

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
FÍSICA DE MATERIAIS

ANDRÉ SHODI KIDO

**ESTUDO ESTRUTURAL DE INIBIDORES PARA O COMBATE AO
COVID-19 POR MEIO DE MODELAGEM MOLECULAR**

Bauru
2023

K46e Kido, André Shodi
Estudo estrutural de inibidores para o combate ao Covid-19 por meio de modelagem molecular / André Shodi Kido. -- Bauru, 2024
37 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Física) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru
Orientador: Paulo Noronha Lisboa Filho

1. Covid 19 - Inibidores. 2. Antivirais. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Resumo

O período de 2020 e 2021 foi marcado por uma pandemia global sem precedentes, causada pelo vírus COVID-19. O alto impacto da doença exigiu medidas urgentes para combater o vírus, levando a comunidade científica a trabalhar incansavelmente no desenvolvimento de novos fármacos antivirais. Uma abordagem promissora foi a inibição da protease do vírus, que possui uma estrutura semelhante à protease 3C do enterovírus. Estas proteases compartilham uma arquitetura de sítio ativo semelhante e requerem exclusivamente a presença de glutamina na posição P1 do substrato, desempenhando um papel essencial na transmissão viral e no processamento de poliproteínas. Portanto, são alvos ideais para drogas antivirais, o que motivou a criação de projetos baseados na família α -cetoamidas. Esta família inclui vinte e sete derivados, dos quais os inibidores 11f e 11l ainda não foram estudados do ponto de vista molecular ou computacional. Para identificar os descritores relevantes na seleção de inibidores eficazes, foram realizadas comparações com o fármaco Paxlovid, conhecido por sua eficácia. Os descritores avaliados incluíram reatividades, mapa do potencial eletrostático e centroides. Este trabalho contribui para o estabelecimento de critérios mais precisos na seleção de inibidores, promovendo o desenvolvimento de antivirais mais eficazes contra a COVID-19.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura do Coronavírus.....	8
Figura 2 - Amostra dos inibidores presentes na família α -cetoamidas.....	9
Figura 3 - Estrutura do inibidor 11f das α -cetoamidas.....	17
Figura 4 - Estrutura do inibidor 11l das α -cetoamidas.....	18
Figura 5 - Estrutura do inibidor Paxlovid.....	19
Figura 6 - Comparação dos índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático dos inibidores 11f e 11l com relação ao Paxlovid.....	21
Figura 7 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático dos diferentes haletos na base 6-31G.....	22
Figura 8 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático dos diferentes haletos na base 6-311G.....	22
Figura 9 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático das diferentes bases do inibidor 11f.....	24
Figura 10 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático das diferentes bases com o mesmo haleto (Br).....	25
Figura 11 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático das diferentes bases com o mesmo haleto (Cl).....	26
Figura 12 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático das diferentes bases com o mesmo haleto (F).....	27
Figura 13 - Gráfico de absorbância nos diferentes inibidores.....	28
Figura 14 - Gráfico de absorbância de bases 6-31G e 6-311G na estrutura 11f.....	29
Figura 15 - Gráfico de absorbância de bases 6-31G e 6-311G do inibidor 11l com haleto de Bromo.....	30
Figura 16 - Gráfico de absorbância de bases 6-31G e 6-311G do inibidor 11l com haleto de Cloro.....	31
Figura 17 - Gráfico de absorbância de bases 6-31G e 6-311G do inibidor 11l com haleto de Flúor.....	32
Figura 18 - Gráfico de absorbância do inibidor 11l com os haletos de Cloro, Bromo e Flúor com a mesma base (6-31G).....	33
Figura 19 - Gráfico de absorbância do inibidor 11l com os haletos de Cloro, Bromo e Flúor com a mesma base (6-311G).....	34
Figura 20 - Centroides dos inibidores 11f e 11l com relação ao Paxlovid.....	35
Figura 21 - Centroides de diferentes bases do inibidor 11f.....	36
Figura 22 - Centroides de diferentes haletos do inibidor 11l de base 6-31G.....	37
Figura 23 - Centroides de diferentes haletos do inibidor 11l de base 6-311G.....	37

