



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE FÍSICA E MATEMÁTICA
CURSO DE LICENCIATURA EM FÍSICA

DJARDIEL DA SILVA GOMES

CARACTERIZAÇÃO TEÓRICA POR SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL
DO ANTIBIÓTICO TETRACÍCLICO $C_{22}H_{24}N_2O_8$ USANDO DFT.

CUITÉ – PARAÍBA

2018

DJARDIEL DA SILVA GOMES

CARACTERIZAÇÃO TEÓRICA POR SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DO
ANTIBIÓTICO TETRACÍCLICO $C_{22}H_{24}N_2O_8$ USANDO DFT.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Física da Unidade Acadêmica de Física e Matemática do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial à obtenção do grau de licenciado em Física.

Orientador: Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão

CUITÉ – PARAÍBA

2018

G633c Gomes, Djardiel da Silva.
Caracterização teórica por simulação computacional do antibiótico tetracíclico $C_{22}H_{24}N_2O_8$ usando DFT / Djardiel da Silva Gomes. – Cuité, 2018.
81 f.:

Monografia (Graduação em Física) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2018.
"Orientação: Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão".
Referências.

1. Teoria do Funcional da Densidade. 2. Doxíclicina. 3. Doença de Parkinson. I. Frazão, Nilton Ferreira. II. Título.

CDU 531.424:615.33:616.858(043)

DJARDIEL DA SILVA GOMES

CARACTERIZAÇÃO TEÓRICA POR SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DO
ANTIBIÓTICO TETRACÍCLICO $C_{22}H_{24}N_2O_8$ USANDO DFT.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Física da Unidade Acadêmica de Física e Matemática do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial à obtenção do grau de licenciado em Física.

Aprovada em: 27 de fevereiro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão (Orientador)
Centro de Educação e Saúde - CES
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

Prof. Dr. Fábio Ferreira de Medeiros (Titular)
Centro de Educação e Saúde - CES
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

Prof. Dr. Joseclécio Dutra Dantas (Titular)
Centro de Educação e Saúde - CES
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

Prof. Dr. Pedro Chaves de Souza Segundo (Suplente)
Centro de Educação e Saúde - CES
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

Dedico este trabalho à Deus, por sempre está
comigo e à minha família, por sua capacidade
de compreender os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus pois até aqui tem me sustentado com Sua destra forte, permitindo que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida acadêmica, pessoal e espiritual. dEle, por Ele e para Ele são todas as honras e glórias.

Aos meus pais, Francisco Araújo Gomes e Damiana Oliveira da Silva Gomes, pelo amor, e amparo nesta caminhada.

As minhas irmãs, Daniela e Danielma; a minha noiva, Maysa Cristina; aos meus amigos, que de tantos vou arriscar citar alguns, Romário, Randson, Lucas , Fábio, João Paulo, Guilherme, Diego e tantos outros que estiveram comigo nesta jornada acadêmica.

A Universidade Federal de Campina Grande - Centro de Educação e Saúde, seu corpo docente, principalmente, meu orientador Nilton Ferreira Frazão (Niltão), também a direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior.

Agradeço a todos os professores por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. Agradeço ao professor David Lima Azevedo por disponibilizar a licença do programa Materials Studio.

Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro da Bolsa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação à Docência - PIBID.

“Prefiram a minha instrução à prata, e o conhecimento ao ouro puro, pois a sabedoria é mais preciosa do que rubis; nada do que vocês possam desejar compara-se a ela.”

(Bíblia Sagrada - Provérbios 8:10-11)

RESUMO

Neste trabalho, apresentamos a caracterização da molécula da Doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) empregando a Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, *Density Functional Theory* - DFT) para realizarmos um estudo sobre as propriedades eletrônicas, termodinâmicas, ópticas e vibracionais. Todas as simulações foram feitas para quatro meios diferentes: vácuo, acetona, sulfóxido de dimetilo e água. O objetivo é fornecer suporte teórico para produção de fármacos que combatam a Doença de Parkinson (PD), doença neurodegenerativa que ataca o sistema nervoso comprometendo, principalmente, a coordenação motora. Para isso utilizamos o método Ab-initio implementado no formalismo da DFT, considerando os funcionais de troca-correlação: aproximação da densidade local *LDA/PWC*, aproximação do gradiente generalizado *GGA/PBE* e o funcional híbrido *B3LYP*. Apresentamos os resultados obtidos para as propriedades eletrônicas na forma de figuras em mapas de cores para a densidade eletrônica e os orbitais de fronteira HOMO (orbital molecular mais alto ocupado) e LUMO (orbital molecular mais baixo não-ocupado); gráficos 2D para as densidades de estado total (DOS) e parcial (pDOS), propriedades termodinâmicas e absorção óptica; e gráficos com espaçamento entre curvas de 0.5 para os espectros de absorção infravermelho e atividade Raman.

Palavras-chave: Teoria do Funcional da Densidade. Doxiciclina. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

In this work, we present a characterization of the doxycycline molecule ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) employing a Density Functional Theory (DFT) to perform a study on electronic, thermodynamic, optical and vibrational properties. All simulations were done for four different means: vacuum, acetone, dimethylsulfoxide and water. The objective is to provide theoretical support for the production of drugs that fight Parkinson's disease (PD), a neurodegenerative disease that attacks the nervous system, mainly compromising motor coordination. For this we use the Ab-initio method implemented in DFT formalism considering the exchange-correlation functional: local density approximation *LDA/PWC*, generalized gradient approximation *GGA/PBE* and the functional hybrid *B3LYP*. We present the results obtained for the electronic properties as color maps figures to the electron density and the frontier orbitals HOMO (highest occupied molecular orbit) LUMO (lowest unoccupied molecular orbital); 2D graphs for total (DOS) and partial (pDOS) state densities, thermodynamic properties and optical absorption; and 0.5-curve spacing graphs for the infrared absorption spectra and Raman activity.

Palavras-chave: Density Functional Theory. Doxycycline. Parkinson's disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação de um Neurônio.	19
Figura 2 – Representação tridimensional da molécula da Doxiciclina (Doxy) $C_{22}H_{24}N_2O_8$ na conformação de menor energia.	21
Figura 3 – Diagrama esquemático da relação de realimentação entre alpha-sinucleína, mitocôndria e células gliais. As espécies oligoméricas de a-sinucleína provocam a fragmentação das mitocôndrias e a produção de ROS (Espécies Reativas a Oxigênio) é aumentada. O Espécies reativas a Oxigênio (ROS) afeta a alpha-sinucleína monomérica desencadeando sua agregação. A alpha-sinucleína oligomérica libertada para a matriz extracelular induz a ativação da glia. A liberação de fatores pró-inflamatórios induz danos mitocondriais em um ciclo sem fim. A Doxy pode interferir neste círculo vicioso bloqueando (i) a nucleação de oligômeros de alpha-sinucleína e (ii) a semeadura, (iii) a ativação da glia 16, e (iv) a atividade de ROS37.	22
Figura 4 – Esquema do algoritmo usado na dinâmica molecular.	26
Figura 5 – Representação da interação da Tensão Fora-de-Plano	27
Figura 6 – Representação da interação de Van Der Waals entre uma proteína e um pequeno ligante (molécula) onde não existe densidade de carga.	27
Figura 7 – Representação da Interação Coulombiana entre uma proteína e um pequeno ligante. Neste caso existe um densidade de carga das moléculas.	29
Figura 8 – Esquema de ciclo de auto-consistência da resolução das Equações de Kohn-Sham.	43
Figura 9 – Interface do site <i>DrugBank</i> (disponível em, www.drugbank.ca/ , acessado 12 de janeiro de 2018).	49
Figura 10 – Interface do programa <i>Materials Studio</i> com vista do menu de módulos. Destacado em vermelho são os módulos utilizados.	49
Figura 11 – Representação do controle COSMO; em azul solvente e em branco a cavidade de exclusão.	51

Figura 12 – Representação da molécula da Doxiciclina $C_{22}H_{24}N_2O_8$ na forma bidimensional dividida em três regiões.	52
Figura 13 – Representação da densidade eletrônica de carga da Doxiciclina plotada sobre uma superfície equipotencial em escala de (Å^{-3}).	53
Figura 14 – Representação dos orbitais moleculares da molécula da Doxiciclina nos meios: vácuo, acetona, sulf. de dimetilo e água usando as aproximações <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PWC</i> e <i>B3LYP</i>	55
Figura 15 – Comportamento dos orbitais de fronteira de acordo com o meio e com a aproximação.	56
Figura 16 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença do vácuo calculado usando os funcionais <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PBE</i> e <i>B3LYP</i>	58
Figura 17 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença da acetona calculado usando os funcionais <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PBE</i> e <i>B3LYP</i>	59
Figura 18 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença do sulfóxido de dimetilo calculado usando os funcionais <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PBE</i> e <i>B3LYP</i>	59
Figura 19 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença da água calculado usando os funcionais <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PBE</i> e <i>B3LYP</i>	60
Figura 20 – Espectros de luz visível ao olho humano. Adaptado de www.yassercv.com.br	61
Figura 21 – Espectros de absorção óptica da doxiciclina para todos os meios calculados com a aproximação <i>LDA/PWC</i> e <i>GGA/PBE</i>	61
Figura 22 – Espectros de absorção infravermelho da Doxiciclina calculada para todos os meios usando o funcional <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PBE</i> e <i>B3LYP</i>	64
Figura 23 – Espectros de atividade Raman da Doxiciclina calculada para todos os meios usando o funcional <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PBE</i> e <i>B3LYP</i>	66

**Figura 24 – Propriedades termodinâmicas calculadas para todos os meios
usando os funcionais *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*. 70**

LISTA DE TABELAS

Tabela 2 – Constantes dielétricas dos meios utilizados.	51
Tabela 3 – Análises populacional de cargas: análise populacional de Hirshfeld (H), análise populacional de Mulliken (M) e o ajuste eletrostático de carga (E). Com a molécula da Doxy dividida em três grupos R1, R2 e R3. Calculadas nos meios: vácuo, acetona, sulf. de dimetilo e água usando as aproximações <i>LDA/PWC</i> , <i>GGA/PBE</i> e <i>B3LYP</i>	53
Tabela 4 – Valores obtidos para energia (em Hartree - Ha) dos orbitais HOMO e LUMO.	54
Tabela 5 – Regiões onde estão localizados os orbitais de fronteira HOMO e LUMO.	56
Tabela 6 – Valores obtidos para o nível de Fermi	57
Tabela 7 – Comprimento de onda (em nm) dos principais picos de absorção óptica e suas respectivas cores.	62
Tabela 8 – Principais modos vibracionais da Doxiciclina estimados para quatro meios diferentes e comparados com a simulação do <i>B3LYP/6-311G(d,p)</i>	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DFT	Teoria do Funcional da Densidade
DN	Doença Neurodegenerativa
Doxy	Doxiciclina
ES	Equação de Schrödinger
GGA	Aproximação do Gradiente Generalizado
IR	Infravermelho
L-dopa	Levodopa
LDA	Aproximação da Densidade Local
MD	Dinâmica Molecular
PD	Doença de Parkinson
ROS	Espécies reativas a Oxigênio

LISTA DE SÍMBOLOS

K_B	Constante de Boltzmann
C	Constante de gás ideal
T	Temperatura (K)
ϵ_{LJ}	Profundidade do poço de Lennard-Jones
σ	Diâmetro de Lennard-Jones
Ψ	Função de Onda
V	Potencial elétrico
\hbar	Constante de Planck
\hat{H}	Operador Hamiltoniano
\hat{T}	Operador Energia Cinética
ρ	Densidade Eletrônica
\mathcal{L}	Multiplicador de Lagrange
ϵ_{xc}	Funcional de Troca-correlação
t	Tempo
λ	Comprimento de onda
m	massa
nm	nanômetro
ϵ	permissividade elétrica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	17
1.1.1	Doença de Parkinson - PD	17
1.1.2	Tratamento	19
1.1.3	A Doxíciclina e o Parkinson	20
1.2	ESCOPO DO TRABALHO	22
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	24
2.1	DINÂMICA MOLECULAR	24
2.1.1	Cálculo das Forças	24
2.2	MECÂNICA MOLECULAR	25
2.2.1	Tensão Fora-do-Plano	25
2.2.2	Interação de Van der Waals	26
2.2.3	Interação Coulombiana	28
2.3	A EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER	29
2.4	O PROBLEMA DE MULTICORPOS	30
2.4.1	Aproximação de Born-Oppenheimer	31
2.5	DENSIDADE ELETRÔNICA	32
2.6	TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE	33
2.6.1	Teoremas de Hohenberg-Kohn	34
2.6.1.1	Primeiro teorema de Hohenberg-Kohn	34
2.6.1.2	Segundo teorema de Hohenberg-Kohn	36
2.6.2	O formalismo de Kohn-Sham	37
2.6.3	As Equações de Kohn-Sham	39
2.6.4	Funcional de Troca-correlação	42
2.6.4.1	Aproximação da Densidade Local - LDA	42
2.6.4.2	Aproximação do Gradiente Generalizado - GGA	44
2.6.4.2.1	<i>Perdew-Burke-Ernezerhof (PBE)</i>	45
2.6.4.2.2	<i>Lee-Young-Parr (LYP)</i>	46
2.6.4.2.3	<i>Hibridização de Becke</i>	47
2.6.4.3	Funcional Híbrido - B3LYP	47
3	METODOLOGIA	48

3.1	DRUGBANK	48
3.2	SOFTWARE	48
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	50
4.1	COSMO	50
4.2	PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DA DOXICICLINA	51
4.2.1	Densidade Eletrônica	51
4.2.2	Orbitais Moleculares	54
4.2.3	Densidade de Estado	57
4.3	PROPRIEDADES ÓPTICAS E VIBRACIONAIS DA DOXICICLINA	60
4.3.1	Propriedades Ópticas	60
4.3.2	Propriedades Vibracionais	62
4.3.2.1	Absorção Infravermelho	63
4.3.2.2	Atividade Raman	63
4.4	PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DA DOXICICLINA	67
4.4.1	Entropia	67
4.4.2	Entalpia	68
4.4.3	Capacidade Térmica	68
4.4.4	Energia Livre	69
4.4.4.1	Energia Livre de Helmholtz	69
4.4.4.2	Energia Livre de Gibbs	69
5	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	72
5.1	CONTRIBUIÇÕES DO TRABALHO	72
5.2	LIMITAÇÕES	73
5.3	TRABALHOS FUTUROS	73
	REFERÊNCIAS	74
	GLOSSÁRIO	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Com o passar dos anos, a expectativa de vida da população mundial vem aumentando, com isso temos um número cada vez maior de pessoas, principalmente idosos, que são afetadas por alguma Doença Neurodegenerativa (DN) (HARDY; ORR, 2006; FRAZÃO, 2012; EDITORA; EDITORA, 2017; BROWN; LOCKWOOD; SONAWANE, 2005; GUSTOT *et al.*, 2015). Dentre essas DN temos as principais: Doença de Parkinson (PD) (*Parkinson's disease*)(BARBERO; FRASCH, 2009; EDITORA; EDITORA, 2017; D. S. Gomes, J. D. M. de Lima, N. F. Frazão, 2017; JOST; REICHMANN, 2017; BERRIOS, 2016; TORO, 2008); o mal de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD)(N.C.BERCHTOLD, 1998; TABERT *et al.*, 2005) e coreia de Huntington (*Huntington's disease*, HD)(SOUSA, 2015; VIEIRA *et al.*, 2011).

Essas doenças têm como principal característica a disfunção progressiva do sistema nervoso que provoca uma perda gradual de células neurais provocando falhas no funcionamento desse sistema. Essas doenças podem afetar o movimento, emoções, cognição, memória, entre outras habilidades (SOTO, 2003; TORO, 2008; FRAZÃO *et al.*, 2012; SOUSA, 2015; GUSTOT *et al.*, 2015; NELSON; LEVY, 2011).

1.1.1 Doença de Parkinson - PD

PD (*Parkinson's Disease*) (PARKINSON, 1811; EYLES, 1955; CONDUITT, 1979) é uma enfermidade que foi descrita pela primeira vez pelo médico inglês James Parkinson¹ em 1817 (BARBERO; FRASCH, 2009; EDITORA; EDITORA, 2017; D. S. Gomes, J. D. M. de Lima, N. F. Frazão, 2017; JOST; REICHMANN, 2017; BERRIOS, 2016). Essa doença neurológica é a que mais afeta o movimento do sistema motor (MISULIS; HEAD, 2008), apresentando os seguintes sintomas:

- **Tremor:** Um dos aspectos característicos da PD. Geralmente, segue um padrão rítmico de ida e volta a uma taxa de 4-6 batimentos por segundo. O tremor geralmente começa em uma mão, embora às vezes um pé ou o maxilar sejam afetados primeiro.

Esse tremor geralmente desaparece durante o sono ou melhora com o movimento

¹ James Parkinson (11 de abril de 1755 — 21 de dezembro de 1824) foi um cirurgião inglês, farmacêutico, ativista político, paleontólogo e geólogo. Ficou famoso pelo seu trabalho de 1817, *An Essay on the Shaking Palsy*, descrevendo pela primeira vez o que chamou de "paralisia agitante", doença que foi rebatizada com seu nome (EYLES, 1955).

intencional. Geralmente, é o primeiro sintoma que faz com que as pessoas busquem atendimento médico (ELKIS, 2009);

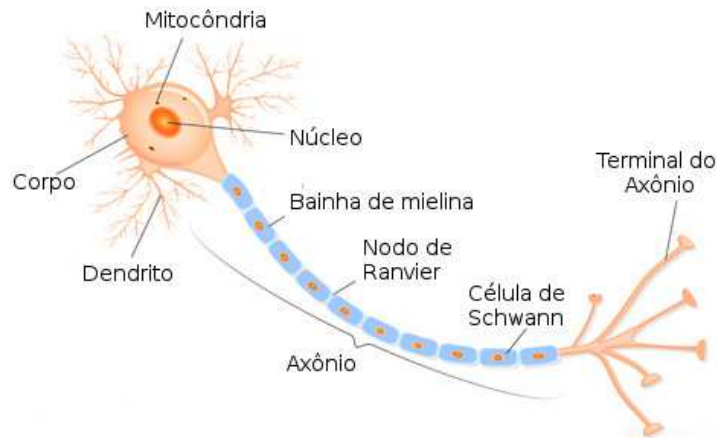
- **Rigidez:** pode ser vista como uma resistência ao movimento, afeta os músculos fazendo com que permaneçam constantemente tensos e contraídos (CATARINA; SEQUEIRA, 2012; GUIMARÃES; ALEGRIA, 2004);
- **Bradicinesia:** Esta retardação do movimento voluntário e automático que dificulta até as tarefas simples. Muitas vezes, há uma diminuição das expressões faciais (VIEIRA *et al.*, 2011).
- **Instabilidade postural:** o equilíbrio prejudicado faz com que os indivíduos afetados caiam facilmente (FRAZÃO, 2012).

Outros problemas podem acompanhar a PD, são eles: depressão, mudanças emocionais, dificuldade de engolir ou mastigar, problemas urinários, problemas de pele, problemas no sono, alteração na fala e na escrita (CATARINA; SEQUEIRA, 2012). A PD age de diferentes formas. A taxa de progressão e os sintomas particulares diferem entre os indivíduos (Office of Communications and Public Liaison, 2018b), podendo estar presente em níveis como a demência (GONZALEZ-LIZARRAGA *et al.*, 2017; BROWN; LOCKWOOD; SONAWANE, 2005; SOTO, 2003; CATARINA; SEQUEIRA, 2012).

A causa exata da doença ainda não é conhecida, porém está associada a perda de células nervosas (neurônios do tronco cerebral) diminuindo a concentração de dopamina no cérebro (GONZALEZ-LIZARRAGA *et al.*, 2017; JANKOVIC; TOLOSA, 2007; KUMAR, 2008). Entretanto, estudos recentes mostram que se parasse a progressão da doença, mesmo adultos seríamos capazes de produzir células neurais, representada na Figura 1:

O nosso sistema nervoso central é formado por dois tipos básicos de células, são elas: neurônios e glia. Os neurônios são responsáveis pela informação, transmitido-a na forma de impulsos elétricos e sinais químicos. Basicamente, um neurônio pode ser dividido em três partes básicas: um corpo celular e duas extensões chamadas axônio e dendrito. Os neurônios comunicam-se entre si, enviando substâncias químicas, chamadas neurotransmissores, as sinapses, entre os axônios e dendritos de neurônios adjacentes (Office of Communications and Public Liaison, 2018a; NHS Choices, 2018; NIH: National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2018).

Figura 1 – Representação de um Neurônio.



Fonte: Adaptado de Shutterstock.com.

Embora os neurônios sejam as células vivas mais longas do corpo, um grande número deles morre durante a migração e a diferenciação. Algumas doenças do cérebro são resultadas da morte não natural de neurônio. Dentre elas podemos citar a PD, onde os neurônios que produzem o neurotransmissor Dopamina morrem em uma área do cérebro chamado gânglios basais, uma vez que esta área é responsável pelo controle dos movimentos do corpo (Office of Communications and Public Liaison, 2018b; NHS Choices, 2018; Office of Communications and Public Liaison, 2018a).

1.1.2 Tratamento

Infelizmente não existe cura para PD. No entanto existem alguns tratamentos sintomáticos a base de drogas - farmacoterapia. Existem três diferentes categorias de medicamentos: drogas que atravessam a barreira hematoencefálica (importante componente da rede de comunicação que liga o sistema nervoso central aos demais sistemas periféricos, ela funciona como uma selecionador que limita e regula a troca de substâncias entre sangue e o sistema nervoso central (ROJAS; RITTER; PIZZOL, 2011)) e são então metabolizadas em Dopamina que impedem ou retardam a degradação neural aumentando o nível de Dopamina no cérebro - no tratamento do PD o precursor de Dopamina mais comum é a Levodopa (L-dopa). A segunda categoria usa os fármacos anticolinérgicos que interferem na produção ou absorção do neurotransmissor Acetilcolina com a finalidade de aliviar alguns dos sintomas da doença. E a terceira categoria são medicamentos que ajudam a tratar dos sintomas agregados como a depressão (Office of Communications and Public

Liaison, 2018b; NHS Choices, 2018; NIH: National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2018).

O tratamento com Sinemet (complexo de L-dopa e Carbidopa) é largamente utilizado, pois a Carbidopa atua como inibidor enzimático no sistema periférico, com objetivo de evitar que a L-dopa seja metabolizada em Dopamina antes de atravessar a barreira hematoencefálica (FRAZÃO *et al.*, 2012). Isso é necessário, pois não se pode simplesmente ingerir Dopamina, uma vez que a barreira hematoencefálica a reconhece como uma substância danosa ao sistema nervoso central. A Carbidopa tem a função, também, de diminuir os efeitos colaterais, pois impede parte da absorção, biotransformação e biodisponibilidade do fármaco no estômago e intestino.

