eletrônica em orbitais que correspondem a conceitos químicos clássicos, como ligações covalentes e interações doadoras-aceitadoras. Através da NBO, é possível identificar interações entre orbitais, a redistribuição de carga eletrônica e os efeitos de estabilização em sistemas moleculares complexos, oferecendo uma visão detalhada das interações químicas e das contribuições de cada orbital para a estrutura eletrônica total (ALABUGIN; GILMORE; PETERSON, 2011).

Assim então, a análise de NBO é essencial para esclarecer as interações eletrônicas em sistemas moleculares. No formalismo da NBO, o fenômeno de deslocalização eletrônica é denominado hiperconjugação. A energia associada à hiperconjugação pode ser quantificada pela análise de segunda ordem E(2), onde uma maior deslocalização de densidade eletrônica entre doadores e receptores de carga resulta em uma estabilização mais pronunciada da interação. Essa abordagem é particularmente útil para identificar e caracterizar as interações mais intensas, como as ligações de hidrogênio formadas em sistemas complexos (ALABUGIN; GILMORE; PETERSON, 2011). Na Tabela 8 está representada as energias de segunda ordem do sistema analisados, juntamente com os receptores e doadores.

**Tabela 8. Principais orbitais doadores e aceitadores, juntamente com a energia de interação de segunda ordem E(2), em kcal/mol, referentes às interações entre as moléculas de água**

Doador (i)	Receptor (j)	E(2) kcal mol <sup>-1</sup> Distância Menor	E(2) kcal mol <sup>-1</sup> Distância Maior	E (2) kcal mol <sup>-1</sup> Distância Media
N36 <sub>CR(1)</sub>	LP* <sub>(1)</sub> Hw	4,36	0,06	
N36 <sub>CR(1)</sub>	RY* <sub>(1)</sub> Hw	0,43		
N36 <sub>CR(1)</sub>	RY* <sub>(2)</sub> Hw	0,06		
N36 <sub>LP(1)</sub>	LP* <sub>(1)</sub> Hw	184,75		
N36 <sub>LP(1)</sub>	RY* <sub>(2)</sub> Hw	0,91		
N36 <sub>LP(1)</sub>	RY* <sub>(5)</sub> Hw	0,39		
N36 <sub>LP(1)</sub>	RY* <sub>(3)</sub> Hw	-	0,21	
Ow <sub>LP(3)</sub>	Hw LP*(1)	286,56		
N36 <sub>LP(1)</sub>	BD*(1) Hw - Ow			14,63

Tem-se que, no contexto da análise NBO diversos tipos de orbitais desempenham papéis específicos nas interações eletrônicas.

A Tabela 8 apresenta os resultados da análise NBO para as interações entre os orbitais doadores e aceptadores no sistema, envolvendo o átomo N36 e o átomo de hidrogênio Hw. Para as interações de menor distância, a energia de estabilização mais significativa é de 4,36 kcal/mol, que ocorre entre o orbital de ligação CR(1) de N36 e o orbital antiligante  $LP(1)^*$  de Hw. No entanto, à medida que a distância aumenta, essa interação se enfraquece drasticamente, caindo para 0,06 kcal/mol. A análise também revela que as interações com os orbitais de Rydberg (RY) de Hw são bastante fracas, com energias de estabilização que variam de 0,43 kcal/mol para o orbital  $RY(1)^*$  até 0,06 kcal/mol para o orbital  $RY(2)^{**}$ .

Para as interações envolvendo os pares de elétrons não ligantes (LP) de N36, destaca-se a interação forte com o orbital antiligante  $LP(1)^*$  de Hw, com uma energia de estabilização elevada, de 184,75 kcal/mol, indicando uma forte estabilização por hiperconjugação. Além disso, são observadas interações com orbitais de Rydberg do hidrogênio (Hw), como  $RY(2)^*$  e  $RY(5)^{**}$ , cujas energias de estabilização são consideravelmente menores, 0,91 e 0,39 kcal/mol, respectivamente. A interação entre o par de elétrons não ligantes de N36 e o orbital  $RY(3)$  de Hw também é fraca, com uma energia de estabilização de apenas 0,21 kcal/mol em distâncias maiores.