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

SARS-Cov 2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

MERS-CoV: Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus

COVID-19: Doença do Coronavírus 2019

RNA: Ácido Ribonucleico

OMS: Organização Mundial da Saúde

FDA: Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos

S: Proteína Spike

M: Proteína de membrana

E: Proteína de envelope

Mpro: Protease Principal do SARS-CoV-2

DFT: Teoria do Funcional da Densidade

Br: Bromo

Cl: Cloro

F: Flúor

MEP: Mapa de potencial eletrostático

PCM: Modelo de Continuum Polarizável

CAFI: Índices de Fukui Condensados em Átomos

HOMO: Orbital Molecular Ocupado de maior Energia

LUMO: Orbital Molecular Desocupado de menor Energia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
1.1. Pandemia e seu histórico.....	6
1.2. Coronavírus.....	6
1.3. Inibidores/Antivirais.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
3. MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	9
3.1. Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	9
3.1.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn.....	9
3.1.2. Equação de Kohn-Sham.....	11
3.1.3. Potencial de Troca e Correlação.....	11
3.1.3.1. Funcional de Troca Local de Densidade (LDA).....	12
3.1.3.2. Funcional de Troca e Correlação de Gradiente Generalizado (GGA).....	12
3.2. Índices de Fukui.....	12
3.3. Método de Particionamento de Hirshfeld.....	14
3.4. Funções de Base (Basis set).....	15
3.5. Centróides.....	15
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4.1. Materiais.....	16
4.1.1. 11f e 11l.....	16
4.1.2. Paxlovid.....	17
4.2. Metodologia.....	17
5. FORMA E ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	18
5.1. MEP e Índices de Fukui.....	18
5.2. Absorbância.....	24
5.3. Centroides.....	30
6. CONCLUSÃO.....	34

1. INTRODUÇÃO

1.1. Pandemia e seu histórico

Em 2019, um vírus foi descoberto na cidade de Wuhan, na China (ZHANG et al., 2020). Esse vírus, que causou um surto de pneumonia, foi posteriormente identificado como o *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-Cov 2). Em pouco tempo, o surto se espalhou pelo mundo, o que o levou a ser classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia, tornando-se um sério problema de saúde global (ZHANG et al., 2020).

Vale ressaltar que a estrutura da SARS-Cov 2 é quase idêntica à do seu antecessor, o SARS-Cov, que causou um surto em 2004. Embora esse ocorrido tenha sido contido rapidamente, em seis meses, até o momento ainda não existe um tratamento aprovado para esse vírus. Em 2012, um outro vírus semelhante, chamado *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV), surgiu e apresentou um risco maior, com a causa de falha renal (ZHANG et al., 2020). É importante notar que, a partir da infecção pelo vírus, surge a doença causada por ele, que foi denominada *coronavírus disease 2019* (COVID-19). No entanto, os sintomas variam de pessoa para pessoa e podem se manifestar de diferentes maneiras (XAVIER et al., 2020).

A transmissão do vírus ocorre por meio de gotículas de saliva, o que significa que as pessoas correm um risco significativo de serem infectadas ao entrar em contato com outras pessoas infectadas. Por esse motivo, foram recomendadas medidas de distanciamento social e uso de máscaras para conter a propagação do vírus.

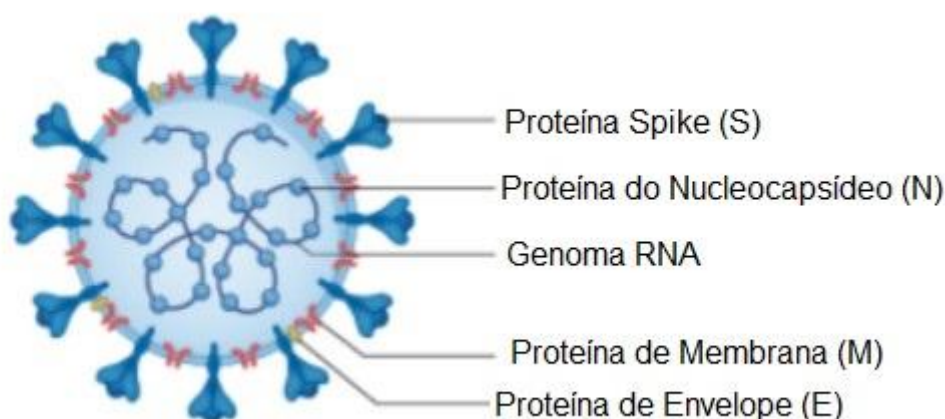
1.2. Coronavírus

O Coronavírus, como já dito no tópico anterior, não foi o primeiro vírus. Se partirmos desde o início, ele é derivado do *Coronaviridae*, uma família na qual se divide em três tipos de vírus: o alfacoronavírus; *beta* coronavírus; *gama* coronavírus e *delta* coronavírus. O Coronavírus que conhecemos e infecta os humanos é derivado dos *beta* coronavírus que consiste em problemas respiratórios, algo idêntico aos resfriados comuns (HARTENIAN et al., 2020).