Há uma significativa melhora nos sintomas após iniciar a terapia com Levodopa/Carbidopa. Em suma, não é utilizada para cura, ela apenas reduz os sintomas da PD, não substitui células nervosas perdidas e não interrompe a progressão da doença (Office of Communications and Public Liaison, 2018a; NIH: National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2018; NHS Choices, 2018; Office of Communications and Public Liaison, 2018b; FRAZÃO *et al.*, 2012).

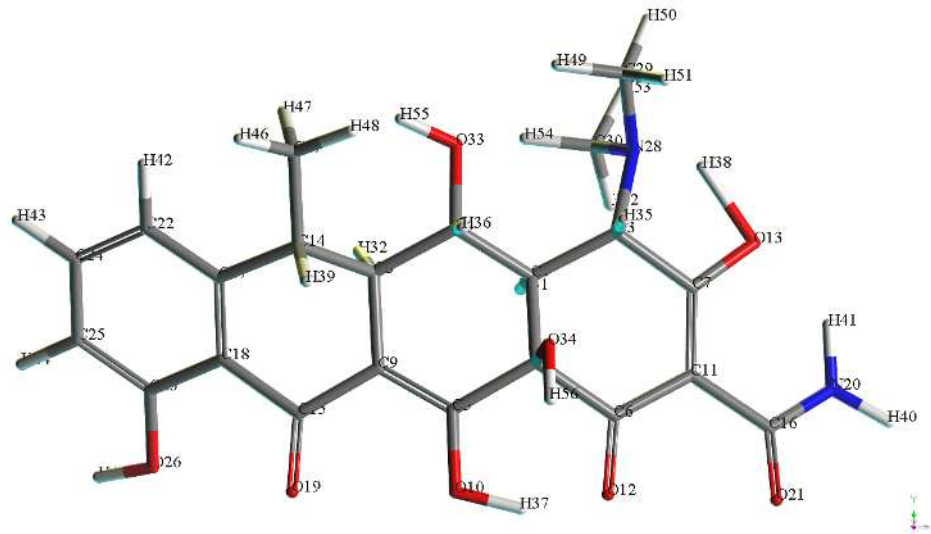
1.1.3 A Doxiciclina e o Parkinson

A Doxy, representada na figura:2 é formada por 56 átomos e possui forma molecular $C_{22}H_{24}N_2O_8$. É um antibiótico do grupo das tetraciclinas, comercializado desde 1967 no tratamento de diversas doenças como: doença de Lyme, acne, malária, entre outras (MISULIS; HEAD, 2008; NELSON; LEVY, 2011; COSTA *et al.*, 2011; SPILLANTINI *et al.*, 1998; CHO *et al.*, 2009).

Estudos recentes, feitos com animais em laboratório, mostram que a droga Doxy retarda a formação dos oligômeros de Sinucleína, responsáveis pela cobertura superficial e lesão dos neurônios presentes no tronco cerebral, impedindo o transporte de dopamina, substância vital para regulação da coordenação motora dos membros periféricos do corpo (NELSON; LEVY, 2011; GONZALEZ-LIZARRAGA *et al.*, 2017; BENGHODBANE; KHATMI, 2013; LAZZARINI *et al.*, 2013; GUSTOT *et al.*, 2015; TONG *et al.*, 2010), em outras palavras, a Doxy age como um filtro, impedido a formação de placas oligoméricas (GONZALEZ-LIZARRAGA *et al.*, 2017); vejamos isso no esquema da Figura 3.

O tratamento da PD com a Doxy ainda está iniciando, contudo já obteve

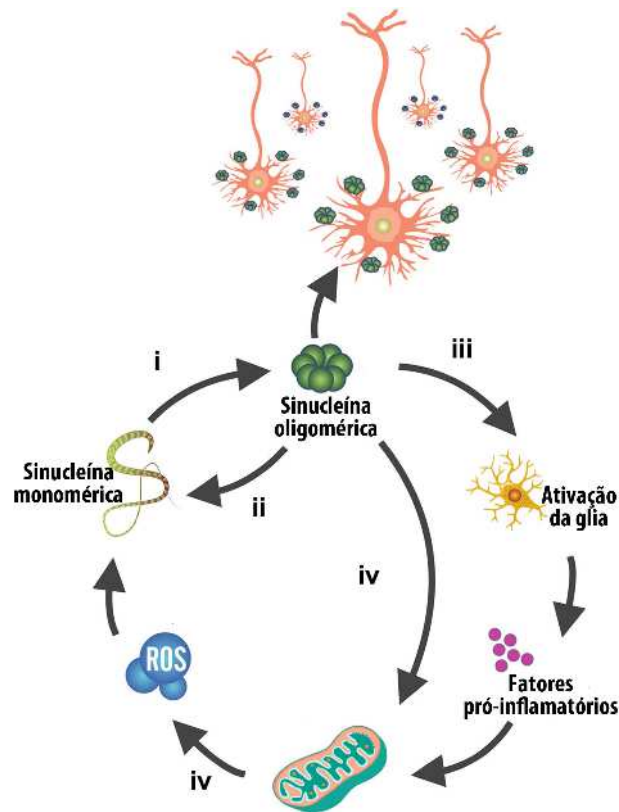
Figura 2 – Representação tridimensional da molécula da Doxy $C_{22}H_{24}N_2O_8$ na conformação de menor energia.



Fonte: Própria

resultados promissores em laboratório. Entretanto existem etapas laboratoriais, como, por exemplo, ensaios clínicos, que demandam tempo e dinheiro até torná-la uma terapia para humanos (GONZALEZ-LIZARRAGA *et al.*, 2017; LAZZARINI *et al.*, 2013). Com isso, uma caracterização da Doxy através de métodos computacionais norteariam o desenvolvimento de possíveis soluções na administração do fármaco, diminuindo consideravelmente os custos laboratoriais e aumentando as chances de obter um tratamento eficiente do PD.

Figura 3 – Diagrama esquemático da relação de realimentação entre alpha-sinucleína, mitocôndria e células gliais. As espécies oligoméricas de a-sinucleína provocam a fragmentação das mitocôndrias e a produção de ROS (Espécies Reativas a Oxigênio) é aumentada. O ROS afeta a alpha-sinucleína monomérica desencadeando sua agregação. A alpha-sinucleína oligomérica libertada para a matriz extracelular induz a ativação da glia. A liberação de fatores pró-inflamatórios induz danos mitocondriais em um ciclo sem fim. A Doxy pode interferir neste círculo vicioso bloqueando (i) a nucleação de oligômeros de alpha-sinucleína e (ii) a sementeira, (iii) a ativação da glia 16, e (iv) a atividade de ROS37.



Fonte: (GONZALEZ-LIZARRAGA *et al.*, 2017).

1.2 ESCOPO DO TRABALHO

Neste trabalho utilizamos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (do inglês, *Density Functional Theory*) para realizar a caracterização da molécula da Doxy em seu estado *zwiteriônico* (composto químico anfótero eletricamente neutro, mas possui cargas opostas em diferentes átomos) (JUNIOR, 2002; IUPAC, 2014), afim de correlaciona-la a PD, em trabalhos futuros. Esse trabalho apresenta em sua estrutura textual mais quatro capítulos (incluindo a conclusão).

Como vemos no Capítulo 1, apresentamos a Doxy e sua ligação com a PD na seção 1.1.3, mostramos alguns estudos recentes que comprovam a necessidade de pesquisas nesta área.

No Capítulo 2, as ferramentas teóricas que fundamentam nossas simulações computacionais serão apresentadas. A metodologia empregada neste trabalho se baseia na mecânica quântica, particularmente, na DFT. Seu detalhamento estará presente na seção 2.6 e suas aproximações na subseção 2.6.4.

O Capítulo 3 apresentaremos os códigos e os programas computacionais utilizados nos cálculos desta pesquisa na seção 3.2 e o banco de dados utilizado na seção 3.1.

Já no Capítulo 4, mostraremos os resultados obtidos para diversas propriedades físico-químicas da Doxy na presença de quatro diferentes meios: vácuo, acetona, sulfóxido de dimetilo e água. Nas subseções 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3 estarão os resultados das propriedades eletrônicas: Densidade Eletrônica, Orbitais Moleculares e Densidade de Estado, respectivamente; na subseção 4.3.1, os resultados obtidos para propriedades ópticas; e na subseção 4.3.2, os resultados das propriedades vibracionais: espectro de absorção infravermelho e atividade Raman. Na seção 4.4 mostraremos os gráficos obtidos para as propriedades termodinâmicas.

Por fim, no Capítulo 5, apresentaremos as conclusões, perspectivas e limitações deste trabalho.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DINÂMICA MOLECULAR

Usada inicialmente por Alder e Wainwright, a Dinâmica Molecular (MD) (*Molecular Dynamics*) é um método determinístico de simulação computacional usada para estudo do comportamento macroscópico dos sistemas atômico-moleculares dos quais não podemos desprezar os efeitos da temperatura (RAPAPORT, 2004; ALDER; WAINWRIGHT, 1957). Os sistemas estudados pela MD envolvem em seus processos energia da ordem de $K_B T$ (ALDER; WAINWRIGHT, 1959). Esse método consiste em resolver as equações de movimento dos átomos utilizando a segunda lei de Newton, considerando as partículas como objetos puntiformes e interagentes com outras partículas e com campos externos (SCHERER, 2010).

2.1.1 Cálculo das Forças

Dado um conjunto formado de N átomos com posições \vec{r}_i e d graus de liberdade para cada partícula. O conjunto de vetores que localiza cada centro de massa dos átomos do sistema pode ser escrito como: $\vec{r}^N = \vec{r}_1, \vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N$. Cada uma dessas partículas podem interagir em pares, onde a partícula N está sujeita ao potencial $\phi(\vec{r}^N)$. Podemos definir que a massa da partícula i é m_i e a força total sobre essa partícula será \vec{F}_i em um instante de tempo t . Com isso, podemos escrever a equação de movimento para cada partícula, $i = 1, \dots, N$ (SANTOS, 2016). Usando a segunda lei de Newton:

$$\vec{F}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = m_i \ddot{\vec{r}}_i. \quad (2.1)$$

Supondo que as forças interatômicas são conservativas, ou seja, a força entre as partículas i e j é do tipo gradiente do potencial central, dependente apenas da distância entre as partículas. A força de interação entre essas duas partículas pode ser escrita como:

$$\vec{f}_{ij} = -\vec{\nabla}_i \phi(r_{ij}) \quad (2.2)$$

onde $r_{ij} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$ é o vetor deslocamento que fornece a distância entre as partículas i e j . Pela terceira lei de Newton sabemos que $\vec{f}_{ij} = -\vec{f}_{ji}$, é um par de forças devido a interação. Podemos excluir essa repetição fazendo com que a força total sobre a partícula i devido a

interação das outras $N - 1$ seja:

$$\vec{F}_i = \sum_{j=1}^N \vec{f}_{ij}, \quad (j \neq i) \quad (2.3)$$

comparando as equações 2.1 e 2.3, obtemos:

$$m_i \ddot{\vec{r}}_i = \sum_{j=1}^N (-\nabla \phi_{ij}). \quad (2.4)$$

Parte primordial da simulação está na escolha do potencial ou conjunto de potenciais. Para isso, geralmente, usamos as funções de potenciais baseadas na aproximação de *Bohn-Oppenheimer*. A energia potencial total do sistema será dada pela soma dos potenciais, sem repetição, de interação entre cada par escrita como:

$$E_p = \frac{1}{2} \sum_{i,j} \phi_{ij}. \quad (2.5)$$

A MD resolve a equação 2.4 numericamente, tanto para uma pequena quantidade de partículas N , como para um potencial de interação ϕ_{ij} complicado. Pelo método da MD essas equações não podem ser resolvidas analiticamente. Ou seja, a solução é obtida por meio do algoritmo representado na Figura 4.

2.2 MECÂNICA MOLECULAR

Usado para descrever sistemas moleculares através de métodos empíricos por meio do cálculo da energia das partículas que constituem a estrutura, no qual considera vários potenciais de interação, onde a maioria desses potenciais apresentam semelhança com a lei de Hooke ¹. Embora as funções que descrevem as interações moleculares sejam simples o campo de força pode ser perfeitamente aceitável.

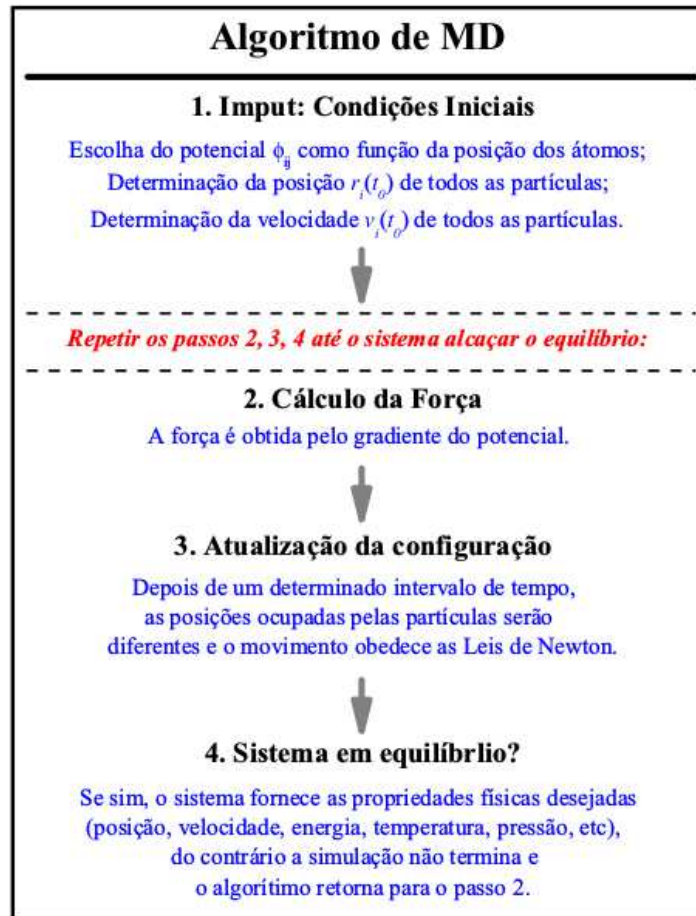
2.2.1 Tensão Fora-do-Plano

Para manter a estrutura tridimensional, inserimos um quarto potencial harmônico, de maneira que quando temos um conjunto de quatro átomos, como vemos na Figura 5, definimos um como sendo o central que está ligado aos outros três átomos que oscilam da seguinte forma:

$$V(x) = \sum_x H_x x^2, \quad (2.6)$$

¹ Lei que homenageia o cientista inglês Robert Hooke (1635 – 1703), ele realizou estudos sobre gases, e teve notório destaque em mecânica (PURRINGTON, 2009).

Figura 4 – Esquema do algoritmo usado na dinâmica molecular.



Fonte: Extraído de (SOUSA, 2015).

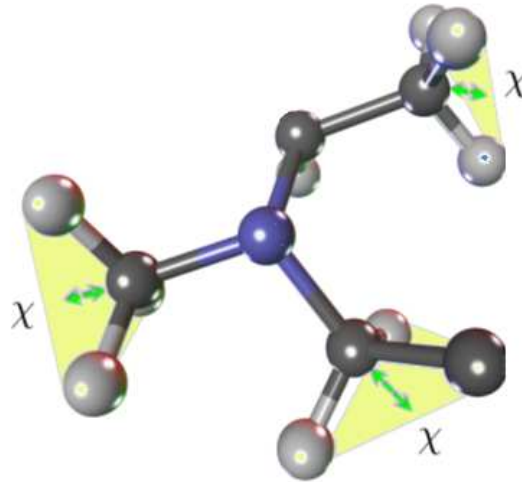
onde χ é o ângulo formado pelos três átomos ligados ao átomo central e H_χ é o termo constante de mola que reconstrói o ângulo de equilíbrio entre os dois planos.

2.2.2 Interação de Van der Waals

Em sistemas de átomos não-ligados covalentemente (Figura 6) as interações podem ser consideradas como potenciais efetivos formados por termos de curto e longo alcance e que incluem a repulsão das nuvens eletrônicas, a interação atrativa de *Van der Waals* e no caso onde não existe ligação química, o termo eletrostático de *Coulomb* (FRAZÃO *et al.*, 2012).

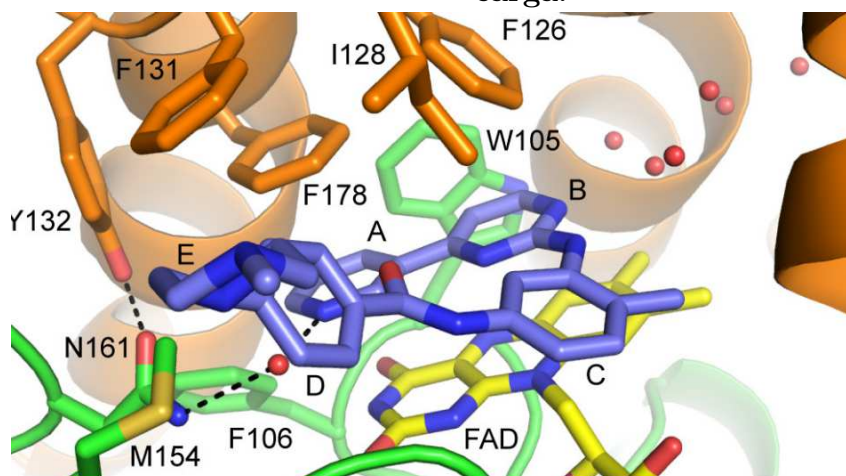
O potencial de Van der Waals é encontrado ao considerarmos que existe uma interação entre dois átomos separados por uma distância muito maior do que seus raios atômicos. Assim, $R = |q_i - q_j|$ (MATOS, 2009; Harald Ibach, 2009; ASHCROFT; MERMIN,

Figura 5 – Representação da interação da Tensão Fora-de-Plano



Fonte: Adaptado de (FRAZÃO, 2012).

Figura 6 – Representação da interação de Van Der Waals entre uma proteína e um pequeno ligante (molécula) onde não existe densidade de carga.



Fonte: Adaptado de (FRAZÃO, 2012).

2011; GRIMME, 2004). Esse potencial é atrativo e inversamente proporcional a distância entre os dois átomos (Kittel, 2007). Entretanto, ao aproximarmos esses átomos existe outro termo repulsivo de curto alcance. Com isso, há uma necessidade de correção, surge assim na equação do gás ideal ($PV = nRT$) e também a passamos a considerar o volume excluído no estudo desses gases. Microscopicamente esse termo está ligado à combinação de forças interatômicas com o princípio de exclusão de Pauli (PAULI, 1946). Essa repulsão interatômica varia com o inverso da décima segunda potência da distância que separa os

núcleos. Podemos então combinar os termos atrativo e repulsivo para formamos o que chamamos de potencial de *Lennard-Jones* (BOTT, 2014; Harald Ibach, 2009; POPLE, 1999; KITCHIN, 2012):

$$V_{LJ} = 4\epsilon_{LJ} \left[\left(\frac{\sigma}{|q_i - q_j|} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{|q_i - q_j|} \right)^6 \right], \quad (2.7)$$

onde ϵ_{LJ} é a profundidade do poço entre a barreira atrativa e a repulsiva e σ é o diâmetro de *Lennard-Jones*. Vale salientar que ambos são parâmetros ajustados experimentalmente e por cálculos teóricos.

2.2.3 Interação Coulombiana

Quando temos uma ligação do tipo covalente entre dois átomos distintos, os elétrons responsáveis pela ligação podem se deslocar livremente sobre um dos átomos. Isso acaba provocando um deslocamento no fluxo de elétrons que causa uma diferença de eletronegatividade (FRAZÃO, 2012). Na Química Quântica em ligações diatômicas, como por exemplo, o O_2 , N_2 , H_2 , a distribuição da função de onda associada a esses elétrons apresenta a mesma probabilidade de encontrarmos os elétrons em quaisquer dos átomos envolvidos (CRAMER, 2005), podemos ver na representação feita na Figura 7. Devido a essa característica, podemos considerar, na maioria das vezes, que as ligações covalentes são consideradas dipolos elétricos, cuja magnitude depende da diferença de eletronegatividade dos átomos que a compõem (KOHN; SHAM, 1965; FRAZÃO, 2012).

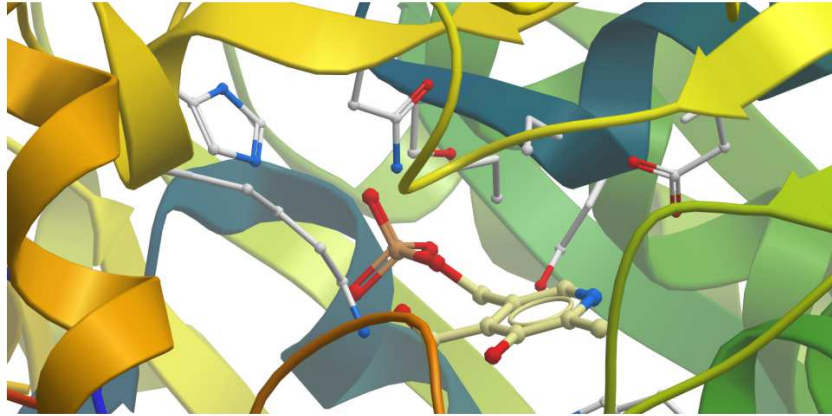
Determinamos também as cargas atômicas parciais através dos cálculos Ab-initio da densidade de carga no estado fundamental. Nos campos de força moleculares, as cargas parciais são colocadas no ponto central dos átomos, ajustados de acordo com o termo de Van der Waals. A energia potencial eletrostática é dada pela *Lei de Coulomb*:

$$V(r) = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon} \frac{Q_i Q_j}{r_{ij}}, \quad (2.8)$$

onde Q_i e Q_j são as cargas residuais dos átomos i e j , separados por uma distância r_{ij} , ϵ_0 é a permissividade elétrica no vácuo e ϵ é a constante dielétrica usada para introduzir a polarização do meio.

Com isso, concluímos que a interação eletrostática varia com o inverso do quadrado da distância de separação entre os átomos. Portanto, dizemos que esse é um termo de longo alcance. Entretanto, para iniciar a simulação da dinâmica do sistema é

Figura 7 – Representação da Interação Coulombiana entre uma proteína e um pequeno ligante. Neste caso existe um densidade de carga das moléculas.