Os orbitais de Rydberg são orbitais atômicos altamente excitados e difusos, que se encontram em níveis de energia mais elevados que os orbitais ocupados normalmente. Embora apresentem baixa contribuição para a ligação direta, esses orbitais podem participar de interações fracas devido à sua grande extensão espacial e baixa densidade eletrônica. No caso das interações observadas, a estabilização por orbitais de Rydberg é menos significativa do que a promovida pelos orbitais antiligantes, refletindo a natureza mais sutil dessas interações difusas.

Adicionalmente, foi observada uma interação significativa entre o par de elétrons não ligantes  $LP(1)$  de N36 e o orbital de ligação, nos quais seria o orbital  $\pi^* BD(1)^*$  do par Hw-Ow, com uma energia de estabilização de 14,63 kcal/mol. Essa interação reflete uma estabilização considerável e sugere uma transferência de densidade eletrônica eficaz entre o átomo de nitrogênio e o sistema de ligação Hw-Ow.

Além disso, uma das interações mais significativas foi observada entre o par de elétrons não ligantes  $LP(3)$  do átomo de oxigênio (Ow) e o orbital antiligante  $LP(1)^*$  de Hw,

apresentando uma energia de estabilização extremamente alta de 286,56 kcal/mol. Essa interação mostra que a transferência de densidade eletrônica entre o oxigênio e o hidrogênio contribui fortemente para a estabilização do sistema.

Assim como mostrado em outras análises NBO, as interações mais intensas ocorrem entre pares de elétrons não ligantes dos átomos de nitrogênio e oxigênio com orbitais antiligantes, enquanto as interações com orbitais de Rydberg, mesmo presentes, são energeticamente menos significativas. Em conjunto, essas interações ajudam a entender a estabilização e a dinâmica do sistema molecular, corroborando com resultados obtidos em análises QTAIM que também classificam essas interações como esta.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, observou-se que, embora tenham sido registrados desvios notáveis nas ligações envolvendo átomos de hidrogênio devido às limitações do método de difração de raio-X, essas discrepâncias foram relativamente pequenas em comparação com estudos anteriores, reforçando a confiabilidade dos resultados obtidos. A comparação com estudos

anteriores, como os realizados por Garrido e colaboradores (2009), mostrou consistência nos resultados, fortalecendo a validade das análises

Além disso, os efeitos da solvatação da fluoxetina em meio aquoso foram explorados em detalhe, revelando mudanças significativas em alguns sítios da molécula, especialmente aqueles envolvendo átomos mais eletronegativos, como N36 e O37. As esferas de solvatação identificadas ao redor desses átomos variaram de 1,24 Å a 2,60 Å para N36 e de 1,45 Å a 2,95 Å para O37, com um Tempo Médio de Residência (TMR) de 1,934 ps para N36, evidenciando uma interação prolongada e complexa nesse sítio, representando 63,91% do total da simulação.

Os cálculos de QTAIM revelaram uma interação fortemente estabilizada na menor distância de 1,30347 Å, caracterizada por uma densidade eletrônica significativa ( $\rho = 0,14475$ ), enquanto a interação mais fraca, com distância de 3,10430 Å e baixa densidade eletrônica ( $\rho = 0,00349$ ), foi classificada como eletrostática. Essas análises forneceram uma visão detalhada sobre a natureza e a força das interações de hidrogênio nos diferentes sítios ativos da fluoxetina.

Adicionalmente, a análise de NBO destacou a intensa estabilização por hiperconjugação entre o par de elétrons não ligantes de N36 e o orbital antiligante LP\*(1) de Hw, com uma energia de estabilização de 184,75 kcal/mol. Interações secundárias, como a observada entre o par de elétrons de N36 e o orbital de ligação BD\*(1) de Hw-Ow, com energia de 14,63 kcal/mol, também foram identificadas como significativas para a estabilização do sistema.