Em termos de estrutura, seu genoma apresenta um RNA composto por uma membrana composta por quatro diferentes proteínas: a proteína S, que tem como papel a fusão com a membrana da célula do hospedeiro; a proteína M que viabiliza a incorporação de componentes virais essenciais em novos vírions durante a morfogênese;

a proteína N que protege o RNA do vírus; e a proteína E que participa da montagem viral e na criação de nanoporos aquosos na membrana do vírus, todas essas proteínas podem ser observadas na figura abaixo com maior clareza. (HARTENIAN et al., 2020).

Figura 1 - Estrutura do Coronavírus



Fonte: Adaptado de Lamers e Haagmans (2022)

O conhecimento da estrutura do Coronavírus é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos e vacinas eficazes contra a doença, assim como é importante para o estudo dos inibidores e de sua eficácia.

1.3. Inibidores/Antivirais

Na tentativa de encontrar uma cura ou tratamento eficaz para a COVID-19, foram utilizados vários fármacos. Dois fármacos em particular, a cloroquina e a hidroxicloroquina, foram amplamente debatidos e geraram controvérsias. Embora tenham apresentado resultados relativamente positivos em testes *in vitro*, tais medicamentos não se mostraram eficientes em testes realizados em organismos vivos (GROSSE et al., 2021). Infelizmente, apesar do alerta da OMS sobre a não utilização desses fármacos, muitos países, como o Brasil, continuaram com seu uso (MATTOS, 2021).

Outros três fármacos também se destacaram no cenário da busca por uma cura ou tratamento eficaz para a COVID-19. Em outubro de 2020, a FDA (Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos) aprovou o Remdesivir como o primeiro antiviral que demonstrou eficácia contra o SARS-CoV-2. No entanto, seu custo elevado e disponibilidade restrita apenas em ambiente hospitalar limitaram seu uso (HADDAD et al., 2024).

Dada a necessidade de tratamento para pacientes não hospitalizados, a FDA autorizou o uso do Paxlovid e do Molnupiravir como medicamentos alternativos. Observou-se uma notável melhora, com o Molnupiravir demonstrando uma redução

significativa de 31% na hospitalização ou mortalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (HADDAD et al., 2024). Similarmente, o Paxlovid, também bem-sucedido, é um medicamento antiviral de administração oral que atua inibindo a atividade da principal protease do vírus. Rapidamente tornou-se o principal método de tratamento, reduzindo o risco de hospitalização em 89% (WEN et al., 2022).

Com base nas informações descritas por (DAI et al., 2020), a maioria dos estudos de inibidores para o tratamento da COVID-19 está direcionada para a inibição de uma proteína localizada no SARS-CoV-2, mais especificamente a proteína Mpro, também nomeada como a principal protease. Esses inibidores são derivados da família das α -cetoamidas e têm como alvo os sítios ativos da proteína Mpro, apresentando alta interação e uma considerável flexibilidade de síntese.

Em particular, os inibidores 11a e 11b foram identificados como tendo uma promissora atividade anti-SARS-CoV-2 in vitro, além de não demonstrarem citotoxicidade significativa. Esses resultados destacam a eficácia potencial desses inibidores como agentes terapêuticos bem-sucedidos contra a COVID-19, esses inibidores podem ser observados na figura abaixo junto da estrutura central composta em todos os inibidores dentro a família alfa-cetoamina e é o principal meio de se neutralizar a Mpro. (DAI et al., 2020).

O estudo desses inibidores é fundamental para o desenvolvimento de novos tratamentos eficazes contra a COVID-19, principalmente devido ao fato do mesmo não ser amplamente estudado no quesito computacional, possibilitando outros pontos a serem mencionados e analisados para futuros projetos ou estudos. Embora a pandemia tenha terminado, a doença persiste. Portanto, é necessário um estudo contínuo sobre esses inibidores para desenvolver tratamentos mais eficazes e melhorar a qualidade de vida das pessoas vulneráveis, seja atualmente ou futuramente.

Figura 2 - Amostra dos inibidores presentes na família α -cetoamidas



Fonte: Adaptado de Dai et al. (2020)

2. OBJETIVOS

Dado todo o contexto por trás da pandemia e sobre os inibidores, o presente trabalho tem como objetivo o estudo desses inibidores por meio de uma abordagem computacional molecular para a compreensão de características relevantes na escolha de bons candidatos para futuros estudos.