Fonte: Adaptado de (FRAZÃO, 2012).

preciso determinar um raio de corte, ou seja, determinar a região onde as interações entre os átomos podem ser desprezadas.

2.3 A EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER

Apresentada no ano de 1926, por Erwin Schrödinger,² (ASHCROFT; MERMIN, 2011) essa equação diz que se a função de onda total $\Psi(\vec{r}, t)$ for conhecida podemos ter acesso a toda informação de um determinado estado do sistema sujeito a um certo potencial externo $V(\vec{r})$. Para isso basta resolver a ES para descobrir todas as propriedades do sistema (HOHENBERG; KOHN, 1964; RAJAGOPAL; CALLAWAY, 1973; POPLE, 1999). Consideremos o caso em que temos um sistema molecular composto por N elétrons e M núcleos, com coordenadas i e A , dadas por \vec{r}_i e \vec{R}_j , respectivamente, e os valores de SPIN de cada elétron dado por s_i , com isso temos:

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2\Psi(\vec{r}, t) + V(\vec{r})\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar\frac{\partial\Psi(\vec{r}, t)}{\partial t}. \quad (2.9)$$

Podemos ainda escrever a equação 2.9 da seguinte forma:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V(\vec{r})\right]\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar\frac{\partial\Psi(\vec{r}, t)}{\partial t}. \quad (2.10)$$

² Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger (1887 - 1961) foi um físico teórico austríaco, que ficou conhecido por suas contribuições à mecânica quântica, especialmente a Equação de Schrödinger (ES), pela qual recebeu o Nobel de Física em 1933 (MOORE, 1994).

Como podemos reescrever o Hamiltoniano \hat{H} , temos:

$$\hat{H} = \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(\vec{r}) \right]. \quad (2.11)$$

Assim a ES pode ser escrita como:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(\vec{r}, t)}{\partial t}. \quad (2.12)$$

Quando tratarmos de potenciais que independem do tempo podemos dividir as soluções desta equação em um produto da parte espacial e da parte temporal:

$$\Psi(\vec{r}, t) = \Psi(\vec{r}) \exp\left(-\frac{iEt}{\hbar}\right). \quad (2.13)$$

Por fim, podemos escrever a ES independente do tempo:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}), \quad (2.14)$$

onde E é a energia total do sistema.

A equação 2.14 pode ser resolvida de acordo o seu Hamiltoniano \hat{H} (ASH-CROFT; MERMIN, 2011; Kittel, 2007; KOHN, 1999).

2.4 O PROBLEMA DE MULTICORPOS

Para sistemas compostos por muitas partículas, por exemplo, as moléculas, a simplicidade da equação 2.14 desaparece quando escrevemos o hamiltoniano para um sistema constituído por N elétrons e M núcleos (FRAZÃO, 2012):

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|}. \quad (2.15)$$

O potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$ de um sistema de partículas interagentes é determinado univocamente pela densidade do estado fundamental $\rho_0(\vec{r})$ do sistema, a menos de uma constante, onde:

- $-\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2$ é o operador energia cinética dos elétrons,

- $-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2$ é o operador energia cinética dos núcleos,
- $\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|}$ é o operador que representa a interação coulombiana repulsiva entre os núcleos,
- $\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|}$ é o operador que representa a interação entre os núcleos,
- $-\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|}$ é o operador que representa a interação coulombiana atrativa entre elétrons e núcleo.

Alguns valores, por questão de conveniência, adotamo-os como unitários: ($4\pi\epsilon_0 = \hbar = m_e = e = 1$). Pela complexidade do hamiltoniano fica evidente que a solução analítica para ES é praticamente inatingível.

2.4.1 Aproximação de Born-Oppenheimer

Como a massa do núcleo é consideravelmente maior que a massa do elétron, podemos considerar que o movimento nuclear é praticamente nulo em relação ao movimento eletrônico, sendo assim toda energia cinética do átomo será atribuída aos elétrons (COTTENIER, 2013; SOUSA, 2015; SANTOS, 2016; KOCH; HOLTHAUSEN, 2001; KOHN, 1999). Com isso:

$$-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 = 0. \quad (2.16)$$

Além disso, como estamos considerando os núcleos praticamente imóveis, a interação entre núcleos permanecerá fixa, com isso, o potencial entre eles dependerá das suas coordenadas:

$$\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} = \text{constante} = v_{nn}. \quad (2.17)$$

Assim podemos escrever o Hamiltoniano da seguinte forma:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} + v_{nn} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|}. \quad (2.18)$$

Reescrevendo de forma mais compacta, obtemos:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ne}, \quad (2.19)$$

onde:

- $\hat{T}_e = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2$;
- $\hat{V}_{ee} = - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|}$;
- $\hat{V}_{nn} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|}$ é o potencial de interação entre os núcleos;
- $\hat{V}_{ne} = \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i)$ com $v(\vec{r}_i) = - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|r_i - R_A|}$.

Esse tratamento nos possibilita resolver a equação 2.14 em função apenas das coordenadas eletrônicas. Logo:

$$\hat{H}_e \Psi(\vec{r}_i) = E_e \Psi(\vec{r}_i). \quad (2.20)$$

Apesar de mais elegante, as soluções dessa equação são bastante complexas e exigem um grandioso esforço computacional. Veremos a seguir o escape para esse problema proposto em 1964 pelos cientistas Pierre Hohenberg e Walter Kohn (ASHCROFT; MERMIN, 2011; KOHN; SHAM, 1965; HOHENBERG; KOHN, 1964).

2.5 DENSIDADE ELETRÔNICA

Com o intuito de simplificar o problema de multi corpos, usamos a densidade eletrônica. Logo, em um sistema em certo estado, essa densidade $\rho(\vec{r})$ estabelece a probabilidade de encontrarmos um dos N elétrons em um elemento de volume $d\vec{r}$, com spin arbitrário, enquanto os demais $N - 1$ elétrons possuem posições e spins arbitrários no estado Ψ (FRAZÃO, 2012; VIEIRA, 2010). Essa densidade é definida através da função de onda total $\Psi(\vec{r})$, como a integral múltipla das coordenadas espaciais e de spin de todos os elétrons, exceto em \vec{r} (SOUSA, 2015; VIEIRA, 2010):

$$\rho(\vec{r}) = N \int \cdots \int |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \cdots, \vec{r}_N, s_1, s_2, \cdots, s_N)|^2 d\vec{r}_2 \cdots d\vec{r}_N ds_1 \cdots ds_N. \quad (2.21)$$

Como $\rho(\vec{r})$ é função positiva de quadrado integrável dependente das variáveis espaciais (x, y, z). Com isso, ao integrarmos sobre todo o volume, teremos como resultado

o número de elétrons N :

$$\rho(\vec{r} \rightarrow \infty) = 0, \quad \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N. \quad (2.22)$$

A densidade apresenta um máximo com um valor finito devido a força atrativa de natureza elétrica exercida pela carga positiva do núcleo. Nessas posições existe a descontinuidade devido ao surgimento de um pico, por consequência da singularidade na parte do Hamiltoniano $-\frac{Z_A}{|r_i - R_A|}$ quando $|r_i - R_A| \rightarrow 0$ (FRAZÃO, 2012). Diferentemente da função de onda, a densidade eletrônica é um observável que pode ser medida experimentalmente através de difração de elétrons (SOUSA, 2015; SANTOS, 2016).

2.6 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

Reportada inicialmente em duas publicações: Hohenberg³ e Kohn⁴ (1964) e Kohn e Sham(1965), DFT (*Density Functional Theory*) (KOHN; SHAM, 1965; KOHN, 1999; KOHN; SHAM, 1965) é um método usado para investigar a estrutura eletrônica de sistemas multieletrônicos como, átomos, moléculas e sólidos (ASHCROFT; MERMIN, 2011; KOHN; SHAM, 1965; FRAZÃO, 2012). O seu criador Walter Kohn e John Pople que a implementou computacionalmente foram laureados com prêmio Nobel de Química de 1998 (POPLE, 1999).

Essa teoria usa a densidade de carga e o potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$ de um sistema de partículas interagentes, determinado univocamente pela densidade do estado fundamental $\rho_0(\vec{r})$ do sistema, a menos de uma constante μ , para encontrar todas as propriedades de estado (KOHN, 1999), usando de um tipo de cálculo livre de parâmetros empíricos em seu Hamiltoniano e é conhecido como cálculo de primeiros princípios ou “*Ab Initio*” (FRAZÃO, 2012). Com isso, essa teoria pode ser usada para sistemas com muitos corpos, assim como, outras teorias que envolvem funções de onda de muitos elétrons, como por exemplo, Hartree-Fock (BOTT, 2014; KOCH; HOLTHAUSEN, 2001). Contudo, uma vantagem de utilizar da DFT é o equilíbrio entre velocidade, o custo computacional e os resultados satisfatórios, tornando-a mais atrativa em relação aos demais métodos.

³ Pierre C. Hohenberg (1934 - 2017) foi um físico teórico francês-americano, que trabalhava principalmente na mecânica estatística.

⁴ Walter Kohn (1923 - 2016) foi um físico e químico teórico norte-americano de origem austríaca. Ele foi laureado, junto a John Pople, com Prêmio Nobel de Química, em 1998, devido a suas contribuições para o entendimento das propriedades eletrônicas dos materiais.

2.6.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

A DFT tem sua base nos dois teoremas de Hohenberg-Kohn (1964)(KOHN; SHAM, 1965; HOHENBERG; KOHN, 1964; PAN; SAHNI, 2012), que demonstram que a energia do estado fundamental pode ser escrita como um funcional que depende unicamente da densidade eletrônica (FRAZÃO, 2012). Com isso, esse formalismo conduz a uma teoria exata para sistemas compostos de muitos elétrons. Podendo ser aplicada a sistemas multieletrônicos de núcleos fixos, sujeitos a um potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$, cujo Hamiltoniano é escrito como na equação 2.18 (ALTLAND; SIMONS, 2010; ASHCROFT; MERMIN, 2011; FRAZÃO, 2012; PAN; SAHNI, 2012).

2.6.1.1 Primeiro teorema de Hohenberg-Kohn

O potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$ de um sistema de partículas interagentes é determinado univocamente pela densidade do estado fundamental $\rho_0(\vec{r})$ do sistema, a menos de uma constante (HOHENBERG; KOHN, 1964). Vamos escrever a densidade eletrônica $\rho_0(\vec{r})$ e a energia E da seguinte maneira:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{\langle \Psi | \hat{\rho}(\vec{r}) | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = N \frac{\int d^3r_2 \dots d^3r_N \sum_{\sigma_1} |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)|^2}{\int d^3r_2 \dots d^3r_N |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)|^2}, \quad (2.23)$$

onde a função de onda Ψ é normalizada, logo $\langle \Psi | \Psi \rangle = 1$.

$$E = \frac{\langle \Psi | \hat{H}(\vec{r}) | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = \langle \hat{H} \rangle = \langle \hat{T} \rangle + \langle \hat{V}_{int} \rangle + \int d^3r V_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) + E_{II}, \quad (2.24)$$

onde \hat{T} é a energia cinética dos elétrons, \hat{V}_{int} é a repulsão interna elétron-elétron e E_{II} é a energia de interação núcleo-núcleo. A integral, na equação 2.24, corresponde ao valor esperado para o potencial de interação núcleo-elétron \hat{V}_{ne} .

Podemos provar supondo se o estado fundamental é não-degenerado que existem dois potenciais externos distintos $V_{ext}^{(1)}$ e $V_{ext}^{(2)}$, diferenciados por mais do que uma constante, que eles vão nos levar a mesma densidade $\rho(\vec{r})$ de estado fundamental. Como são potenciais distintos, vão gerar diferentes hamiltonianos, $\hat{H}^{(1)}$ e $\hat{H}^{(2)}$ que têm como funções de onda $\Psi^{(1)}$ e $\Psi^{(2)}$, respectivamente, onde as energia de cada um em seu estado fundamental são:

$$E^{(1)} = \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(1)} \rangle \quad e \quad E^{(2)} = \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(2)} \rangle. \quad (2.25)$$

Vamos considerar também que $\Psi^{(2)}$ não seja o estado fundamental de $\hat{H}^{(1)}$, logo:

$$E^{(1)} = \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(1)} \rangle < \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(2)} \rangle. \quad (2.26)$$

Com isso, essa inequação evidencia que o estado fundamental é não-degenerado (implicação posta por Hohenberg e Kohn). É impossível encontrar uma auto-energia menor que a do estado fundamental quando a autofunção não é $\hat{H}^{(1)}$. Reescrevendo a equação 2.26, temos:

$$\langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(2)} \rangle = \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(2)} \rangle + 0, \quad (2.27)$$

$$\langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(2)} \rangle = \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(2)} \rangle + \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(1)} - \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(2)} \rangle, \quad (2.28)$$

$$\langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(2)} \rangle = E^{(2)} + \int d^3r [V_{ext}^{(1)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(2)}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}). \quad (2.29)$$

Portanto,

$$E^{(1)} < E^{(2)} + \int d^3r [V_{ext}^{(1)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(2)}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}). \quad (2.30)$$

Se em vez de $E^{(1)}$, considerarmos $E^{(2)}$ reproduzindo os mesmos procedimentos vamos obter:

$$E^{(2)} = \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(2)} \rangle < \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(1)} \rangle. \quad (2.31)$$

Reescrevendo o últimos termo desta inequação, obtemos:

$$\langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(1)} \rangle = \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(1)} \rangle + \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(2)} - \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(1)} \rangle, \quad (2.32)$$

$$\langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(1)} \rangle = E^{(1)} + \int d^3r [V_{ext}^{(2)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(1)}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}). \quad (2.33)$$

Portanto,

$$E^{(2)} < E^{(1)} + \int d^3r [V_{ext}^{(2)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(1)}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}). \quad (2.34)$$

Comparando as equações 2.30 e 2.34, obtemos:

$$E^{(1)} + E^{(2)} < E^{(1)} + E^{(2)}. \quad (2.35)$$

Essa contradição prova o teorema, já que os potenciais externos não podem ser diferentes exceto por uma constante. Logo em um estado não-degenerado geram a mesma densidade de carga em seu estado fundamental. Com isso, a densidade eletrônica determina o potencial externo a menos de uma constante.

2.6.1.2 Segundo teorema de Hohenberg-Kohn

Um funcional universal para a energia $E[\rho]$ em termos da densidade $\rho(\vec{r})$ pode ser definido, valendo para qualquer potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$ particular, como a energia exata do estado fundamental, quanto o valor mínimo global desse funcional e também a densidade $\rho(\vec{r})$ que minimiza o funcional é a densidade exata do estado fundamental (HOHENBERG; KOHN, 1964).

Expandindo a ideia original de Hohenberg-Kohn em que a densidade era limitada apenas aos estados fundamentais do hamiltoniano $\rho_0(\vec{r})$ com o potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$. Agora é possível determinar um chamado “V-representável” para cada densidade. Salientando que isso já fica evidente no primeiro teorema, onde cada densidade $\rho^{(i)}(\vec{r})$ está associada a um potencial externo $V_{ext}^{(i)}$, a um hamiltoniano $\hat{H}^{(i)}$ e uma função de onda $\Psi^{(i)}$. Com isso podemos determinar através de funcionais e da energia total $E_{HK}[\rho]$ todas as propriedades que dependem unicamente da densidade $\rho(\vec{r})$ como energia cinética, energia potencial, entre outros.

$$E_{HK}[\rho] \equiv T[\rho] + v_{int}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II}, \quad (2.36)$$

ou ainda,

$$E_{HK}[\rho] \equiv F_{HK}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II}, \quad (2.37)$$

onde $F_{HK}[\rho]$ é chamado de funcional universal de Hohenberg-Kohn. E_{HK} é definido como:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho]. \quad (2.38)$$

Esse funcional universal nos fornece a menor energia do sistema:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{int} | \Psi \rangle. \quad (2.39)$$

Por não existir uma forma explícita para esse funcional que contenha os funcionais energia cinética $T[\rho]$ e interação elétron-elétron $V_{int}[\rho]$, mostra-se um grande desafio para DFT. Entretanto o termo clássico do potencial interno $V_{int}[\rho]$ (denotado por interação coulombiana $E_{Hartree}[\rho]$) já é bem conhecido:

$$V_{int}[\rho] = E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + E_{ncl}[\rho], \quad (2.40)$$

onde $E_{ncl}[\rho]$ é a interação não-clássica da interação elétron-elétron contendo todos os efeitos de correlação da auto-interação, da eletrônicas (*ou de Coubomb*) e de troca (*exchange*). Considerando um sistema com a densidade fundamental $\rho^{(1)}(\vec{r})$, o funcional de energia de Hohenberg-Kohn é igual ao valor esperado do hamiltoniano em um único estado fundamental:

$$E^{(1)} = E_{HK}[\rho^{(1)}] = \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(1)} \rangle = \langle \Psi^{(1)} | \hat{F}_{HK}^{(1)} | \Psi^{(1)} \rangle + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II}. \quad (2.41)$$

Para uma densidade diferente, $\rho^{(2)}(\vec{r})$, na qual está associado uma função de onda diferente $\Psi^{(2)}$, segue que a energia $E^{(2)}$ desse estado é maior que $E^{(1)}$:

$$E^{(1)} = \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(1)} \rangle < \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(2)} \rangle = E^{(2)}. \quad (2.42)$$

Segundo esse teorema qualquer estado apresentará energia maior que a do estado fundamental, exceto quando trata-se de um estado degenerado em relação ao estado fundamental (FRAZÃO *et al.*, 2012). Contudo esses teoremas não mostram como encontrar a energia do sistema. Veremos a seguir o procedimento que permite calcular as energias do sistema descrito por W. Khon e L.J. Sham.

2.6.2 O formalismo de Kohn-Sham

Apesar dos teoremas propostos por Hohenberg-Kohn serem fundamentais para a construção da DFT, ainda não sabiam como escrever analiticamente uma função para densidade eletrônica e para a energia. Para isso Kohn-Sham elaboraram uma aproximação chamada de Ansatz. Nesta o problema de muitos corpos interagentes é resolvido baseado na solução de um sistema de partículas independentes, no qual a densidade do estado fundamental do sistema de partículas interagentes é igual ao de partículas independentes (não-interagentes) (FRAZÃO, 2012; SANTOS, 2016, 2016; YU; LI; TRUHLAR, 2016; KOHN, 1999; ESCHRIG, 2004; CHAKRABORTY; KAR; CHATTARAJ, 2015). Esse Ansatz tem como objetivo substituir as interações de sistema de muitos corpos que obedecem ao hamiltoniano descrito na equação 2.15 por um sistema auxiliar mais simples de ser resolvido.

Como a energia pode ser escrita como um funcional da densidade eletrônica, temos:

$$E_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II}. \quad (2.43)$$

Substituindo a equação 2.40 em 2.43, temos:

$$E_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II}. \quad (2.44)$$

Como trata-se de um sistema auxiliar de partículas não-interagentes, podemos reescrever o hamiltoniano e a energia cinética, como:

$$\hat{H}_{aux} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V(\vec{r}). \quad (2.45)$$

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N |\nabla \psi_i|^2. \quad (2.46)$$

A densidade desse sistema auxiliar é dada pelo somatório do quadrado dos orbitais:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N |\nabla \psi_i|^2. \quad (2.47)$$

Como a interação clássica é dada por:

$$E_{Hartree} = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r'. \quad (2.48)$$

Com isso, obtemos a aproximação de Kohn-Sham:

$$E_{KS}[\rho] = T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II}, \quad (2.49)$$

onde $E_{xc}[\rho]$ é a energia de troca e correlação (do inglês, exchange-correlation). Se compararmos as equações 2.36 com a 2.49, com isso obtemos que:

$$E_{xc}[\rho] = E_{HK}[\rho] - (T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho]), \quad (2.50)$$

ou ainda,

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) - (V_{int}[\rho] + E_{Hartree}[\rho]). \quad (2.51)$$

Em um sistema de muitos elétrons a energia do estado fundamental pode ser obtida por meio do funcional da energia:

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}). \quad (2.52)$$

Até agora dos termos desta expressão só conhecemos $E_{Hartree}[\rho]$. Vamos então escrever o Hamiltoniano do sistema não-interagente considerando as contribuições de todas as partículas:

$$\hat{H}_s = \hat{H}_{aux} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_s(\vec{r}_i), \quad (2.53)$$

onde $v_s(\vec{r})$ é chamado potencial de Kohn-Sham. O hamiltoniano de cada elétron pode ser definido como:

$$\hat{h}_s = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\vec{r}). \quad (2.54)$$

Geralmente, mesmo possuindo a mesma densidade eletrônica os sistemas real e auxiliar, diferem as suas energia. Então Kohn e Sham propuseram separar o funcional $F_{HK}[\rho]$ da seguinte forma:

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (2.55)$$

Como $V_{int}[\rho] = E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho]$, temos:

$$E_{xc}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_s[\rho]) + E_{ncl}[\rho]. \quad (2.56)$$

Façamos $T_c[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho])$. Com isso, obtemos:

$$E_{xc}[\rho] \equiv T_c[\rho] + E_{ncl}[\rho], \quad (2.57)$$

onde $T_c[\rho]$ é a energia cinética que não está incluída em $T_s[\rho]$, ou seja, é a parte residual da energia cinética real que é adicionada a parte eletrostática não clássica para formar o termo de troca-correlação. Em outras palavras, o funcional de troca-correlação está intimamente relacionado com os potenciais que têm sua forma explícita desconhecida. Para que esse sistema de partículas não interagentes, chamado anteriormente de sistema auxiliar, torne-se equivalente ao sistema real, é necessário introduzir um potencial efetivo $v_s(\vec{r})$, que obteremos a seguir (KOHN, 1999).