Esses resultados fornecem uma compreensão abrangente e detalhada da geometria molecular e das interações intermoleculares da fluoxetina, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre o comportamento dessa molécula em ambientes aquosos. Este estudo tem implicações diretas não apenas para a farmacologia, onde a fluoxetina desempenha um papel crucial como antidepressivo, mas também para outras áreas da química molecular e bioquímica, onde a compreensão das interações de solvatação e estabilidade molecular é essencial. Assim, as análises aqui realizadas fortalecem o entendimento de como moléculas farmacológicas interagem com o meio ambiente e abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos mais eficientes e com melhores características de estabilidade e solubilidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMSTERDAM, J. D. et al. Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: a multicenter study. *American Journal of Psychiatry*, v. 154, n. 7, p. 963–969, 1997.

AMPUERO, E. et al. The multifaceted effects of fluoxetine treatment on cognitive functions. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 1412420, 2024.

BADER, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford: Oxford University Press, 1990.

BAI, R. et al. Acceleration of peroxymonosulfate decomposition by a magnetic  $\text{MoS}_2/\text{CuFe}_2\text{O}_4$  heterogeneous catalyst for rapid degradation of fluoxetine. *Chemical Engineering Journal*, v. 397, p. 125501, 2020.

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.

BOUGEA, A. et al. Emerging therapeutic potential of fluoxetine on cognitive decline in Alzheimer's disease: systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 12, p. 6542, 2024.

CAMARGO, L. T. D. M. et al. Ab initio molecular dynamics simulations of aqueous glucosamine solutions: solvation structure and mechanism of proton transfer from water to amino group. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 124, n. 32, p. 6986-6997, 2020.

CAMARGO, A. J. *Métodos De Dinâmica Molecular E Estrutura Eletrônica*. 2016.

CAMARGO, L. T. F. M. et al. Glucosamina: caracterização das ligações de hidrogênio formadas na solvatação aquosa e das interações obtidas da complexação com os íons Cálcio e Cobalto II. 2021.

CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density Functional Theory. *Physical Review Letters*, v. 55, n. 22, p. 2471-2474, 1985.

CPMD. *Car-Parrinello Molecular Dynamics*. Versão 4.1, 2015. Disponível em: <http://www.cpmc.org>. Acesso em: 5 fev. 2024.

CHEN, Y. et al. Sulfite activation using FeO as a source of ferrous ions for fluoxetine degradation: A collaborated experimental and DFT study. *Chemical Engineering Journal*, v. 441, 2022.

CHENYUAN, P. et al. Degradation and toxicity of the antidepressant fluoxetine in an aqueous system by UV irradiation. *Chemosphere*, v. 287, p. 4, 2022.

CIPRIANI, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, v. 391, n. 10128, p. 1357-1366, 2018.

DEODHAR, M. et al. Assessing the mechanism of fluoxetine-mediated CYP2D6

inhibition. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 2, p. 148, 2021.

DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. *Journal of Chemical Physics*, v. 90, n. 2, p. 1007–1023, 1989.

DWRobertson, NDJones, JKSwartzendruber, KSNang, DTWong, *Revista de Química Medicinal*, 1988, 31, 185, DOI: [10.1021/jm00396a030](https://doi.org/10.1021/jm00396a030)

ELI LILLY AND COMPANY. *Historic Products*. Disponível em: <https://www.lilly.com/products/historic-products>. Acesso em: 5 fev. 2024.

GARRIDO, E. M. et al. Fluoxetine and norfluoxetine revisited: new insights into the electrochemical and spectroscopic properties. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 113, n. 36, p. 9934-9944, 2009.

GOEDECKER, S.; TETER, M.; HUTTER, J. Separable dual-space Gaussian pseudopotentials. *Physical Review B*, v. 54, n. 3, p. 1703-1710, 1996.

FAVA, M. et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: Changes in weight with long-term treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 55, n. 8, p. 345-351, 1994.