3. MÉTODOS COMPUTACIONAIS

3.1. Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

A Density Functional Theory (DFT) tem recebido bastante atenção nas últimas décadas, principalmente sua popularização na comunidade de química quântica.

Embora a densidade eletrônica tenha sido utilizada em teorias anteriores, ela ganhou status definitivo com os teoremas formulados por Hohenberg e Kohn em 1964 (De Proft et al., 2002). Estes teoremas estabeleceram a densidade eletrônica $\rho(r)$ como a variável fundamental para sistemas atômicos e moleculares, substituindo a função de onda Ψ . Os teoremas também demonstraram que a energia do estado fundamental e a densidade eletrônica podem ser obtidas através de um princípio variacional, minimizando a energia com respeito às variações na densidade eletrônica (De Proft et al., 2002).

Em 1965, Kohn e Sham apresentaram um método prático que utilizava orbitais para construir a densidade eletrônica, resultando nas equações de Kohn-Sham. Essas equações, semelhantes às de Hartree-Fock, incluem um potencial de troca-correlação desconhecido. A DFT, portanto, permite a incorporação aproximada da correlação eletrônica com um custo computacional menor comparado aos outros métodos (De Proft et al., 2001).

3.1.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn

Os teoremas de Hohenberg-Kohn são de extrema importância para a teoria do funcional da densidade (DFT), mais precisamente ele é baseado em dois teoremas.

O primeiro teorema tem como descrição que a densidade do estado fundamental $\rho(r)$ determina o potencial externo de energia $v(r)$ dentro de uma constante aditiva trivial. (HOHENBERG et al., 1964).

Para que esse teorema seja provado, é necessário utilizar de dois operadores de energia potencial externa diferentes V e V' que diferem mais do que uma constante, ou seja, $V_i = -V' + \text{constante}$, devem levar a diferentes funções de onda de estado fundamental Ψ e Ψ' . As equações de Schrödinger para os operadores V e V' são:

$$\hat{H}\psi = (\hat{T} + \hat{U} + \hat{V})\psi = E\psi$$

$$\hat{H}'\psi' = (\hat{T} + \hat{U} + \hat{V}')\psi' = E'\psi'$$

Onde tanto E quanto E' são as respectivas energias no estado fundamental. Supondo agora que $\psi = \psi'$, por subtração, temos que:

$$\hat{V} - \hat{V}' = E - E'$$

Como $(E - E')$ é contínuo, e portanto a diferença entre $\hat{V}$ e $\hat{V}'$ não podendo ser maior que a constante. Partindo para o princípio variacional para a energia, temos que:

$$E = (\psi|\hat{H}|\psi) < (\psi'|\hat{H}|\psi')$$

Em casos de $\psi \neq \psi'$, ficamos com $E \leq (\psi'|\hat{H}|\psi')$, se considerarmos que $E = (\psi'|\hat{H}|\psi')$, portanto $H\psi' = E\psi'$ o que contradiz a suposição de não degenerescência do estado fundamental. Resultando na seguinte equação.

$$(\psi|\hat{H}|\psi) = E' + \int \rho'(r)[v(r) - v'(r)]dr$$

Que se torna:

$$E < E' + \int \rho'(r)[v(r) - v'(r)]dr$$

Similar para E' , temos que:

$$E' = (\psi'|\hat{H}|\psi') < (\psi|\hat{H}|\psi)$$

$$E' < E + \int \rho(r)[v'(r) - v(r)]dr$$

Ao adicionar as duas desigualdades com a suposição de que $\rho(r) = \rho'(r)$, então leva à contradição.

$$E + E' < E + E'$$

Isso prova que, para cada densidade de estado fundamental não degenerada $\rho(r)$, existe uma e apenas uma função de onda de estado fundamental que daria origem a essa densidade.

O segundo teorema tem como descrição que a densidade do estado fundamental $\rho(r)$ pode ser determinada a partir do funcional de energia do estado fundamental $E[\rho]$ por meio do princípio variacional, variando apenas a densidade (HOHENBERG et al., 1964).

3.1.2. Equação de Kohn-Sham

A Equação de Kohn-Sham, assim como os teoremas Hohenberg-Kohn, é uma peça fundamental para a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), se não o centro do DFT, porque fornece uma abordagem prática e eficiente para calcular as propriedades eletrônicas de sistemas complexos, como átomos e moléculas. Com base em sua importância, foi desenvolvido uma equação por Kohn-Sham, ela é definida como:

$$H\psi_i(\bar{x}) = (-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ext} + V_H + V_{xc})\psi_i(\bar{x}) = \epsilon_i\psi_i(\bar{x})$$

Onde $\psi_i(\bar{x})$ é a função de onda do elétron, os potenciais sendo, V_{ext} o potencial externo, V_H o potencial de Hartree e V_{xc} o potencial de troca-correlação respectivamente, e por último o ϵ_i sendo a representação da energia.