2.6.3 As Equações de Kohn-Sham

A equação de Kohn-Sham é uma aplicação da ES para um sistema imaginário composto por partículas não-interagentes (FRAZÃO *et al.*, 2012; SOUSA, 2015; SANTOS, 2016; ESCHRIG, 2004; CHAKRABORTY; KAR; CHATTARAJ, 2015), em que sua

densidade eletrônica seja a mesma de um sistema real composto de partículas interagentes. Entretanto, para isso acontecer é necessário inserirmos um potencial externo $v_s(\vec{r})$ (KOHN; SHAM, 1965; YU; LI; TRUHLAR, 2016). Como a densidade eletrônica resultante deve ser igual a densidade eletrônica do estado fundamental, temos:

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \sum_s |\psi_i(\vec{r}, s)|^2 = \rho_0(\vec{r}), \quad (2.58)$$

onde os ψ_i^j são os orbitais de Kohn-Sham, estes que podem ser encontrados através da equação de autovalores:

$$\hat{h}_s \psi_i = \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\vec{r}) \right] \psi_i = \epsilon_i \psi_i. \quad (2.59)$$

Até aqui os cálculos foram exatos, entretanto Kohn e Sham chegaram a conclusão que não poderiam determinar exatamente a energia cinética através de um funcional explícito, então o trataram de forma aproximada utilizando da maior parte da energia cinética real. Assim a energia cinética exata do sistema não-interagente pode ser escrita como:

$$T_s[\rho] = \langle \Psi_s | \sum_{i=1}^N \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) | \Psi_s \rangle, \quad (2.60)$$

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \psi_s | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \psi_s \rangle. \quad (2.61)$$

Logo podemos reescrever a energia do sistema interagente da seguinte forma:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + V_{ext}[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (2.62)$$

Vamos agora substituir as equações 2.48 e 2.61 na equação 2.62. Além disso, vamos explicitar alguns termos, daí:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d^3r + E_{xc}[\rho], \quad (2.63)$$

$$\begin{aligned} &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_s | \nabla_i^2 | \psi_s \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d^3r + \\ &+ E_{xc}[\rho]. \end{aligned} \quad (2.64)$$

Podemos substituir a equação 2.47 em 2.64, assim obtemos:

$$\begin{aligned} E[\rho] &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_s | \nabla_i^2 | \psi_s \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \int \int |\psi_i(\vec{r})|^2 \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} |\psi_j(\vec{r}')|^2 d^3r d^3r' + \\ &+ \int |\psi_i(\vec{r})|^2 v(\vec{r}) d^3r + E_{xc}[\rho]. \end{aligned} \quad (2.65)$$

Em sistemas poliatômicos, como é nosso caso, o potencial externo é conhecido e equivale a atração núcleo-elétron:

$$v(\vec{r}) = - \sum_A^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|}. \quad (2.66)$$

Vamos minimizar a energia dada pela equação 2.65 usando o método variacional, assim como diz o segundo teorema de Hohenberg-Kohn. Para isso necessitamos utilizar a ferramenta matemática dos multiplicadores de Lagrange, e depois, podemos obter os extremos da Lagrangeana $\mathcal{L}[\psi_i(\vec{r})]$, sujeita as seguintes condições:

- $\delta E[\rho]$ é nulo quando $\rho(\vec{r})$ sofre pequenas variações;
- $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$.

Logo,

$$\mathcal{L}[\psi_i(\vec{r})] = E[\rho] - \sum_i^N \sum_j^N \epsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (2.67)$$

onde ϵ_{ij} são os multiplicadores de Lagrange. Para encontrar o mínimo da energia é preciso que:

$$\frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \rho} = 0. \quad (2.68)$$

Substituindo a equação 2.65 em 2.67, e derivando em relação a $\rho(\vec{r})$, obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \rho} &= \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} - \frac{\delta}{\delta \rho} \left[\sum_i^N \sum_j^N \epsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r} \right], \\ &= -\frac{1}{2} \frac{\delta}{\delta \rho} \left(\langle \psi_s | \left(\sum_i^N \nabla_i^2 \right) | \psi_s \rangle \right) + \frac{1}{2} \frac{\delta}{\delta \rho} \left(\int \int \sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} |\psi_i(\vec{r}')|^2 d^3 r d^3 r' \right) + \\ &+ \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} + \frac{\delta}{\delta \rho} \left(\int |\psi_i(\vec{r})|^2 v(\vec{r}) d^3 r \right) - \frac{\delta}{\delta \rho} \left[\sum_i^N \sum_j^N \epsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r} \right]. \end{aligned} \quad (2.69)$$

Ainda podemos reescrever usando a equação 2.47, logo:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \left[v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3 r' + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} \right] \right) \psi_i = \epsilon_i \psi_i, \quad (2.70)$$

ou ainda,

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(\vec{r}) \right) \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad , i = 1, 2, \dots, N. \quad (2.71)$$

As equações 2.70 e 2.71 recebem o nome de Equações de Kohn-Sham. E mostram que existe N equações que devem ser resolvidas de forma auto-consistente, como

mostrado na Figura 8. Se compararmos a equação 2.71 com 2.59 encontramos expressões idênticas se o potencial efetivo $v_{ef}(\vec{r})$ for igual ao potencial de Kohn-Sham $v_s(\vec{r})$.

$$v_s(\vec{r}) \equiv v_{ef}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + v_{xc}(\vec{r}), \quad (2.72)$$

onde $v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho}$ é chamado de potencial de troca-correlação. Definido como a taxa de variação do funcional da energia de troca-correlação em relação a densidade eletrônica. Podemos dizer que ao assumirmos que conhecemos o funcional de troca-correlação imediatamente sabemos qual é a densidade eletrônica do sistema e conseqüentemente as soluções da ES (KOHNSHAM, 1965; YU; LI; TRUHLAR, 2016). Quando tratamos de simulação computacional usando DFT os maiores custos aparecem quando queremos minimizar a energia. Entretanto, ao usarmos as equações de Kohn-Sham com o devido potencial de troca-correlação $v_{xc}[\rho(\vec{r})]$ obtemos um resultado satisfatório com um baixo custo computacional. Para isso, existem algumas aproximações para encontrarmos esse potencial. Neste trabalho usamos três: Aproximação da Densidade Local (LDA) (do inglês, *Local Density Approximation*), Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA) (do inglês, *Generalized Gradient Approximation*) e o B3LYP.

2.6.4 Funcional de Troca-correlação

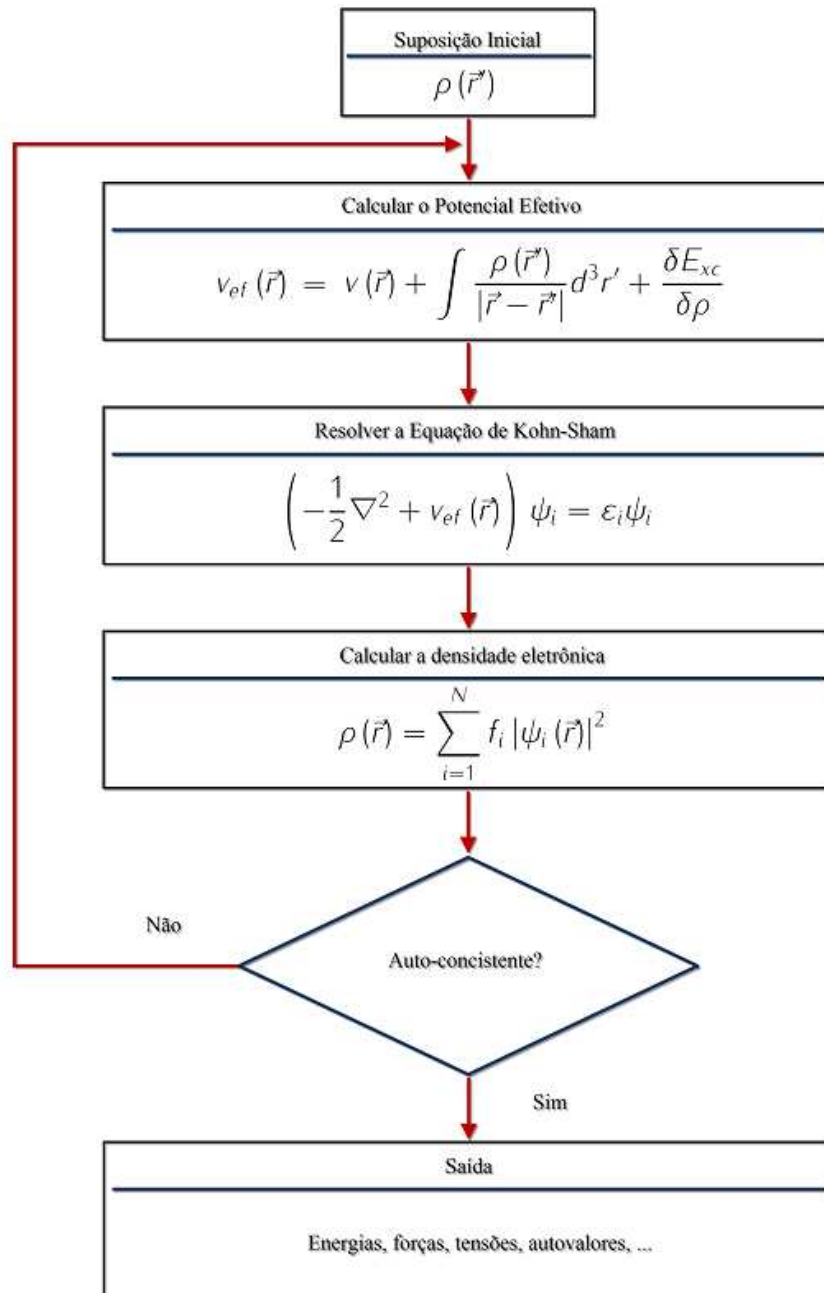
Dentro do seu formalismo a DFT é exata, entretanto, como já vimos o principal empecilho do formalismo de Kohn-Sham é determinarmos um funcional que determine os termos de troca-correlação $E_{xc}[\rho]$ (FRAZÃO, 2012).

2.6.4.1 Aproximação da Densidade Local - LDA

A Aproximação da Densidade Local (do inglês, *Local Density Approximation* - LDA) considera um gás de elétrons de densidade uniforme $\rho(\vec{r})$ e constante em todo espaço (PERDEW; WANG, 1992; RAJAGOPAL; CALLAWAY, 1973; MCCULLOUGH; APRÀ; NICHOLS, 1997; PERDEW; ZUNGER, 1981; COLE; PERDEW, 1982; WIGNER, 1934). É a forma mais simples de determinar o funcional de troca-correlação $E_{xc}[\rho]$. Essa aproximação é válida apenas quando a densidade pode ser tratada como uma constante. Nestes casos, a energia $E_{xc}[\rho]$ depende apenas da densidade local, assim podemos escrever o funcional de troca-correlação da seguinte maneira:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{hom}[\rho(\vec{r})] d^3r, \quad (2.73)$$

Figura 8 – Esquema de ciclo de auto-consistência da resolução das Equações de Kohn-Sham.



Fonte: Adaptado de (FRAZÃO, 2012).

onde $\epsilon_{xc}^{hom}[\rho(\vec{r})]$ é a energia de troca-correlação por elétron de um gás de elétrons homogêneo com densidade $\rho(\vec{r})$.

Como:

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho},$$

então podemos escrever o potencial de troca-correlação como:

$$V_{xc}^{LDA}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} = \frac{\delta}{\delta \rho} \left[\int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{hom}[\rho(\vec{r})] d^3 r \right], \quad (2.74)$$

derivando,

$$\begin{aligned} V_{xc}^{LDA} &= \epsilon_{xc}^{LDA} \frac{\delta \rho(\vec{r})}{\delta \rho(\vec{r})} + \rho(\vec{r}) \frac{\delta \epsilon_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})}, \\ &= \epsilon_{xc}^{LDA} + \rho(\vec{r}) \frac{\delta \epsilon_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})}. \end{aligned} \quad (2.75)$$

Ainda podemos reescrever a energia de troca-correlação ϵ_{xc}^{LDA} a partir das contribuições da troca ϵ_x^{LDA} e a energia de correlação ϵ_c^{LDA} da seguinte forma:

$$\epsilon_{xc}^{LDA}(\rho) = \epsilon_x^{LDA}(\rho) + \epsilon_c^{LDA}(\rho). \quad (2.76)$$

A energia de troca pode ser obtida usando o operador de Hartree:

$$\epsilon_x^{LDA}(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(\vec{r})}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}}. \quad (2.77)$$

Infelizmente o termo de correlação não é conhecido, até mesmo para um gás de elétrons homogêneo. No entanto, podemos fazer uso de simulações com os métodos de Monte Carlo Quântico, Cerpeley e Alder (ASHCROFT; MERMIN, 2011; PERDEW; WANG, 1992; Harald Ibach, 2009). Assim encontramos os seguintes resultados (em unidades Hartree).

$$\epsilon_c^{LDA}(\rho) = \begin{cases} -1432/(1 + 1.9529r_s^{\frac{1}{2}} + 0.3334r_s), & r_s \geq 1 \\ -0.0480 + 0.0311 \ln r_s - 0.0116r_s + 0.0020r_s \ln r_s, & r_s < 1 \end{cases} \quad (2.78)$$

onde r_s é o raio de Wigner-Seitz que é introduzido através de parametrização, do qual podemos entendê-lo como a distância média entre os elétrons do sistema não-interagente.

2.6.4.2 Aproximação do Gradiente Generalizado - GGA

A Aproximação do Gradiente Generalizado (do inglês, *Generalized Gradient Approximation* - GGA) pode ser vista como uma melhoria da LDA, no qual não consideramos mais um gás de elétrons uniforme com uma densidade constante e sim consideramos o gradiente da densidade eletrônica (PERDEW; BURKE, 1996; RAJAGOPAL; CALLAWAY, 1973; MCCULLOUGH; APRÀ; NICHOLS, 1997; KOHN; SHAM, 1965). Com isso a energia de troca-correlação $E_{xc}[\rho]$ pode ser escrita como:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f_{xc}(\rho^\alpha(\vec{r}), \rho^\beta(\vec{r}), \nabla \rho^\alpha(\vec{r}), \nabla \rho^\beta(\vec{r})) d^3 r, \quad (2.79)$$

onde ρ^α e ρ^β são, respectivamente, as densidades dos *spins* α e β . Podemos fazer algo similar ao que fizemos para o LDA, escrevendo E_{xc}^{GGA} da seguinte forma:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA}. \quad (2.80)$$

As maneiras de escrever E_x^{GGA} e E_c^{GGA} requer um técnica matemática bastante refinada e complicada. Entretanto, por levar em consideração as condições de contorno, seus resultados são bem satisfatórios. Como já mencionado a GGA é um refinamento da LDA isso nos leva a acreditar que o resultado obtido na GGA difere o da LDA por algum termo. De fato, como pode ser visto a seguir:

$$E_x^{GGA} = E_x^{LDA} - \sum_{\sigma} \int f_{xc}(s_{\sigma}) \rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(\vec{r}) d^3r, \quad (2.81)$$

onde o argumento da função f_{xc} é o gradiente da densidade reduzida para o *spin* σ e é ele que garante a não homogeneidade local do sistema, sendo escrito como:

$$s_{\sigma} = \frac{|\nabla \rho_{\sigma}(\vec{r})|}{\rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(\vec{r})}. \quad (2.82)$$

2.6.4.2.1 Perdew-Burke-Ernezerhof (PBE)

Em 1996 os autores Perdew, Burke e Ernzerhof apresentaram uma forma mais simplificada para o funcional de troca-correlação na aproximação GGA, o qual usa constantes fundamentais como parâmetros da função característica do gradiente (PERDEW; BURKE, 1996). Nesse funcional, a função numérica semi-local é não-empírica, assim:

$$f_x(s) \equiv f_x^{PBE}(s) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{1 + \mu s^2 / \kappa}, \quad (2.83)$$

onde $\mu = 0.21951$ e $\kappa = 0.804$, com s dado pela equação 2.82.

A energia de correlação E_c^{PBE} pode ser representada da seguinte forma:

$$E_c^{PBE}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho \epsilon_c(r_s, \varsigma) + H^{PBE}(r_s, \varsigma, t) d^3r, \quad (2.84)$$

onde:

$$r_s = (3/4\pi\rho(\vec{r}))^{1/3}, \quad (2.85)$$

$$\varsigma = (\rho^\alpha - \rho^\beta)/\rho, \quad (2.86)$$

$$t = |\nabla\rho(\vec{r})|/2k_s\phi\rho, \quad (2.87)$$

$$k_s = (4k_F/\pi)^{1/2}, \quad (2.88)$$

$$\phi = \frac{1}{2} [(1 + \varsigma)^{2/3} + (1 - \varsigma)^{2/3}], \quad (2.89)$$

$$H^{PBE} = \gamma\phi^3 \ln \left[1 + \frac{\beta}{\gamma} t^2 \left(\frac{1 + At^2}{1 + At^2 + A^2 t^4} \right) \right], \quad (2.90)$$

$$A = \frac{\beta}{\gamma} [\exp(-\epsilon_c^{hom}/\gamma\phi^3) - 1]^{-1}, \quad (2.91)$$

onde $\gamma = 0.031091$, $\beta = 0.066725$ e os gradientes s e t medem a taxa de variação de $\rho(\vec{r})$ na escala de comprimento de onda de Fermi local $2\pi/k_F$ e do comprimento da blindagem de Thomas-Fermi local $1/k_s$. O termo H^{PBE} é referente a uma correção do gradiente na função troca-correlação LSDA (PERDEW, 1988).

2.6.4.2.2 Lee-Young-Parr (LYP)

Esse funcional proposto por Lee, Young e Parr foi lançado a primeira vez em 1988 (LEE; YANG; PARR, 1988) e a segunda em 1993 (LEE; SOSA, 1994) e tem a seguinte forma:

$$\epsilon_c^{LYP} = -a \frac{\gamma}{(1 + d\rho^{-\frac{1}{3}})} - ab \frac{\gamma \exp^{-c\rho^{\frac{4}{3}}}}{9 (1 + d\rho^{-\frac{1}{3}}) \rho^{\frac{8}{3}}} \left(18F \left[2^{\frac{2}{3}} C_F \left(\rho_\alpha^{\frac{8}{3}} \rho_\beta^{\frac{8}{3}} \right) - 18\rho t_w \right] \right), \quad (2.92)$$

onde:

$$F = \rho_\alpha (2_{tw}^\alpha + \nabla^2 \rho_\alpha) + \rho_\beta (2_{tw}^\beta + \nabla^2 \rho_\beta), \quad (2.93)$$

$$C_F = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}}, \quad (2.94)$$

$$t_w^\sigma = \frac{1}{8} \left(\frac{|\nabla \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma} - \nabla^2 \rho^\sigma \right). \quad (2.95)$$

Na equação 2.92, a , b e d são parâmetros de ajuste de curva aos dados experimentais, e o funcional t_w^σ é a densidade da energia cinética de Weizsacker (FRAZÃO, 2009).

2.6.4.2.3 Hibridização de Becke

A partir da energia de troca-correlação encontrada usando o método de Hartree-Fock, Becke elaborou essa hibridização, que é a junção de vários orbitais, incluindo a correção do gradiente (FRAZÃO, 2009; BECKE, 1993). Podemos escrever a energia de troca-correlação como:

$$E_{xc}^{B3} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + bE_x^{888} + E_c^{VWN} + cE_c^{GGA}. \quad (2.96)$$

2.6.4.3 Funcional Híbrido - B3LYP

O B3LYP é um funcional híbrido muito aceito e utilizado nos cálculos da DFT (FRAZÃO *et al.*, 2012). Este busca melhorar a energia de troca-correlação incorporando uma parcela da troca exata da teoria de Hartree-Fock, juntamente com as contribuições de troca-correlação de outros, principalmente locais, funcionais parametrizados cuidadosamente são obtidos ajustando-se a dados experimentais (BECKE, 1993; PERDEW; BURKE, 1996). Além do termo de troca exato de Hartree-Fock, o B3LYP emprega os funcionamentos locais de correlação $VWN(E_c^{VWN})$ e $LDA(E_c^{LDA})$, bem como a troca local $LDA(E_x^{LDA})$. Além disso, a correção de gradiente de Becke (ΔE_x^{B88}) para a troca exata e correlação LYP funcional (E_c^{LYP}) são usadas. Sua equação é escrita da seguinte forma:

$$E_{xc}^{B3LYP} = aE_x^{HF} + (1 - a)E_x^{LDA} + b\Delta E_x^{B88} + cE_c^{LYP} + (1 - c)E_c^{VWN}. \quad (2.97)$$

sendo que Becke sugeriu para pequenas moléculas que $a = 0,2$, $b = 0,72$ e $c = 0,81$. No momento vamos suprimir as equações de alguns funcionais por não ser o foco deste trabalho.

3 METODOLOGIA

Para elaboração dessa pesquisa feita neste trabalho usamos a molécula da Doxíciclina coletada no banco de dados *DrugBank* e as simulações computacionais foram realizadas por meio do Software *Materials Studio*.

3.1 DRUGBANK

Usamos o banco de dados *DrugBank* (disponível em, www.drugbank.ca/) para coletar a estrutura da molécula da Doxíciclina (na extensão **.mol**) com um rigoroso detalhamento como, por exemplo, massa molecular, energia, fórmula molecular, entre outros (WISHART, 2006).

Esse banco de dados possui em sua última versão (versão 5.0.11, lançada em 20/12/2017), 10.922 entradas de medicamentos, incluindo 2.357 medicamentos aprovados de moléculas pequenas, 926 medicamentos aprovados de biotecnologia (proteína / péptido), 108 nutracêuticos e mais de 5.070 medicamentos experimentais. Além disso, 4.859 proteínas não redundantes (isto é, fármaco alvo / enzima / transportador) estão ligadas a estas entradas de medicamento (DrugBank, 2018).

Cada entrada de DrugCard contém mais de 200 campos de dados com a metade da informação dedicada aos dados de físico-químicos e a outra metade dedicada aos dados de drogas ou proteínas (WISHART *et al.*, 2008). Vemos na Figura 9 a interface do site.

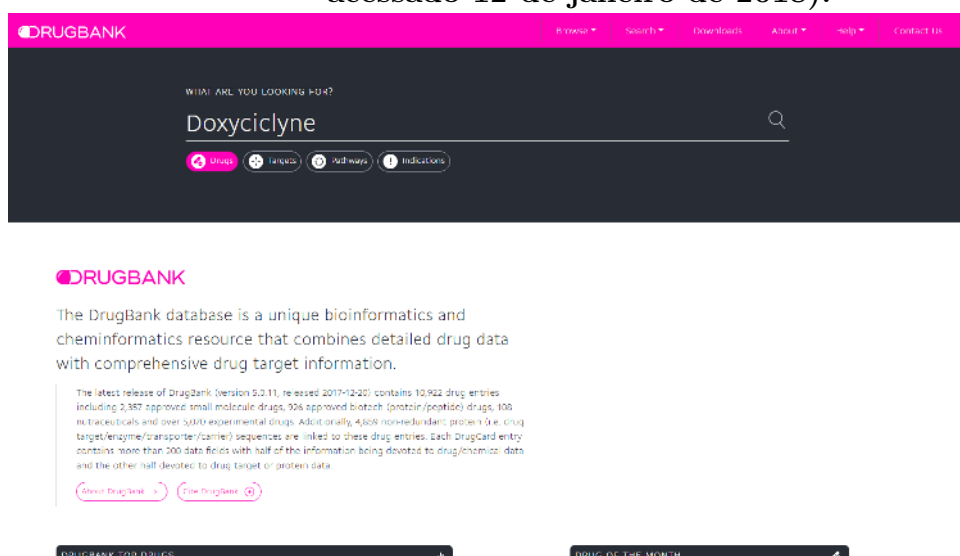
3.2 SOFTWARE

O Software *Materials Studio* agrega diversos módulos usados para calcular diversas propriedades da matéria, como: conformacionais, estruturais, eletrônicas, vibracionais e ópticas. Esse Software é comercializado pela *Accelrys*[®] que é uma empresa especializada em software para pesquisas para simulação molecular, bioinformática, química computacional e mecânica quântica.