FRISCH, M. J. et al. Gaussian 09. Pittsburgh, PA: Gaussian Inc., 2003.

FOSTER, J. P.; WEINHOLD, F. Natural Bond Orbital Analysis. *Journal of the American Chemical Society*, v. 102, n. 24, p. 7211–7218, 1980.

HOOVER, G. W. Canonical Dynamics: Equilibrium Phase-Space Distributions. *Physical Review A*, v. 31, n. 3, p. 1695-1697, 1985.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, v. 14, n. 1, p. 33–38, fev. 1996.

KESSLER, R. C.; BROMET, E. J.; WHO World Mental Health Survey Consortium. The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, v. 34, p. 119-138, 2013.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, v. 455, n. 7215, p. 894-902, 2008.

LEVINE, I. N. *Quantum Chemistry*. 5. ed. New Jersey: Prentice-Hall, 2000.

LUNDSTRÖM, E. et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 8, p. 661–669, 2020.

MALVIYA, V.; PANDE, S. Development and evaluation of fast dissolving film of fluoxetine hydrochloride. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, v. 14, n. 10, p.

5345–5350, 2021.

PAULO, J.; OLIVEIRA, S. de; ALMEIDA, R. B. de; VIEIRA, M. B.; LOBOSCO, M. Simulação de dinâmica molecular usando o potencial de Lennard-Jones. 1996.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical Review Letters*, v. 77, n. 18, p. 3865-3868, 1996.

QIAN, M. et al. A comparison study of chaihushugansan and fluoxetine on antidepressant and regulating blood rheology effects with chronic restrained stress rats. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2020, n. 1, p. 6426383, 2020.

RAVINDRAN, L. N.; STEIN, M. B.; SWINSON, R. P. Efficacy of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 26, n. 6, p. 680-686, 2006.

RICACHENEVSKY, C. et al. Dosagem experimental de cloridrato de fluoxetina utilizando espectroscopia de fluorescência. 2007.

RODRIGUES, A. C. et al. Aqueous solvation study of melatonin using ab initio molecular dynamics. *Journal of Molecular Liquids*, v. 343, p. 117451, 2021.

SCHLICK, T. *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*. Springer Science & Business Media, 2010.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. New York: Dover, 1996.

SCHLOER, S. et al. Drug synergy of combinatory treatment with remdesivir and the repurposed drugs fluoxetine and itraconazole effectively impairs SARS- CoV- 2 infection in vitro. *British Journal of Pharmacology*, v. 178, n. 11, p. 2339–2350, 2021.

SERRANO, A.; SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. Teaching ionic solvation structure with a Monte Carlo liquid simulation program. *Journal of Chemical Education*, v. 81, n. 9, p. 1322-1329, 2004.

TROULLIER, N.; MARTINS, L. M. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. *Physical Review B*, v. 43, n. 3, p. 1993-2006, 1990.

VANDERBILT, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. *Physical Review B*, v. 41, p. 7892-7895, 1990.

VERLET, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. *Physical Review*, v. 159, n. 1, p. 98-103, 1967.

RODRIGUES, A. C. et al. Efeito da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos e eletrônicos da melatonina usando dinâmica molecular de Car-Parrinello. 2019.

SCHLICK, T. *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*. Springer Science & Business Media, 2010.

SHIVA, T.; SAYED, A. A.; DADKHODA, G.; ENAYATOLLAH, S. Theoretical investigation of functionalized fullerene nano carrier drug delivery of fluoxetine. *Journal of the Indian Chemical Society*, v. 99, n. 7, 2022.

ZHAO, J. et al. Effect of emerging pollutant fluoxetine on the excess sludge anaerobic digestion. *Science of the Total Environment*, v. 752, p. 141932, 2021.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 Suite of Density Functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008.



YU, L.; MEI-LI, F.; JIE-GUO, X. Enantiomeric separation of fluoxetine derivatives on polysaccharide- based chiral columns. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, v. 339, n. 8, p. 461-465, 2006.