Os módulos que compõem esse programa são os responsáveis por realizar os cálculos das propriedades dos mais variados materiais, como, por exemplo, polímeros, nanotubos, cerâmicas, metais, semicondutores e etc..

Nesta pesquisa utilizamos apenas os módulos *Conformers* (analisa o espaço conformacional de sistemas moleculares a fim de obter uma amostra razoável das confor-

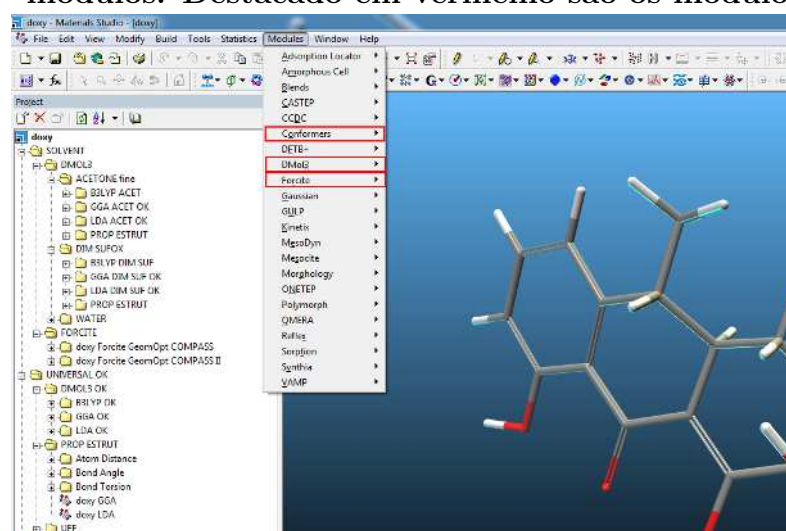
Figura 9 – Interface do site *DrugBank* (disponível em, www.drugbank.ca/, acessado 12 de janeiro de 2018).



Fonte: (DrugBank, 2018).

mações de baixa energia), *Forcite* (permite investigar sistemas cujo movimento do núcleo atômico pode ser representado por um campo de força clássico) e *Dmol3* (permite realizar cálculos usando o formalismo da Mecânica Quântica utilizando o método DFT em sistemas moleculares e periódicos). vemos na Figura 10 a interface do programa.

Figura 10 – Interface do programa *Materials Studio* com vista do menu de módulos. Destacado em vermelho são os módulos utilizados.



Fonte: Adaptado de (SOUSA, 2015).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

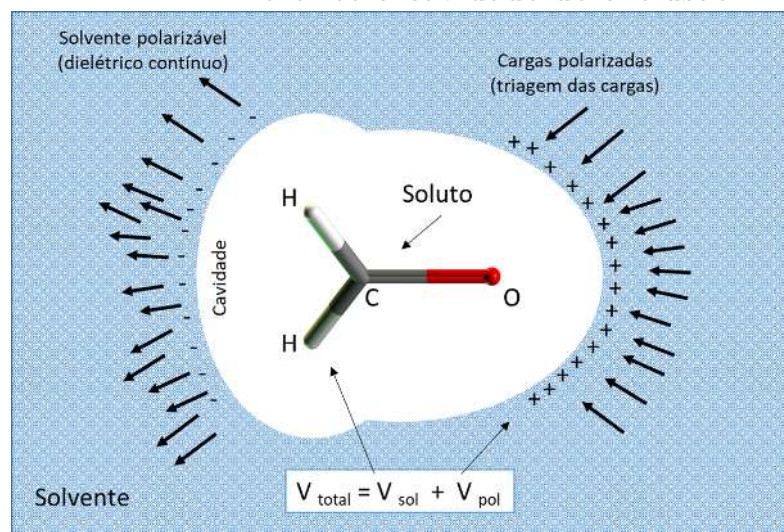
Aqui os resultados apresentados foram obtidos usando o programa **Materials Studio** para a molécula da Doxiciclina $C_{22}H_{24}N_2O_8$ em quatro meios com diferentes constantes dielétricas, são eles: o vácuo, a água, o sulfóxido de dimetilo e a acetona (Tabela 2), com isso podemos compreender o comportamento da Doxy em diferentes meios de solvatação. Para caracterizarmos a molécula da Doxiciclina precisamos calcular as seguintes propriedades: densidade eletrônica, orbitais moleculares, termodinâmicas, densidade de estado total e parcial, as propriedades ópticas e vibracionais. Para isso, fizemos uso das aproximações *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP* nos termos de energia de troca-correlação, no âmbito da DFT. Com isso, obtivemos uma caracterização físico-química e biológica das moléculas.

4.1 COSMO

Para simularmos um meio de solvatação utilizamos de uma função presente dentro do módulo *DMol³* do software **Materials Studio** que é o controle COSMO (do inglês, *COnductor-like Screening MOdel*) (KLAMT; SCHÜÜRMAN, 1993; DELLEY, 2006). Ele permite realizar a caracterização molecular considerando um modelo de solvatação contínua em que a molécula de soluto forma uma cavidade dentro do solvente, representado por um contínuo meio dielétrico de permitividade ϵ , representado na Figura 11. A energia livre de solvatação leva em consideração a energia de interação entre o solvente e o soluto, bem como a entropia associada à criação de uma cavidade no solvente e à ruptura da estrutura do solvente (TOMASI; PERSICO, 1994).

Como a distribuição de carga do soluto polariza o meio dielétrico a resposta do meio dielétrico pode ser descrita pela geração de cargas de triagem (ou polarização) na superfície da cavidade. A vantagem do COSMO é não precisar solucionar as condições de contorno bastante complicadas para um dielétrico, para obter padrões de triagem, mas calcula as taxas de triagem usando uma condição de limite muito mais simples para um condutor. Essas taxas são então dimensionadas por um fator, $f(\epsilon) = (\epsilon - 1)/(\epsilon + 1/2)$, para obter uma boa aproximação para as taxas de triagem em um meio dielétrico (DELLEY, 2006). Na Tabela 2 temos as constantes dielétricas dos meios usados.

Figura 11 – Representação do controle COSMO; em azul solvente e em branco a cavidade de exclusão.



Fonte: Própria.

Tabela 2 – Constantes dielétricas dos meios utilizados.

Meio	Constante dielétrica
Vácuo (exatamente)	1,00
Acetona	20,70
Sulfóxido de dimetilo	46,70
Água (CNTP)	78,54

Fonte: Própria.

4.2 PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DA DOXICICLINA

As propriedades eletrônicas calculada, como a densidade eletrônica, os orbitais moleculares, a densidade de estado total e parcial, ajudam a prever como a molécula da Doxy vai interagir com a sua vizinhança, evidenciando suas regiões onde provavelmente ocorre interações.

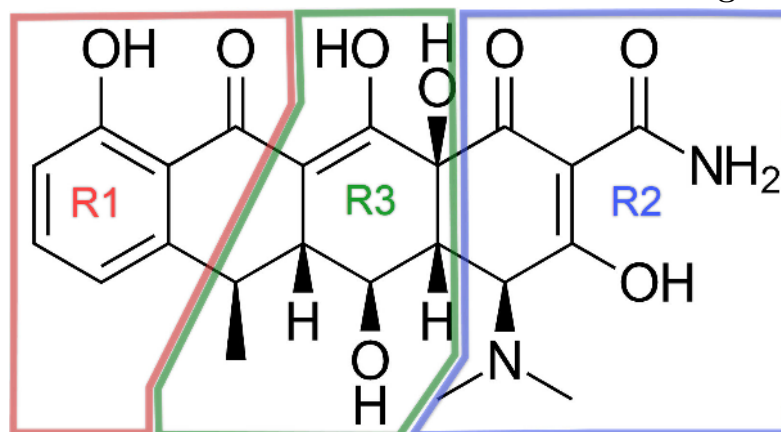
4.2.1 Densidade Eletrônica

Com o intuito de melhorar e complementar quantitativamente os mapas de densidade eletrônica, usamos da análise populacional, visto na Tabela 3, com as seguintes

análises: análise populacional de Hirshfeld (do inglês, *Hirshfeld population analysis* - H), análise populacional de Mulliken (do inglês, *Mulliken population analysis* - M) e o ajuste eletrostático de carga (do inglês, *Electrostatic Fitting of Electric Charges* - E).

Para facilitar nas análises dividimos aleatoriamente a molécula da Doxy em três regiões R1 vermelho, R2 verde e R3 azul, como podemos ver na Figura 12.

Figura 12 – Representação da molécula da Doxiciclina $C_{22}H_{24}N_2O_8$ na forma bidimensional dividida em três regiões.



Fonte: Própria.

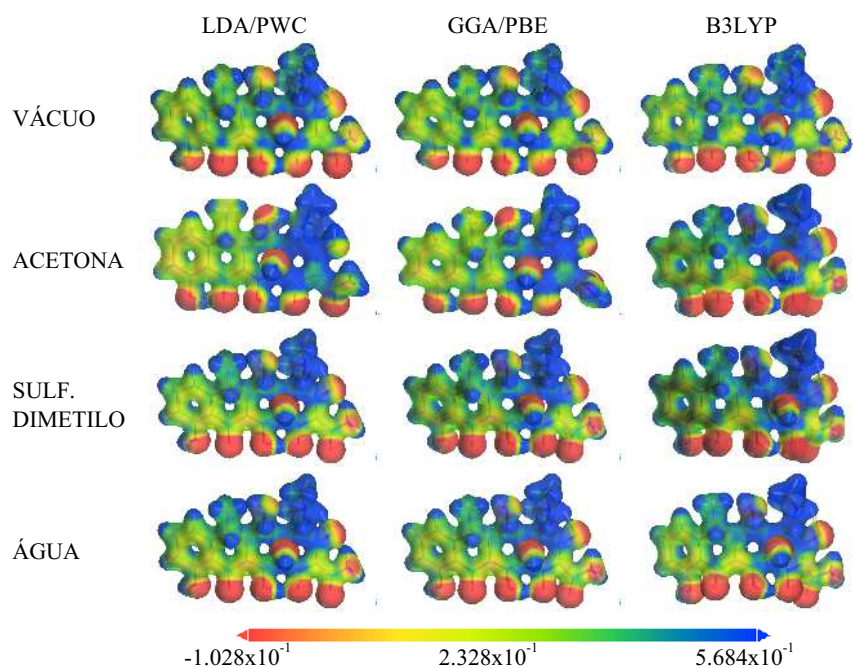
Ao analisarmos os valores da Tabela 3 vemos que as aproximações *LDA*, *GGA* e *B3LYP* não são equivalentes, pois ao olharmos, por exemplo, para o grupo R1 na análise “E”, para a acetona, encontramos valores negativos nas aproximações *LDA* e *GGA* e positivo para a aproximação *B3LYP*. Um comportamento análogo ocorre no grupo R2 na análise “H” para o vácuo. Encontramos valores negativos na aproximação *LDA* e positivos para as aproximações *GGA* e *B3LYP*. Além disso, vemos uma discrepância no grupo R3 na análise “H” para acetona, pois todo o grupo apresenta valores negativos exceto essa análise. Contudo já era previsto uma variação devido a natureza da análise. Embora haja discrepância, mas na média, as três análises são úteis para descrever a distribuição de carga na molécula, Podemos observar na Figura 13 a distribuição de carga plotada sobre uma superfície equipotencial onde: as partes em tom de azul são regiões mais próximas aos átomos de nitrogênio, as partes em tom de vermelho estão próximas aos átomos de oxigênio - possuem uma maior afinidade eletrônica, já as partes em tom de verde são regiões neutras onde há a presença dos radicais C-H carbonos ligados a hidrogênios.

Tabela 3 – Análises populacional de cargas: análise populacional de Hirshfeld (H), análise populacional de Mulliken (M) e o ajuste eletrostático de carga (E). Com a molécula da Doxy dividida em três grupos R1, R2 e R3. Calculadas nos meios: vácuo, acetona, sulf. de dimetilo e água usando as aproximações *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.

Grupo		R1			R2			R3		
Aprox.		LDA	GGA	B3LYP	LDA	GGA	B3LYP	LDA	GGA	B3LYP
Vácuo	M	0,025	0,013	0,081	0,194	0,257	0,203	-0,217	-0,271	-0,284
	H	0,081	0,064	0,079	-0,021	0,006	0,052	-0,055	-0,067	-0,128
	E	-0,029	-0,029	-0,008	0,562	0,560	0,643	-0,529	-0,533	-0,637
Acetona	M	0,139	0,132	0,207	0,015	0,127	0,105	-0,155	-0,258	-0,311
	H	-0,067	-0,017	-0,024	-0,132	-0,119	-0,049	0,219	0,148	0,077
	E	-0,158	-0,143	0,085	0,650	0,660	0,646	-0,494	-0,514	-0,728
Suf. Dim.	M	0,209	0,148	0,157	0,072	0,195	0,251	-0,280	-0,341	-0,409
	H	0,190	0,154	0,158	-0,113	-0,084	-0,004	-0,055	-0,060	-0,135
	E	-0,091	-0,076	-0,078	0,758	0,721	0,890	-0,666	-0,644	-0,812
Água	M	0,211	0,165	0,185	0,075	0,184	0,108	-0,286	-0,347	-0,295
	H	0,186	0,161	0,175	-0,107	-0,086	-0,107	-0,056	-0,067	-0,058
	E	-0,079	-0,076	-0,055	0,749	0,741	0,697	-0,669	-0,665	-0,641

Fonte: Própria.

Figura 13 – Representação da densidade eletrônica de carga da Doxiciclina plotada sobre uma superfície equipotencial em escala de (Å^{-3}).



Fonte: Própria.

4.2.2 Orbitais Moleculares

Os cálculos dos orbitais moleculares de fronteira, orbital mais alto ocupado - HOMO (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*) e do orbital mais baixo desocupado LUMO (do inglês, *Lowest Un-occupied Molecular Orbital*), são importantes para descrevermos os comportamentos químicos, eletrônicos moleculares, como, por exemplo: processos de transferência de carga e foto-excitação. A energia do orbital HOMO indica regiões que ele tem mais facilidade em doar elétrons, ou seja, ele tem um caráter elétron-doador, já a energia do orbital LUMO aponta a regiões com um caráter elétron-recebedor, logo mostra um tendência de ganhar elétrons mais facilmente.

Para os cálculos dos orbitais de fronteira usamos as três aproximações *LDA/PWC*, *GGA/PWC* e *B3LYP* cálculos dos orbitais (HOMO/LUMO) Figuras 14 , plotados na forma de mapa de cores e seus respectivos valores na Tabela 4.

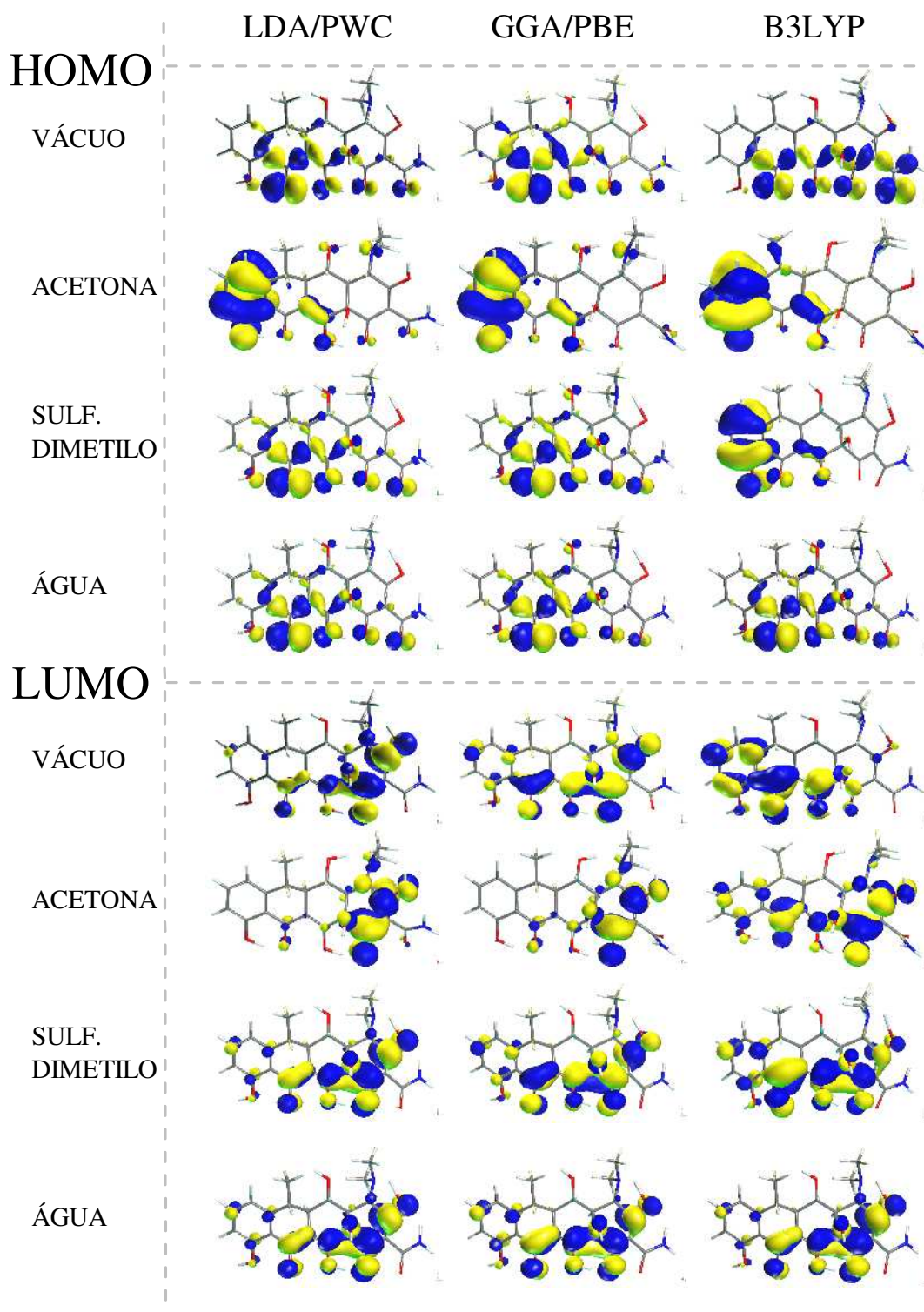
Tabela 4 – Valores obtidos para energia (em Hartree - Ha) dos orbitais HOMO e LUMO.

Orbital	Meios	LDA/PWC	GGA/PBE	B3LYP
HOMO	Vácuo	-0,171107	-0,169117	-0,221383
	Acetona	-0,205362	-0,200966	-0,237956
	Sulf. de Dimetilo	-0,188334	-0,186580	-0,236118
	Água	-0,188801	-0,185523	-0,189303
LUMO	Vácuo	-0,097479	-0,086410	-0,058499
	Acetona	-0,135433	-0,125493	-0,089415
	Sulf. de Dimetilo	-0,114372	-0,106365	-0,080194
	Água	-0,114873	-0,106089	-0,115145
$\Delta E_G = HOMO - LUMO$	Vácuo	-0,07363	-0,08271	-0,16288
	Acetona	-0,06993	-0,07548	-0,14855
	Sulf. de Dimetilo	-0,07396	-0,08021	-0,15593
	Água	-0,07393	-0,07943	-0,07416

Fonte: Própria.

A variação entre os orbitais $\Delta E_G = HOMO - LUMO$ nos dá o tamanho do *Gap* no qual podemos ver na Figura 15. Além disso, vemos que a distância entre os orbitais de fronteira nas aproximações *LDA/PWC* e *GGA/PBE* seguem o mesmo comportamento para todos os meios, já quando usamos a aproximação *B3LYP* temos uma maior distância

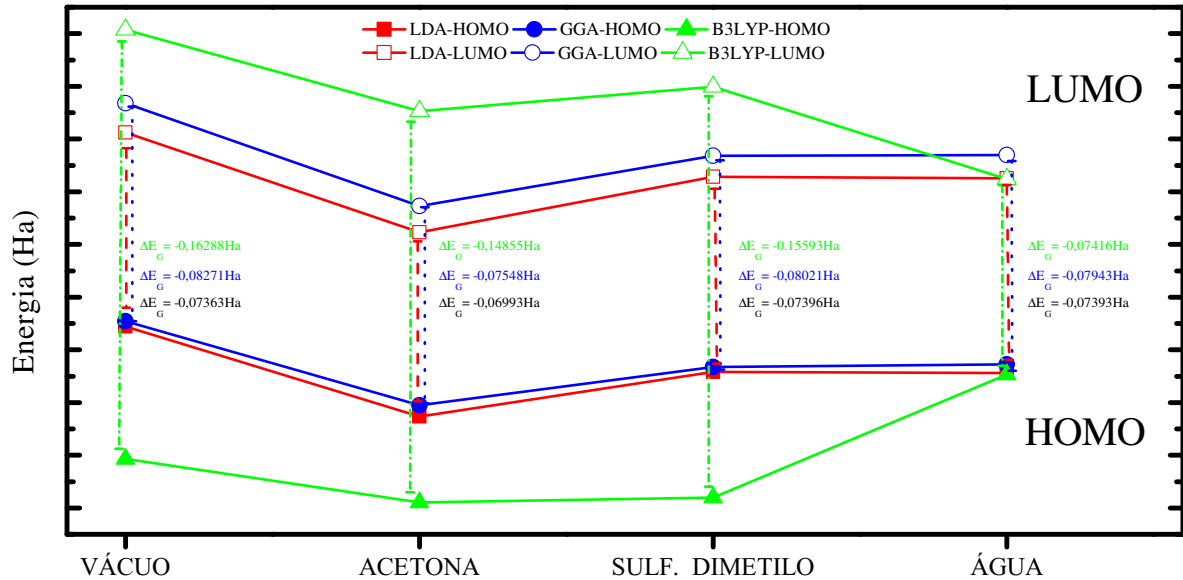
Figura 14 – Representação dos orbitais moleculares da molécula da Doxíciclina nos meios: vácuo, acetona, sulf. de dimetilo e água usando as aproximações *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



Fonte: Própria.

entre os orbitais de fronteira, exceto na água. Esse comportamento poderá ser visto nos gráficos das densidade de estado, plotados nas Figuras 16, 17, 18 e 17.

Figura 15 – Comportamento dos orbitais de fronteira de acordo com o meio e com a aproximação.



Como podemos ver na Figura 14 os orbitais moleculares se concentram em determinadas regiões e para facilitar a análise separamos a molécula da Doxy em três regiões como vemos na Figura 12, assim montamos a Tabela 5.

Tabela 5 – Regiões onde estão localizados os orbitais de fronteira HOMO e LUMO.

Meios	HOMO			LUMO		
	LDA/PWC	GGA/PBE	B3LYP	LDA/PWC	GGA/PBE	B3LYP
Vácuo	R1	R1	R2	R2	R2	R1
Acetona	R1	R1	R1	R2	R2	R2
Sulf. Dimetilo	R1	R1	R1	R2	R2	R3
Água	R1	R1	R1	R2	R2	R2

Fonte: Própria.

Dos resultados dispostos na Tabela 5 vemos que os orbitais HOMO estão localizados na região R1, exceto o orbital no vácuo calculado com a aproximação *B3LYP*

do qual está localizado na região R2. Já os orbitais *LUMO* estão dispostos na região R2, exceto os calculados na acetona e sulfóxido de dimetilo com a aproximação *B3LYP* que estão localizados nas regiões R2 e R3, respectivamente.

4.2.3 Densidade de Estado

A Densidade de Estados (do inglês *Density of States* - DOS) é uma extensão dos resultados obtidos para os orbitais moleculares, com ela é possível analisar as regiões de possíveis interações, ou seja, parte onde apresentam uma maior possibilidade de transição eletrônica. A Densidade de Estados Parcial (do inglês, *Density Partial of States*-pDOS) disponibiliza a contribuição de cada banda de energia em um dado orbital atômico.

Tabela 6 – Valores obtidos para o nível de Fermi

MEIO	LDA/PWC	GGA/PBE	B3LYP
Vácuo	-0,171112	-0,169117	-0,221346
Acetona	-0,205362	-0,200966	-0,231886
Sulf. Dimetilo	-0,188334	-0,186580	-0,236118
Água	-0,188800	-0,185523	-0,336231

Fonte: Própria.

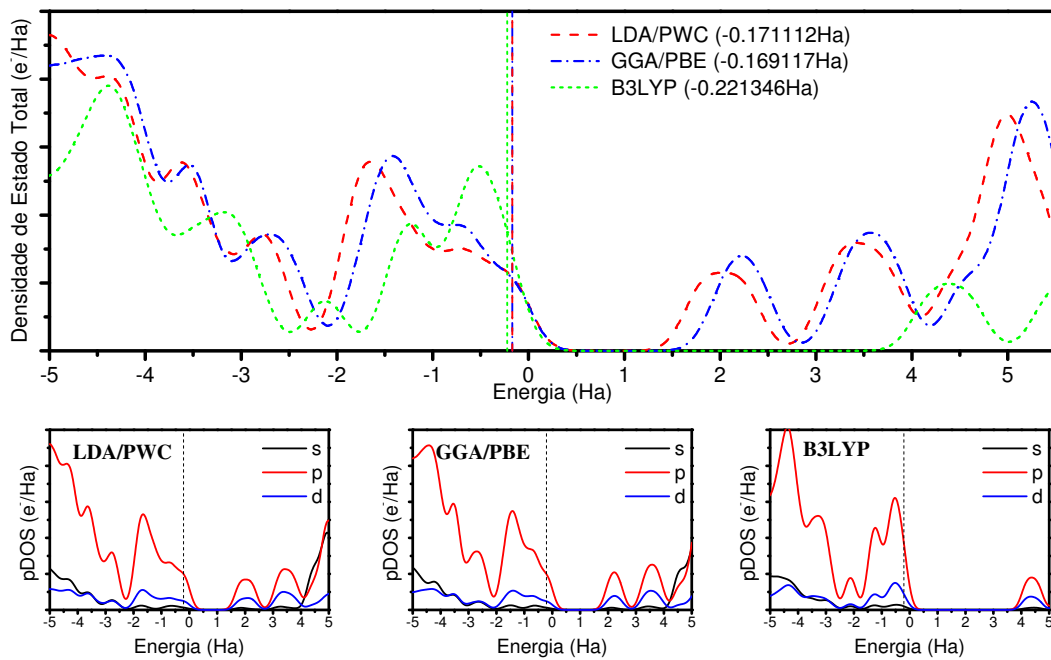
As Figuras 16, 17, 18 e 19 (parte superior do gráfico) mostra a Densidade de Estado Total - DOS da molécula da Doxiciclina na presença de vácuo, acetona, sulfóxido de dimetilo e água, respectivamente. Nota-se também os diferentes níveis de Fermi (energia do último nível ocupado que são úteis para prever as propriedades térmicas, elétricas, magnéticas e ópticas de metais, semimetais e semicondutores dopados), representado como a linha tracejada com seus valores mostrados na Tabela 6, variando de acordo com o funcional empregado (*LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*), esta nos mostra a disponibilidade de estados eletrônicos.

Nas Figuras 16, 17, 18 e 19 (parte inferior do gráfico) mostram os gráficos das Densidades de Estado Parciais - pDOS com a Doxiciclina envolta nos seus respectivos meios. Nelas podemos ver como os orbitais atômicos contribuem para os orbitais moleculares. Neste caso fica evidente que os orbitais *p* das moléculas são o que apresentam maior contribuição para a presença de estados no nível de Fermi. Além disso, nos meios acetona,

sulfóxido de dimetilo e água não existem contribuições do orbital *d*.

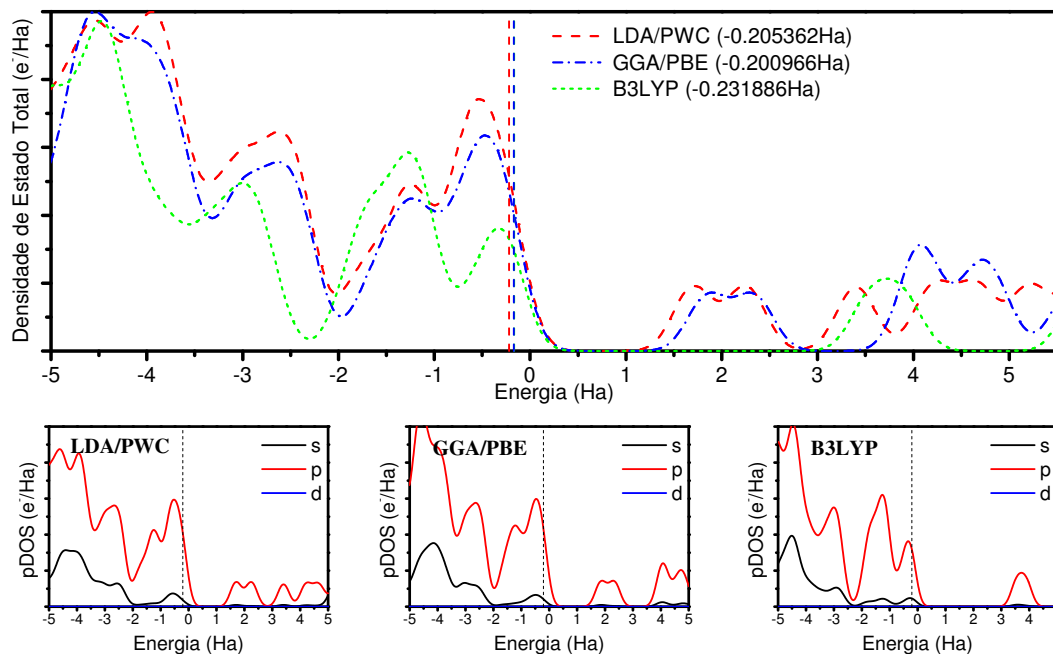
Vemos que em todos os meios a Doxy apresenta características semelhantes a um semiconductor do *tipo p*, pois a linha de Fermi está posicionada junto a banda de valência. Neste caso, os íons aceitadores liberam os elétrons que estavam ocupando os estados próximos a banda de valência (ŁUKASIAK; JAKUBOWSKI, 2010).

Figura 16 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença do vácuo calculado usando os funcionais *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



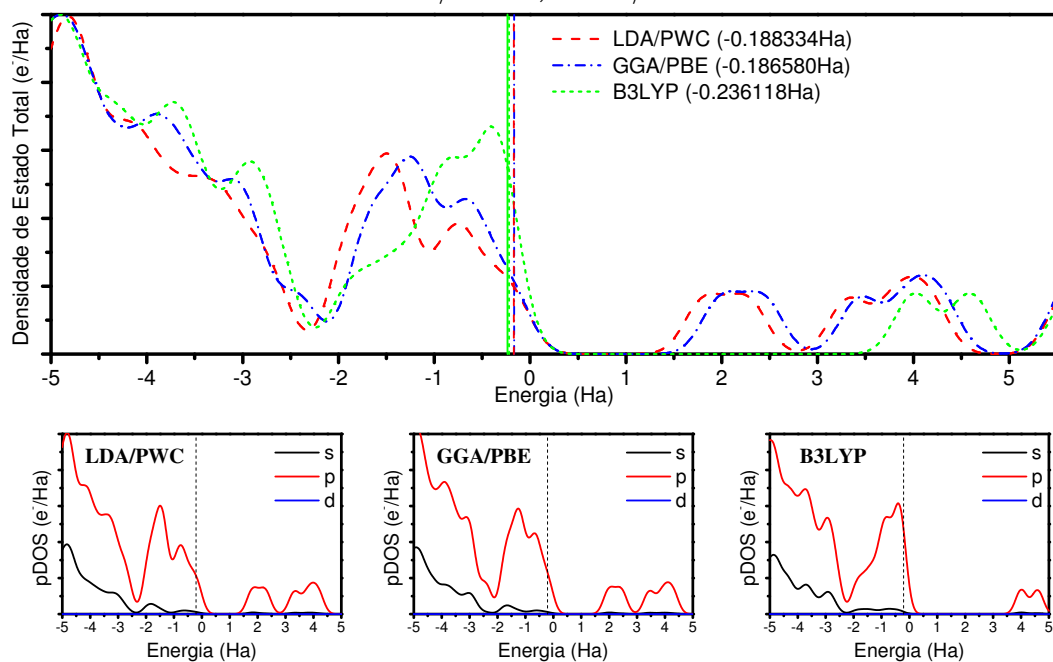
Fonte: Própria.

Figura 17 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença da acetona calculado usando os funcionais *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



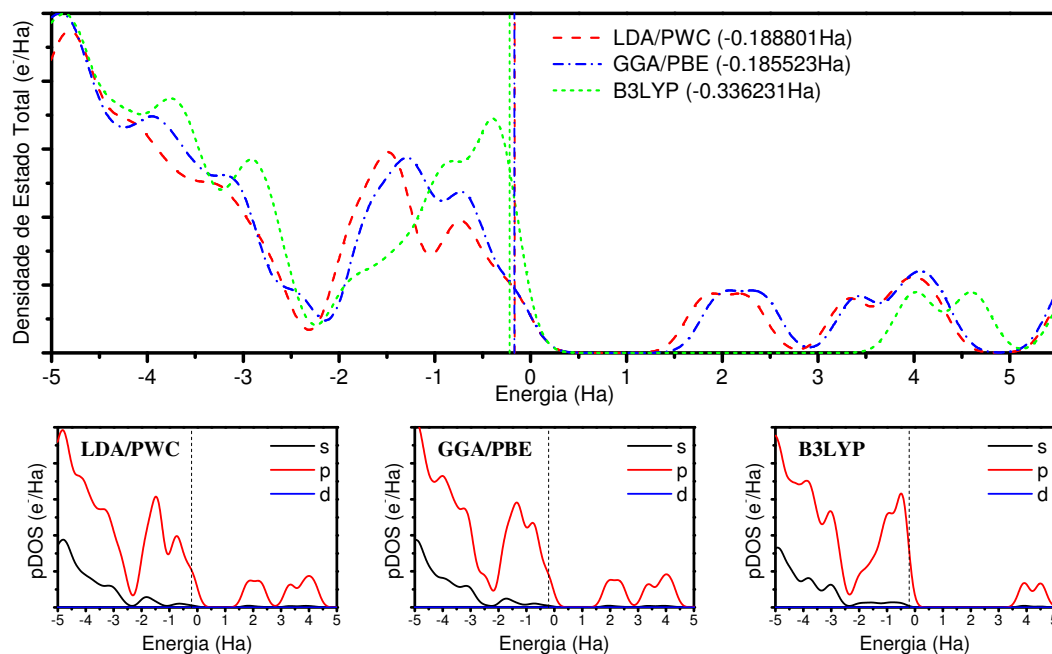
Fonte: Própria.

Figura 18 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença do sulfóxido de dimetilo calculado usando os funcionais *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



Fonte: Própria.

Figura 19 – Estimativa da DOS e pDOS da molécula da Doxiciclina na presença da água calculado usando os funcionais *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



Fonte: Própria.

4.3 PROPRIEDADES ÓPTICAS E VIBACIONAIS DA DOXICICLINA

As propriedades ópticas e vibracionais revelam as características de cada composto químico. A seguir estarão dispostos os resultados obtidos usando os funcionais *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*, para os espectros de absorção óptica, absorção infravermelho e atividade Raman.

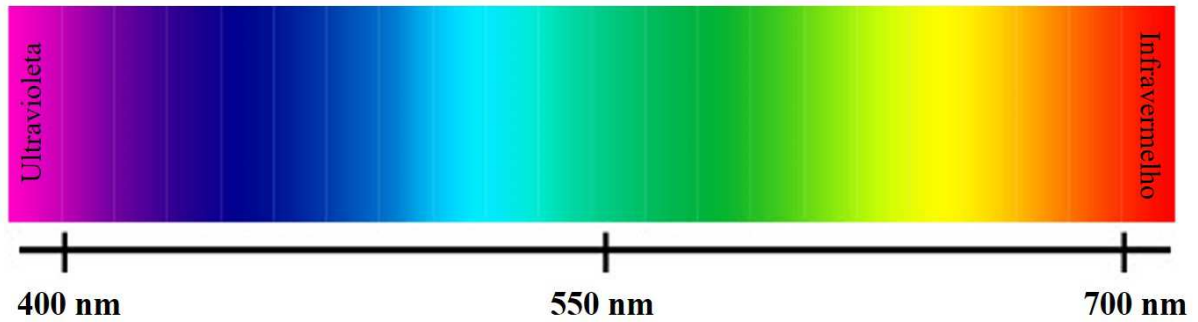
4.3.1 Propriedades Ópticas

Calculamos os espectros de absorção óptica da Doxiciclina considerando que a mesma estava nos meios: vácuo, acetona, sulfóxido de dimetilo, usando os funcionais *LDA/PWC* e *GGA/PBE*, já o funcional *B3LYP* não suporta esse tipo de cálculo. As curvas foram plotadas na Figura 21 foram feitas usando uma ampliação Lorentziana com o parâmetro de suavização de 12.00 nm. Ter conhecimento dos espectros de absorção óptica possibilita identificar em qual região do espectro eletromagnético a molécula está absorvendo.

De acordo com Halliday, Resnick e Walker (1995) o espectro visível está

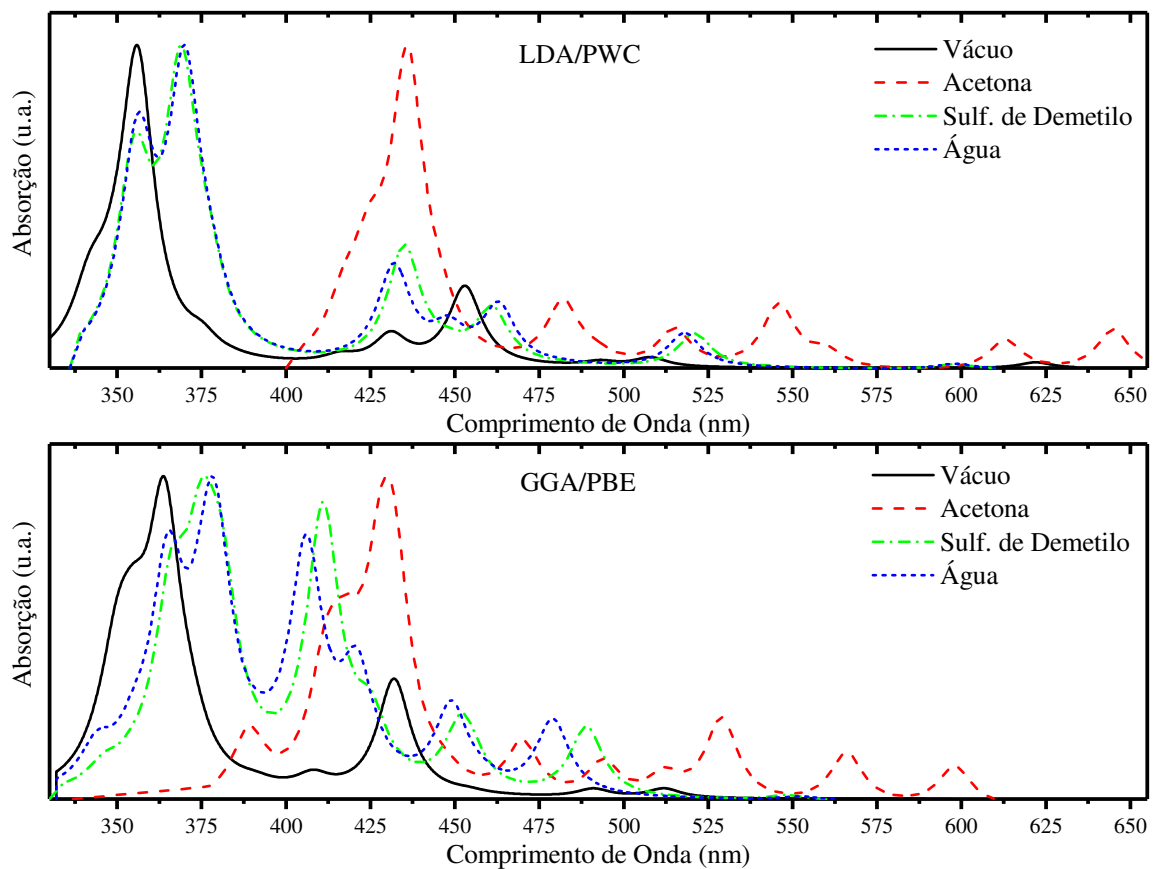
compreendido de 400 nm a 700 nm. Vejamos a Figura 20:

Figura 20 – Espectros de luz visível ao olho humano. Adaptado de www.yassercv.com.br.



Fonte: Própria.

Figura 21 – Espectros de absorção óptica da doxiciclina para todos os meios calculados com a aproximação *LDA/PWC* e *GGA/PBE*.



Fonte: Própria.

Como podemos notar a molécula apresenta picos de absorção óptica na região do visível, com isso podemos afirmar que ela muda de cor de acordo com o meio.

Podemos ver nos espectros da absorção óptica, no vácuo, que apresenta 7 picos na aproximação *LDA/PWC* e 6 picos na aproximação *GGA/PBE*. Já quando está na acetona ocorre uma diminuição do número de picos na aproximação *LDA/PWC* para 6 e um aumento do número de picos na aproximação *GGA/PBE* para 8. Quando calculamos considerando sulfóxido de dimetilo, como solvente, encontramos 6 picos de absorção óptica na aproximação *LDA/PWC* e 4 picos na aproximação *GGA/PBE*; da mesma forma calculamos com a molécula envolta de água e encontramos 5 picos de absorção óptica na aproximação *LDA/PWC* e 6 picos na aproximação *GGA/PBE*. Os seus picos mais evidentes têm os seus comprimentos de onda mostrados na Tabela 7. Vemos também que o espectro da acetona está transladado, já com seu maior pico dentro da faixa do visível, isso nas duas aproximações, entretanto existe uma diferença, pois na aproximação *GGA/PBE* temos picos de absorção mais altos quando comparados aos da aproximação *LDA/PWC*.

Tabela 7 – Comprimento de onda (em *nm*) dos principais picos de absorção óptica e suas respectivas cores.

Meio	LDA/PWC	GGA/PBE	Cor
Vácuo	356	364	Violeta
Acetona	436	430	Azul
Sulf. Dimetilo	369	376	Violeta-Azul
Água	370	379	Violeta-Azul

Fonte: Própria.

4.3.2 Propriedades Vibracionais

Calculamos as propriedades vibracionais fazendo uso das aproximações *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP* simulando a incidência de luz de comprimento de onda 488 nm e a uma temperatura de 300 K com a finalidade de identificar o tipo de composto químico através de uma caracterização físico-química e biológica das moléculas. Desta forma, pode-se detectar a presença de substancias através da radiação absorvida (SOLOMONS; FRYHLE, 2005; MARIN, 2002).

4.3.2.1 Absorção Infravermelho

A espectroscopia de Infravermelho (IR) tem por base as vibrações das moléculas quando estão submetidas a radiação nesta faixa do espectro eletromagnético, acarretando mudanças em seus momentos de dipolo elétrico (ANDO, 2005). Em nosso trabalho calculamos os modos normais de vibração correspondentes aos espectros IR para a Doxy no quatro meios: vácuo, acetona, sulfóxido de dimetilo e água.

A molécula da Doxy apresenta 162 modos vibracionais infravermelho onde: 55 são de estiramento (STRE, λ), 54 são de ângulos de ligações (BEND, β), 34 são de ângulos de torção (TORS, τ), 19 são de ângulos de torção fora-do-plano (OUT, θ). Na Tabela 8 temos os principais modos vibracionais.

Comparando em relação ao vácuo, as curvas dos espectros de intensidade infravermelho, vemos que alguns picos desapareceram nos espectros calculados com a aproximação *LDA/PWC*, em que a acetona e a água diminuíram seus números de picos de 12 no vácuo para 11 e 10, respectivamente; o mesmo ocorreu quando usamos a aproximação *B3LYP*. Nos meios sulfóxido de dimetilo e água, esses que diminuíram o número de picos de 13 no vácuo para 11 e 8, respectivamente. Em outros casos apareceram como, por exemplo, nos espectros calculados com a aproximação *GGA/PBE* do sulfóxido de dimetilo e da água que passaram a apresentar 13 e 12 picos, respectivamente.

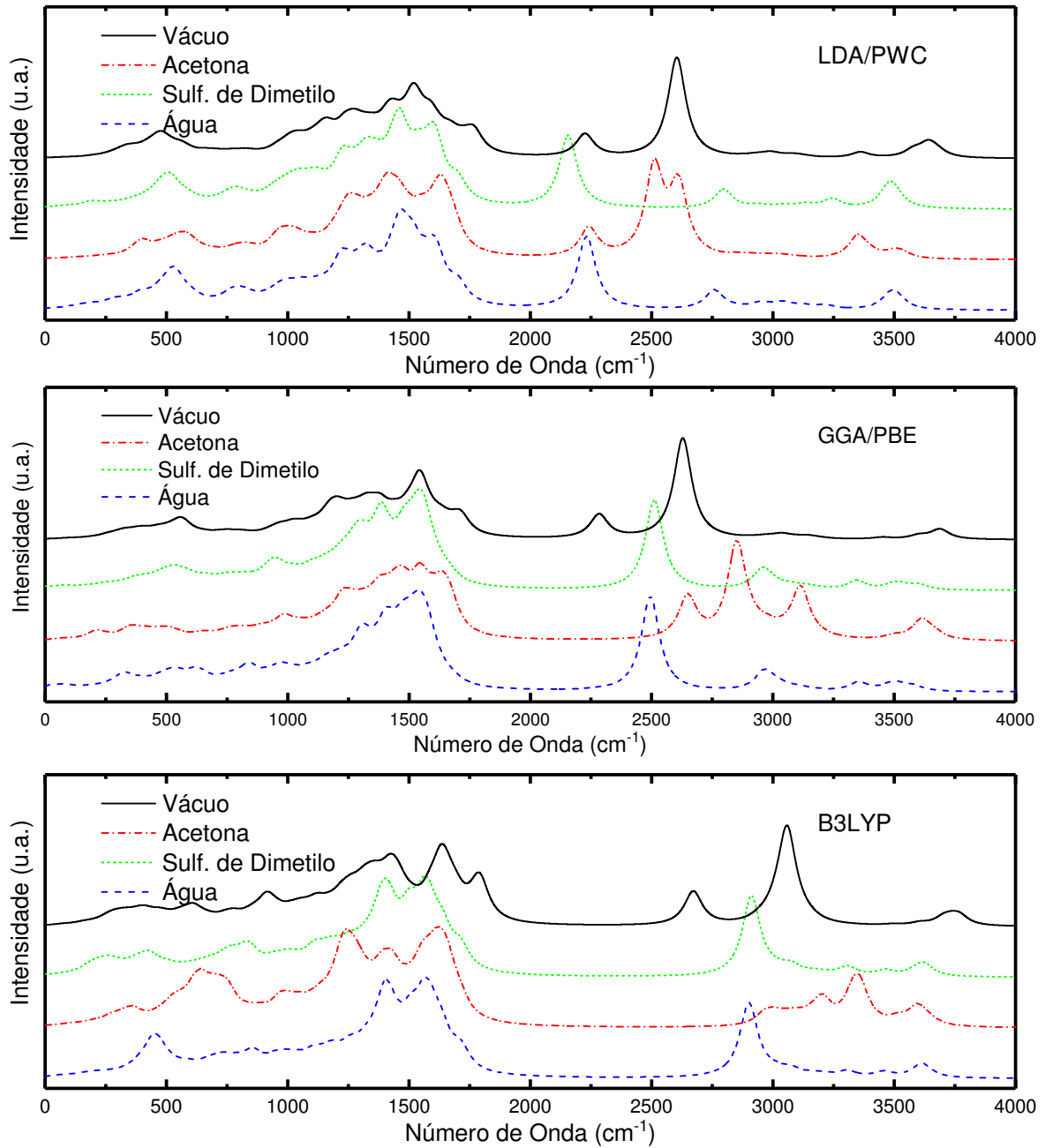
Além disso, vemos que todos os espectros transladaram em relação ao vácuo, mostrando que o meio influencia nas características da molécula. Outro fato é o espectro da Doxy no sulfóxido de dimetilo ser bem parecido com o espectro na água, isso em todas as aproximações.

4.3.2.2 Atividade Raman

A espectroscopia Raman assim como a IR mostra um conjunto de transições vibracionais da molécula. Entretanto considera regras de seleção específica em que está envolvido o fenômeno de espalhamento inelástico de fótons (ANDO, 2005). Em nosso trabalho calculamos os modos normais de vibração correspondentes aos espectros Raman para a Doxy no quatro meios: vácuo, acetona, sulfóxido de dimetilo e água.

Comparando em relação ao vácuo, as curvas dos espectros de atividade Raman, vemos que alguns picos desapareceram nos espectros calculados com a aproximação *GGA/PBE* em que a acetona, sulfóxido de dimetilo e água diminuíram seus números de

Figura 22 – Espectros de absorção infravermelho da Doxíciclina calculada para todos os meios usando o funcional *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



Fonte: Própria.

picos de 9 no vácuo para 6, 7 e 6, respectivamente. O mesmo ocorreu quando usamos a aproximação *LDA/PWC* e *B3LYP* na água, esses que diminuíram o número de picos de 12 para 5 na *LDA/PWC* e na *B3LYP* de 8 para 7. Em outros casos apareceram mais picos, por exemplo, no espectro calculado com a aproximação *B3LYP* do sulfóxido de dimetilo que passou de 8 para 9 picos.

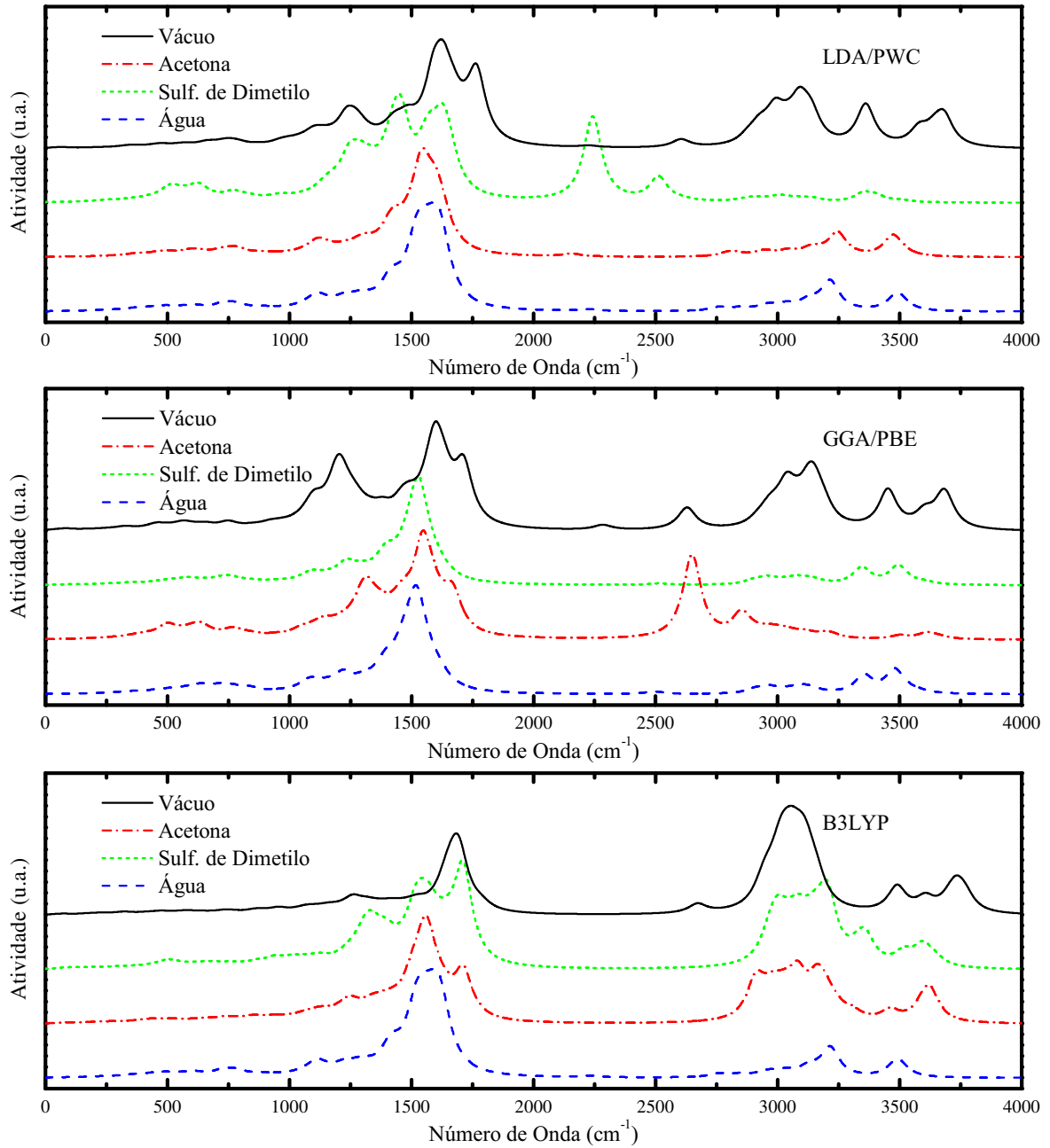
Tabela 8 – Principais modos vibracionais da Doxiciclina estimados para quatro meios diferentes e comparados com a simulação do $B3LYP/6 - 311G(d,p)$

Vácuo	Acetona	Sulf. Dimet	Água	6-311G(d,p)	Tipo de Vibração (%)
157,09	136,76	146,99	157,57	166,67	τ C29N28C3C1 (36)
357,48	362,94	381,61	382,50	373,98	τ H45O26C23C18 (67)
422,53	426,48	450,89	452,80	431,09	β N20C16C11 (43)
480,34	484,75	508,44	500,52	492,92	τ H40N20C16C11 (59)
590,38	620,27	615,58	615,93	607,44	τ H40N20C16C11 (35)
754,40	769,10	771,36	769,27	777,68	τ H42C22C24C25 (48)
800,39	802,03	811,53	819,38	811,44	θ O12C2C11C6 (47)
911,58	891,94	915,50	894,74	901,58	τ H37O10C5C2 (82)
961,38	961,63	959,53	965,50	962,82	τ H42C22C24C25 (54)
1159,84	1152,87	1172,38	1164,71	1193,61	β H42C22C24 (33)
1254,07	1253,86	1278,47	1284,70	1300,01	β H31C1C4 (32)
1383,14	1382,32	1450,67	1437,40	1434,60	β H49C29H51 (48)
1441,44	1431,58	1485,26	1468,59	1487,32	β H37O10C5 (32)
1454,37	1432,67	1489,78	1484,49	1492,74	β H42C22C24 (41)
1463,11	1444,87	1509,00	1519,74	1503,09	β H53C30H52 (33)
1476,63	1456,36	1525,65	1522,88	1516,41	β H46C27H48 (44)
1481,24	1457,08	1526,45	1531,84	1517,39	β H49C29H51 (36)
1493,96	1472,11	1530,77	1537,22	1529,29	β H46C27H48 (43)
1495,11	1485,00	1540,18	1550,39	1533,47	β H492951CH (36)
1569,66	1569,28	1568,17	1564,39	1623,37	β H41N20H40 (42)
1598,43	1584,40	1577,79	1582,20	1635,23	λ C18C17 (43)
2283,47	2649,00	2511,21	2494,99	2679,43	λ N28H38 (57)
2918,53	2896,34	2926,26	2928,12	2997,51	λ C1H31 (49)
2993,72	2977,73	2974,10	2965,06	3055,61	λ C1H31 (58)
3011,84	2979,81	2986,90	2982,34	3062,25	λ C29H50 (56)
3034,44	3016,58	3015,57	3017,61	3079,28	λ C27H48 (64)
3036,63	3033,56	3021,65	3028,39	3082,70	λ C1H31 (36)
3078,99	3078,09	3072,02	3072,67	3138,20	λ C29H50 (42)
3118,25	3106,85	3084,79	3090,69	3144,60	λ C22H42 (47)
3120,09	3110,27	3101,83	3106,72	3146,34	λ C29H50 (42)
3130,89	3114,75	3104,61	3110,50	3174,28	λ C22H42 (45)
3150,03	3124,62	3130,17	3130,39	3192,29	λ C29H50 (33)
3164,38	3172,28	3147,49	3139,00	3193,29	λ O10H37 (80)
3189,15	3205,06	3181,04	3173,69	3205,77	λ C22H42 (46)
3451,69	3225,10	3344,82	3353,13	3536,63	λ N20H40 (96)
3601,81	3501,84	3492,38	3478,76	3676,74	λ N20H40 (97)
3677,99	3610,11	3503,98	3512,36	3787,84	λ O33H55 (50)
3684,36	3638,62	3525,44	3516,31	3817,59	λ O26H45 (100)
3695,91	3670,71	3600,51	3578,88	3844,64	λ O33H55 (50)

Fonte: Própria.

Além disso, vemos que todos os espectros transladaram em relação ao vácuo, mostrando que o meio influencia nas características da molécula. Outro fato é o espectro

Figura 23 – Espectros de atividade Raman da Doxiciclina calculada para todos os meios usando o funcional *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



Fonte: Própria.

da Doxy no sulfóxido de dimetilo na aproximação *GGA/PBE* sofreu uma significativa diminuição na atividade Raman na região que a acima de 2500 números de onda.

4.4 PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DA DOXICICLINA

As propriedades termodinâmicas calculadas nesse trabalho foram: Entropia (S), Entalpia (H), Capacidade Térmica (C) e Energia Livre de Gibbs (G). Considerando uma temperatura finita.

4.4.1 Entropia

Apesar de seu conceito ser de difícil interpretação a entropia é uma grandeza física que representa o número de microestados acessíveis a um sistema (SALINAS, 1997). Com isso podemos afirmar que a variação da Entropia está intimamente relacionada com a variação relativa do número de microestados.

De acordo com a segunda Lei da Termodinâmica em transformações irreversíveis para um sistema isolado a entropia sempre aumenta e em transformações reversíveis a Entropia permanece a mesma (OLIVEIRA, 2005):

$$\Delta S \geq \frac{\Delta Q}{T}, \quad (4.1)$$

onde ΔQ é um pequena quantidade de calor trocada entre estados próximos e T é a temperatura absoluta.

Podemos obter a entropia somando todas as contribuições que a compõe (translação, rotação e vibração) (SANTOS, 2016):

$$S_{tra} = \frac{5}{2}R \ln T + \frac{3}{2}R \ln \omega - R \ln p - 2,31482, \quad (4.2)$$

$$S_{rot}(linear) = R \ln \left[\frac{8\pi I K_B T}{\sigma h^2} \right] + R, \quad (4.3)$$

$$S_{rot}(no-linear) = \frac{R}{2} \ln \left[\frac{\pi}{\sqrt{\sigma}} \frac{8\pi^2 c I_A}{h} \frac{8\pi^2 c I_B}{h} \frac{8\pi^2 c I_C}{h} \left(\frac{K_B T}{hc} \right)^3 \right] + \frac{3}{2}R, \quad (4.4)$$

$$S_{vib} = R \sum_i \frac{h\nu_i/K_B T e^{-h\nu_i/K_B T}}{1 - e^{-h\nu_i/K_B T}} - R \sum_i \ln [1 - e^{-h\nu_i/K_B T}], \quad (4.5)$$

onde ω é a massa molecular, I_x é o momento de inércia em torno do eixo x , σ é o número de simetrias.

4.4.2 Entalpia

A correção de entalpia, H , na aproximação do gás ideal é dada por:

$$H(T) = E_{vib}(T) + E_{rot}(T) + E_{trans}(T) + RT \quad (4.6)$$

onde os subscritos representam contribuições vibracionais, rotacionais e translacionais, respectivamente, e R é a constante de gás ideal. As contribuições são dadas por:

$$E_{vib}(T) = \frac{R}{2K_B} \sum_i \hbar u_i + \frac{R}{K_B} \sum_i \frac{\hbar u_i \exp(-\hbar u_i / K_B T)}{[1 - \exp(-\hbar u_i / K_B T)]} \quad (4.7)$$

$$E_{rot}(linear)(T) = RT \quad (4.8)$$

$$E_{rot}(nolinear)(T) = \frac{3}{2} RT \quad (4.9)$$

$$E_{trans}(T) = \frac{3}{2} RT \quad (4.10)$$

onde u_i são as frequências vibracionais individuais.

4.4.3 Capacidade Térmica

De acordo com o “*Help*” do programa Materials Studio, para sistemas não periódicos, o *DMol3* calcula a capacidade térmica a pressão constante, C_p , com base no gás ideal para os termos translacional e rotacional. Suas contribuições são dadas pelas fórmulas abaixo. O subíndice p foi retirado dessas equações.

$$C_{vib}(T) = R \sum_i \frac{(\hbar u_i / K_B T)^2 \exp(-\hbar u_i / K_B T)}{[1 - \exp(-\hbar u_i / K_B T)]^2} \quad (4.11)$$

$$C_{rot}(linear)(T) = R \quad (4.12)$$

$$C_{rot}(nolinear)(T) = \frac{3}{2} R \quad (4.13)$$

$$C_{trans}(T) = \frac{5}{2}R \quad (4.14)$$

4.4.4 Energia Livre

De acordo com Atkins (2004) através do enunciado de Kelvin para a segunda Lei de Termodinâmica sabemos que é possível a conversão integral da energia de um sistema em trabalho. A parcela da energia contida em um sistema que pode ser convertida em trabalho é dita *energia livre* e é definida como a diferença entre a energia total e o produto da entropia (S) pela temperatura (T) (CALLEN, 1985). Podemos associar a energia interna do sistema (U) ou a entalpia (H) para obter duas energias livre: energia livre de Helmholtz (F) e a energia livre de Gibbs (G).

4.4.4.1 Energia Livre de Helmholtz

Podemos obter a energia livre de Helmholtz (F) quando consideramos a energia interna (U) como energia total do sistema (OLIVEIRA, 2005; CALLEN, 1985), e será dado por:

$$F = U - TS. \quad (4.15)$$

4.4.4.2 Energia Livre de Gibbs

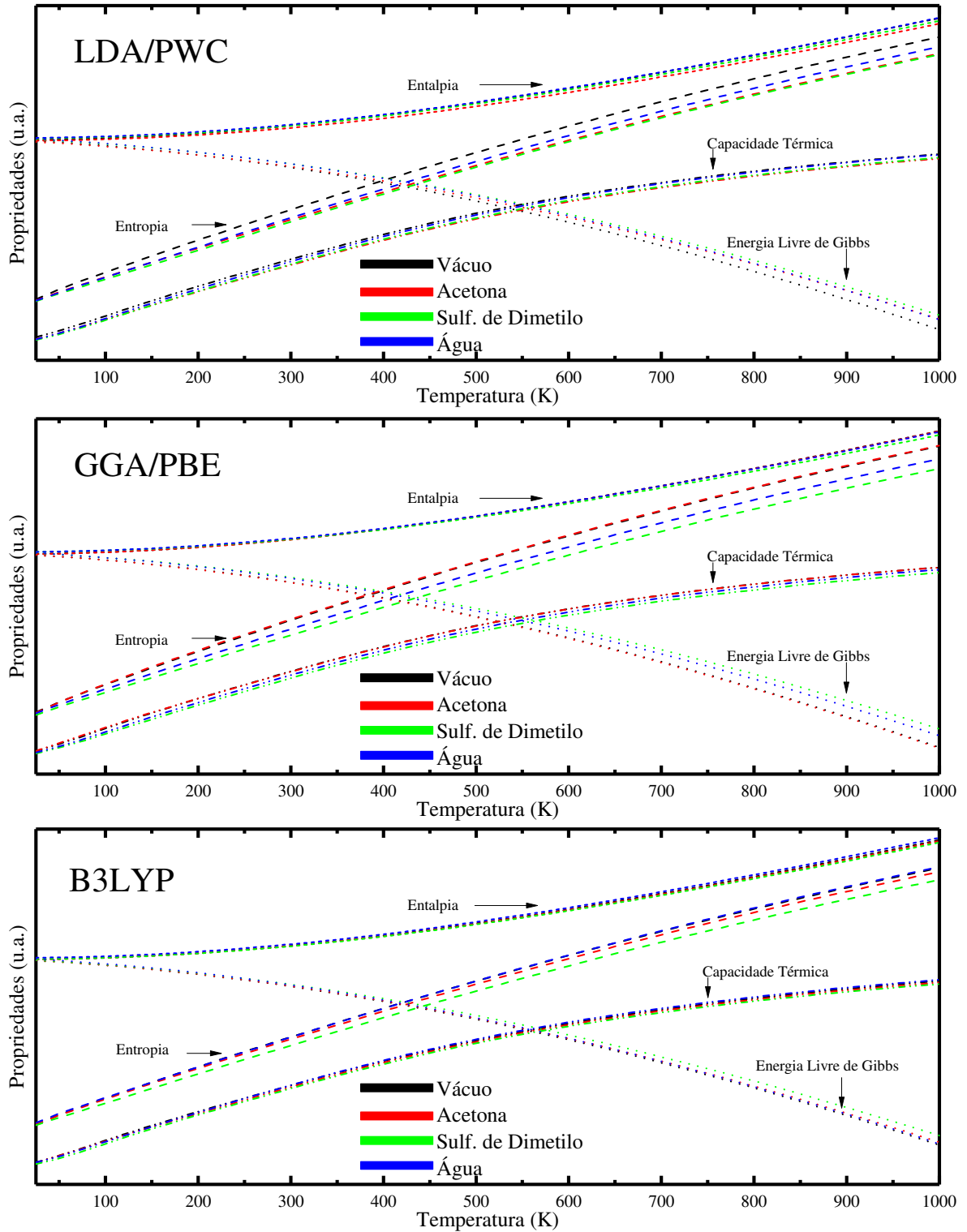
Podemos obter a energia livre de Gibbs (G) quando levamos em consideração a entalpia (H) como energia total do sistema (OLIVEIRA, 2005; CALLEN, 1985), e será dada por:

$$G = H - TS. \quad (4.16)$$

Ter conhecimento da energia livre de um sistema possibilita analisar a espontaneidade da transformação. Uma transformação à temperatura e à volume constantes é dita espontânea se houver uma diminuição na energia livre de Helmholtz, ou seja, $dF_{T,V} \leq 0$. Se isso não se observar, o sistema tende a evoluir no sentido inverso (NASCIMENTO, 2015; SANTOS, 2016). A condição de equilíbrio é dado por $dF_{T,V} \leq 0$. Transformações a T e p constantes, a condição de espontaneidade é a diminuição da energia livre de Gibbs, ou

seja, $dG_{T,p} \leq 0$. Se isso não é observado o sistema tende a evoluir no sentido inverso tendo a condição de equilíbrio dada por $dG_{T,p} \leq 0$ (NASCIMENTO, 2015; SANTOS, 2016).

Figura 24 – Propriedades termodinâmicas calculadas para todos os meios usando os funcionais *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP*.



Fonte: Própria.

Note-se no Gráfico 24 que o comportamento das propriedades termodinâmicas independem do meio quanto da aproximação. Além disso, vemos duas coisas importantes que nos levam a acreditar que este sistema está em equilíbrio: a primeira a Entropia aumentando e a Energia livre de Gibbs diminuindo que garante a formação espontânea do sistema. Além disso, podemos ver que a capacidade térmica tem um comportamento semelhante, tanto quando mudamos de meios ou quando mudamos de aproximação.

5 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

5.1 CONTRIBUIÇÕES DO TRABALHO

Em nosso trabalho usamos de três aproximações *LDA/PWC*, *GGA/PBE* e *B3LYP* com o intuito de caracterizar a Doxiciclina e comparar os resultados obtidos para esses funcionais. Além disso, usamos de quatro meios distintos: vácuo, acetona, sulfóxido de dimetilo e água, escolhidos devido a sua constante dielétrica (Tabela: 2). Vemos que algumas propriedades têm mudanças significativas de acordo com o meio. Com isso, temos aporte teórico para prever como a droga irá agir no organismo e assim melhorar sua atuação maximizando seu benefício e minimizando os efeitos colaterais.

Os valores obtidos para os três funcionais diferem ligeiramente, em grande maioria, obedecendo a seguinte ordem: $B3LYP > LDA/PWC > GGA/PBE$. Se formos comparar com os valores experimentais o funcional que melhore descreve a molécula é o *GGA/PBE*. A explicação para alguns comprimento de ligação entre carbonos serem maiores que outros é que alguns apresentam ligações simples e outros ligações duplas, como por exemplo as ligações duplas contidas no anel benzeno.

Nas figuras plotadas das densidades eletrônicas de cargas, as regiões próximas aos átomos de Oxigênio (O) apresentam uma coloração mais avermelhadas simbolizando a parte mais eletronegativa. Em contra partida a região próxima ao Nitrogênio (N) apresenta uma coloração azulada, simbolizando a parte com maior concentração de carga atômica. Já nas áreas com coloração mais esverdeadas representam zonas carregadas positivamente onde há a presença dos radicais C-H carbonos ligados a hidrogênios.

Após fazermos uma comparação entre as curvas de energia plotadas para a densidade de estado total (DOS) (Figuras: 16, 17, 18 e 19 Superior) e a densidade de estado parcial (pDOS) (Figuras: 16, 17, 18 e 19 Inferior), em todos os meios, vemos que os últimos estados ocupados estão próximos ao nível de Fermi (Tabela: 6). Com isso, podemos afirmar que a molécula apresenta características semelhantes a um semicondutor do tipo *p*. Com grande contribuição do orbital atômico *p*. Além disso, podemos encontrar os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO (Figura 14 e Tabela 4) nas regiões dos aminoácidos onde estão presentes os átomos de oxigênio e nitrogênio.

Nas propriedades ópticas e vibracionais encontramos as características específicas de cada composto químico. No gráfico 21 observamos no espectro de absorção

óptica, com picos de absorção em uma faixa entre 300 nm a 475 nm que encontram-se na região do visível. Infelizmente o software utilizado não aceita inserirmos os cálculos de absorção óptica usando o funcional híbrido *B3LYP*. Na Tabela 7, vemos a cor da Doxy em cada meio. Além disso, podemos visualizar também que o comportamento na água e no sulfóxido de dimetilo são bem semelhantes para os dois funcionais. Nos gráficos dos espectros vibracionais: infravermelho (Figura 22) e Raman (Figura 23), pela Tabela 8, identificamos que o anel benzeno e o grupo O-H das moléculas são as regiões mais ativas vibracionalmente.

5.2 LIMITAÇÕES

Diversas propriedades que poderiam refinar ainda mais a caracterização da molécula da Doxiciclina ainda não foram calculadas devido ao tempo necessário e o custo computacional. Além disso, alguns cálculos foram realizados com a acurácia baixa visando minimizar o custo computacional.

5.3 TRABALHOS FUTUROS

Em trabalhos futuros pretendemos completar a caracterização da Doxiciclina a nível molecular e fazer um *Docking molecular* entre um pequeno ligante (Doxiciclina) e uma proteína (α -Sinucleína) com a finalidade de mostrar a interação entre a molécula e a proteína e comprovar a eficiência da Doxiciclina no tratamento do Mal de Parkinson.

REFERÊNCIAS

- ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. **The Journal of Chemical Physics**, v. 27, n. 5, p. 1208–1209, 1957. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1743957>>.
- ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Studies in Molecular Dynamics. I. General Method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 31, n. 2, p. 459–466, 1959. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1730376>>.
- ATLAND, A.; SIMONS, B. D. **Condensed Matter Field Theory**. [s.n.], 2010. ISSN 00758450. ISBN 9780511789984. Disponível em: <<http://ebooks.cambridge.org/ref/id/CBO9780511789984>>.
- ANDO, R. A. Espectroscopia Vibracional, Raman Ressonante e Eletrônica de Nitroderivados em Sistemas Conjugados. p. 144, 2005. ISSN 1098-6596.
- ASHCROFT, N. W.; MERMIN, N. D. **Física do Estado Sólido**. [S.l.: s.n.], 2011. 888 p. ISBN 9788522109029.
- ATKINS, P. **Físico-Química**. LTC, 2004. ISBN 9788521613893. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=70FoAAAACAAJ>>.
- BARBERO, A. M.; FRASCH, H. F. Pig and guinea pig skin as surrogates for human in vitro penetration studies: A quantitative review. **Toxicology in Vitro**, Elsevier Ltd, v. 23, n. 1, p. 1–13, 2009. ISSN 08872333. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2008.10.008>>.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.464913>>.
- BENGHODBANE, S.; KHATMI, D. Quantum chemical calculations based on ONIOM and the DFT methods in the inclusion complex: Doxycycline/2-O-Me- β -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 77, n. 1-4, p. 231–240, 2013. ISSN 09230750.
- BERRIOS, G. E. Introdução à “Paralisia agitante”, de James Parkinson (1817). **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, v. 19, n. 1, p. 114–121, 2016. ISSN 19840381.
- BOTT, R. **Advanced CMP**. [S.l.: s.n.], 2014. 1–5 p. ISSN 0717-6163. ISBN 9780874216561.
- BROWN, R. C.; LOCKWOOD, A. H.; SONAWANE, B. R. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. **Environ. Health Perspect**, v. 113, n. 9, p. 1250–1256, 2005. ISSN 00916765.
- CALLEN, H. **Thermodynamics and an Introduction to Thermostatistics**. Wiley, 1985. ISBN 9780471862567. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=XJ0RAQAIAAJ>>.
- CATARINA, A.; SEQUEIRA, R. Efeitos neuroprotetores das sirtuínas – Potencial intervenção terapêutica em doenças neurodegenerativas. 2012.

CHAKRABORTY, D.; KAR, S.; CHATTARAJ, P. K. Orbital free DFT versus single density equation: a perspective through quantum domain behavior of a classically chaotic system. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 17, n. 47, p. 31516–31529, 2015. ISSN 1463-9076. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C5CP00995B>>.

CHO, Y.; SON, H. J.; KIM, E. M.; CHOI, J. H.; KIM, S. T.; JI, I. J.; CHOI, D. H.; JOH, T. H.; KIM, Y. S.; HWANG, O. Doxycycline is neuroprotective against nigral dopaminergic degeneration by a dual mechanism involving MMP-3. **Neurotoxicity Research**, v. 16, n. 4, p. 361–371, 2009. ISSN 10298428.

COLE, L. A.; PERDEW, J. P. Calculated electron affinities of the elements. **Physical Review A**, v. 25, n. 3, p. 1265–1271, 1982. ISSN 10502947.

CONDUITT, J. Before Our Time. **The Lancet Neurology**, n. 1800, p. 529–530, 1979.

COSTA, R.; SPERETTA, E.; CROWTHER, D. C.; CARDOSO, I. Testing the therapeutic potential of doxycycline in a *Drosophila melanogaster* model of Alzheimer disease. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 48, p. 41647–41655, 2011. ISSN 00219258.

COTTENIER, S. **Density Functional Theory and the Family of (L)APW-methods: a step-by-step introduction**. [S.l.: s.n.], 2013. 1–9 p. ISBN 9789080721517.

CRAMER, C. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. Wiley, 2005. ISBN 9780470091838. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=BKJcbvzl0RsC>>.

D. S. Gomes, J. D. M. de Lima, N. F. Frazão, R. G. S. A QUANTUM BIOCHEMICAL STUDY ON OPTOELECTRONICS AND VIBRATIONAL PROPERTIES OF THE PERIPHERAL INHIBITOR L-ALPHA-METHYLDOPA HYDRAZINE. 2017.

DELLEY, B. The conductor-like screening model for polymers and surfaces. **Molecular Simulation**, v. 32, n. 2, p. 117–123, 2006. ISSN 08927022.

DrugBank. **Parkinsons Disease**. 2018. Access date: 12 jan. 2018. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/>>.

EDITORA, O.; EDITORA, S. **Tudo Sobre Guia Alzheimer e Parkinson: Tua Saúde Especial Ed.01**. On Line Editora, 2017. (Guia Tua Saúde Especial). Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=WeY2DwAAQBAJ>>.

ELKIS, M. **Psiquiatria Básica**. Artmed Editora, 2009. ISBN 9788536309606. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=RaNghzGWjlQC>>.

ESCHRIG, H. **Fundamentals of Density Functional Theory**. [s.n.], 2004. v. 642. 228 p. ISBN 978-3-540-21051-1. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/b11279>>.

EYLES, J. M. James Parkinson (1755 - 1824). **Nature**, v. 175, p. 863–864, 1955.

FRAZÃO, N. F. **Estudo de Estrutura Eletrônica de Nanofitas de Nitreto de Boro utilizando Cálculos de Primeiros Princípios**. 1–123 p. Dissertação (Mestrado), 2009. Disponível em: <<http://livros01.livrosgratis.com.br/cp069752.pdf>>.

FRAZÃO, N. F.; ALBUQUERQUE, E. L.; FULCO, U. L.; AZEVEDO, D. L.; MENDONÇA, G. L. F.; LIMA-NETO, P.; CAETANO, E. W. S.; SANTANA, J. V.; FREIRE, V. N. Four-level levodopa adsorption on C60 fullerene for transdermal and oral administration: a computational study. **RSC Advances**, v. 2, n. 22, p. 8306, 2012. ISSN 2046-2069. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c2ra20606d>>.

FRAZÃO, N. F. **Bioquímica Quântica de Fármacos Anti-Parkinsonianos**. 1–190 p. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2012.

GONZALEZ-LIZARRAGA, F.; SOCIAS, S. B.; AVILA, C. L.; TORRES-BUGEAU, C. M.; BARBOSA, L. R.; BINOLFI, A.; SEPULVEDA-DIAZ, J. E.; DEL-BEL, E.; FERNANDEZ, C. O.; POPY-GARCIA, D.; ITRI, R.; RAISMAN-VOZARI, R.; CHEHIN, R. N. Repurposing doxycycline for synucleinopathies: remodelling of alpha-synuclein oligomers towards non-toxic parallel beta-sheet structured species. **Sci Rep**, Nature Publishing Group, v. 7, n. February, p. 41755, 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28155912>>.

GRIMME, S. Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 1463–1473, 2004. ISSN 01928651.

GUIMARÃES, J.; ALEGRIA, P. O Parkinsonismo. **Medicina Interna**, v. 11, n. 2, p. 109–114, 2004. ISSN 19739087.

GUSTOT, A.; GALLEA, J. I.; SARROUKH, R.; CELEJ, M. S.; RUYSSCHAERT, J.-M.; RAUSSENS, V. Amyloid fibrils are the molecular trigger of inflammation in Parkinson's disease. **Biochemical Journal**, v. 471, n. 3, p. 323–333, 2015. ISSN 0264-6021. Disponível em: <<http://biochemj.org/cgi/doi/10.1042/BJ20150617>>.

HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J. **Fundamentals of physics**. Wiley, 1995. (Fundamentals of Physics, v. 4). ISBN 9780471129707. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=ayTJS2PqQ-oC>>.

Harald Ibach, H. L. **Solid-State Physics**. [S.l.: s.n.], 2009. ISBN 9783540938033.

HARDY, J.; ORR, H. The genetics of neurodegenerative diseases. **Journal of Neurochemistry**, v. 97, n. 6, p. 1690–1699, 2006. ISSN 00223042.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Phys. Rev.**, American Physical Society, v. 136, p. B864–B871, Nov 1964. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.136.B864>>.

IUPAC. Zwitterionic Compounds. **IUPAC Compendium of Chemical Terminology**, v. 1307, p. 6752, 2014. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/Z06752.html>>.

JANKOVIC, J.; TOLOSA, E. **Parkinson's Disease and Movement Disorders**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN 9780781778817. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=0XijYbEuoQcC>>.

JOST, W. H.; REICHMANN, H. “An essay on the shaking palsy” 200 years old. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 8, p. 899–900, 2017. ISSN 14351463.

JUNIOR, O. P. d. A. Glifosato Propriedades, toxicidade, usos e legislação. v. 25, n. 4, p. 589–593, 2002.

KITCHIN, J. Modeling materials using density functional theory. p. 1–298, 2012.

Kittel. **INTRODUCTION TO SOLID STATE PHYSICS, 7TH ED.** Wiley India Pvt. Limited, 2007. ISBN 9788126510450. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=F9Qu5c_hUaUC>.

KLAMT, A.; SCHÜÜRMAN, G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, n. 5, p. 799–805, 1993. ISSN 0300-9580. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=P29930000799>>.

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory.** [s.n.], 2001. v. 3. ISSN 14337851. ISBN 3527303723. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/3527600043>>.

KOHN, W. Nobel Lecture: Electronic structure of matter—wave functions and density functionals. **Reviews of Modern Physics**, v. 71, n. 5, p. 1253–1266, 1999. ISSN 0034-6861. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.71.1253>>.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, 1965. ISSN 0031899X.

KUMAR, V. **Robbins patologia básica 8a edição.** Elsevier Brasil, 2008. ISBN 9788535245974. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=Qx5G9ePp4-cC>>.

LAZZARINI, M.; MARTIN, S.; MITKOVSKI, M.; VOZARI, R. R.; STÜHMER, W.; BEL, E. D. Doxycycline restrains glia and confers neuroprotection in a 6-OHDA Parkinson model. **Glia**, v. 61, n. 7, p. 1084–1100, 2013. ISSN 08941491.

LEE, C.; SOSA, C. Local density component of the Lee-Yang-Parr correlation energy functional. **The Journal of Chemical Physics**, v. 100, n. 12, p. 9018–9024, 1994. ISSN 00219606.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988. ISSN 01631829.

ŁUKASIAK, L.; JAKUBOWSKI, A. History of Semiconductors. **Journal of Telecommunications and Information Technology**, vol. 1, n. IS, p. pp. 3–9, 2010. ISSN 0021-4426.

MARIN, E. P. **Espectroscopia de Infravermelho e Suas Aplicações.** Dissertação (Mestrado), Rio Claro, 2002.

MATOS, M. J. d. S. Estudo das Interações de Van Der Waals no Contexto da Teoria do Funcional da Densidade em Nanoestruturas. n. C, 2009.

MCCULLOUGH, E. A.; APRÀ, E.; NICHOLS, J. Comparison of the Becke-Lee-Yang-Parr and Becke-Perdew-Wang exchange-correlation functionals for geometries of cyclopentadienyl-transition metal complexes. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 101, n. 13, p. 2502–2508, 1997. ISSN 10895639.

MISULIS, K.; HEAD, T. **Netter Neurologia Essencial**. Elsevier, 2008. ISBN 9788535227079. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=uSiOD_w09ykC>.

MOORE, W. **A Life of Erwin Schrödinger**. Cambridge University Press, 1994. (Canto (Cambridge University Press)). ISBN 9780521469340. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=n6XZlrJxgFkC>>.

NASCIMENTO, S. A. D. Caracterização vibracional, termodinâmica e optoeletrônica de inibidores de acetilcolinesterase. 2015.

N.C.BERCHTOLD, C. C. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease. **Neurobiology of Aging**, v. 19, n. May 1998, p. 173–189, 1998.

NELSON, M. L.; LEVY, S. B. The history of the tetracyclines. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1241, n. 1, p. 17–32, 2011. ISSN 00778923.

NHS Choices. **Parkinsons Disease**. 2018. Access date: 11 jan. 2018. Disponível em: <<https://www.nhs.uk/conditions/parkinsons-disease/>>.

NIH: National Institute of Neurological Disorders and Stroke. **Parkinsons Disease**. 2018. Access date: 11 jan. 2018. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/parkinsonsdisease.html>>.

Office of Communications and Public Liaison. **Brain Basics: The Life and Death of a Neuron**. 2018. Access date: 11 jan. 2018. Disponível em: <<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Life-and-Death-Neuron>>.

Office of Communications and Public Liaison. **Parkinsons Disease: Hope Through Research**. 2018. Access date: 11 jan. 2018. Disponível em: <<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Parkinsons-Disease-Hope-Through-Research>>.

OLIVEIRA, M. de. **Termodinâmica**. Livraria da Física, 2005. ISBN 9788588325470. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=sneRJDSuC-QC>>.

PAN, X. Y.; SAHNI, V. Hohenberg-Kohn theorem including electron spin. **Physical Review A - Atomic, Molecular, and Optical Physics**, v. 86, n. 4, p. 1–6, 2012. ISSN 10502947.

PARKINSON, J. Observations on the ACT for regulating Mad-houses. 1811.

PAULI, W. Remarks on the history of the exclusion principle. **Science (New York, N.Y.)**, v. 103, n. 2669, p. 213–215, 1946. ISSN 0036-8075.

PERDEW, J. P. Energetics of charged metallic particles: From atom to bulk solid. **Physical Review B**, v. 37, n. 11, p. 6175–6180, 1988. ISSN 01631829.

PERDEW, J. P.; BURKE, K. Comparison shopping for a gradient-corrected density functional. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 57, n. 3, p. 309–319, 1996. ISSN 00207608.

PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and simple analytic of the electron-gas correlation energy. v. 45, n. 23, p. 244–249, 1992.

PERDEW, J. P.; ZUNGER, A. Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. **Physical Review B**, v. 23, n. 10, p. 5048–5079, 1981. ISSN 01631829.

POPLE, J. A. Nobel Lecture: Quantum chemical models. **Reviews of Modern Physics**, v. 71, n. 5, p. 1267–1274, 1999. ISSN 0034-6861. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.71.1267>>.

PURRINGTON, R. **The First Professional Scientist: Robert Hooke and the Royal Society of London**. Birkhäuser Basel, 2009. (Science Networks. Historical Studies). ISBN 9783034600378. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=tJu97S3BtGIC>>.

RAJAGOPAL, A. K.; CALLAWAY, J. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, v. 7, n. 5, p. 1912–1919, 1973. ISSN 01631829.

RAPAPORT, D. **The Art of Molecular Dynamics Simulation**. Cambridge University Press, 2004. ISBN 9780521825689. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=iqDJ2hjqBMEC>>.

ROJAS, H.; RITTER, C.; PIZZOL, F. D. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteínases de matriz. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 222–227, 2011. ISSN 0103-507X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000200016&lng=en&nrm=1>.

SALINAS, S. **Introdução a Física Estatística Vol. 09**. EDUSP, 1997. ISBN 9788531403866. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=cAIP3sc0K44C>>.

SANTOS, C. A. S. dos. Propriedades eletrônicas, ópticas e vibracionais da região C-terminal da Fosfolipase A2 LYS 49. 2016.

SCHERER, C. **Métodos computacionais da física**. Liv. da Física, 2010. ISBN 9788578610623. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=oqiatgAACAAJ>>.

SOLOMONS, T.; FRYHLE, C. **Química orgânica 1**. LTC, 2005. (Química orgânica, v. 1). ISBN 9788521614494. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=DIozPQAACAAJ>>.

SOTO, C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 49–60, 2003. ISSN 1471-003X. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn1007>>.

SOUSA, J. d. O. **Caracterização de Nanobiomoléculas usados no Tratamento da Doença de Huntington usando métodos ab-initio**. 2015.

SPILLANTINI, M. G.; CROWTHER, R. A.; JAKES, R.; HASEGAWA, M.; GOEDERT, M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 11, p. 6469–73, 1998. ISSN 0027-8424. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=27806&tool=pmcentrez&rendertype=ab>>.

TABERT, M. H.; LIU, X.; DOTY, R. L.; SERBY, M.; ZAMORA, D.; PELTON, G. H.; MARDER, K.; ALBERS, M. W.; STERN, Y.; DEVANAND, D. P. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. **Annals of Neurology**, v. 58, n. 1, p. 155–160, 2005. ISSN 03645134.

TOMASI, J.; PERSICO, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 7, p. 2027–2094, 1994. ISSN 15206890.

TONG, J.; WONG, H.; GUTTMAN, M.; ANG, L. C.; FORNO, L. S.; SHIMADZU, M.; RAJPUT, A. H.; MUENTER, M. D.; KISH, S. J.; HORNYKIEWICZ, O.; FURUKAWA, Y. Brain α -synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: A comparative investigation. **Brain**, v. 133, n. 1, p. 172–188, 2010. ISSN 00068950.

TORO, M. de. **Farmacología para fisioterapeutas**. Editorial Médica Panamericana S.A., 2008. (Colección Panamericana de fisioterapia). ISBN 9788498351743. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=vP_lwaVKrz4C>.

VIEIRA, D. Correções de auto-interação na teoria do funcional da densidade: investigação em modelos de sistemas de muitos corpos. 2010.

VIEIRA, R. T.; INÁCIO, D. M.; de Sousa Fonseca, L. P.; CAIXETA, L. Atuação fisioterapêutica na doença de huntington: Relatos de casos. **Revista Neurociências**, v. 19, n. 3, p. 504–511, 2011. ISSN 01043579.

WIGNER, E. On the interaction of electrons in metals. **Physical Review**, v. 46, n. 11, p. 1002–1011, 1934. ISSN 0031899X.

WISHART, D. S. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. **Nucleic Acids Research**, v. 34, n. 90001, p. D668–D672, 2006. ISSN 0305-1048. Disponível em: <<https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkj067>>.

WISHART, D. S.; KNOX, C.; GUO, A. C.; CHENG, D.; SHRIVASTAVA, S.; TZUR, D.; GAUTAM, B.; HASSANALI, M. DrugBank: A knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. **Nucleic Acids Research**, v. 36, n. SUPPL. 1, p. 901–906, 2008. ISSN 03051048.

YU, H. S.; LI, S. L.; TRUHLAR, D. G. Perspective: Kohn-Sham density functional theory descending a staircase. **Journal of Chemical Physics**, v. 145, n. 13, 2016. ISSN 00219606. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.4963168>>.