Nessa equação, os elétrons são tratados como partículas não interagentes em um potencial efetivo, simplificando o problema ao dividir a interação eletrônica em termos de um conjunto de orbitais de Kohn-Sham. Isso permite a resolução de problemas de muitos corpos de forma mais simples, levando a previsões precisas de estruturas moleculares, propriedades e reatividades (BYLASKA et al., 2008).

Em resumo, a Equação de Kohn-Sham é uma peça chave do DFT, tornando possível realizar simulações computacionais eficientes e precisas em uma ampla gama de sistemas químicos e materiais.

3.1.3. Potencial de Troca e Correlação

Um dos motivos pelos quais o DFT apresenta um aproveitamento muito grande em seus resultados, se deve aos funcionais de troca e correlação, pois representa a contribuição da interação eletrônica que não é considerada explicitamente nas aproximações mais simples. A combinação adequada de troca e correlação é essencial para obter resultados precisos em cálculos teóricos de estruturas moleculares e propriedades. (SWART et al., 2004). É importante ressaltar a origem dos funcionais de troca e correlação (XC). No formalismo da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), esses funcionais emergem como um termo residual que não é calculado explicitamente. Eles representam um conglomerado de incertezas na aproximação. Esse potencial de troca e correlação possui diversas "faces", pois pode ser aproximado de várias maneiras.

3.1.3.1. Funcional de Troca Local de Densidade (LDA)

O LDA é uma aproximação comum na DFT, onde a energia de troca e correlação é expressa como uma função local da densidade eletrônica no ponto considerado.

Essa abordagem simplifica o cálculo da energia de troca e correlação, assumindo que as propriedades locais da densidade eletrônica são suficientes para descrever os efeitos de troca e correlação em todo o sistema.

$$E_{xc}^{LDA}[n] = \int n(r) \varepsilon_{xc}^{LDA}(n(r)) dr$$

Onde $n(r)$ é a densidade eletrônica no ponto r e ε_{xc}^{LDA} é a energia por elétron do funcional de troca e correlação.

3.1.3.2. Funcional de Troca e Correlação de Gradiente Generalizado (GGA)

Os funcionais GGA são uma extensão dos funcionais LDA, levando em consideração não apenas a densidade eletrônica local, mas também seus gradientes espaciais. Isso permite uma descrição mais precisa dos efeitos de troca e correlação em sistemas químicos complexos, levando em conta variações locais e não locais na densidade eletrônica.

$$E_{xc}^{GGA}[n] = \int n(r) \varepsilon_{xc}^{GGA}(n(r), \nabla n(r)) dr$$

Onde $\nabla n(r)$ representa o gradiente da densidade eletrônica e ε_{xc}^{GGA} é a energia por elétron do funcional de troca e correlação de GGA, que depende não apenas da densidade eletrônica local, mas também de seus gradientes espaciais.

3.2. Índices de Fukui

Os índices de fukui são instrumentos importantes utilizados na química computacional, tendo como principal objetivo o estudo de reatividade das moléculas e de sítios em reações químicas. São derivados do método de DFT e calculados a partir das variações nas cargas de Hirshfeld, ele é introduzido como a derivada da densidade de elétron pelo respectivo número de elétrons (De Proft et al., 2002). Abaixo pode-se observar as funções de Fukui.

$$f(r) = \left(\frac{\rho(r)}{N} \right)_v$$

Devido ao fato da densidade de elétrons ($\rho(r)$) ser descontínuo em relação ao número total de elétrons (N), ele pode ser escrito em outras duas funções, dado por.

$$f^+(r) = \left(\frac{\rho(r)}{N} \right)_v^+$$

$$f^-(r) = \left(\frac{\rho(r)}{N} \right)_v^-$$

A função de Fukui é uma quantidade que, para sistemas isolados, possui um valor ao adicionar elétrons e outro ao subtraí-los; estes são generalizações exatas das densidades orbitais LUMO (f^+) e HOMO (f^-) respectivamente, familiares das teorias orbitais aproximadas (PARR & YANG, 1981).

Dentro de uma aproximação de diferenças finitas, essas mesmas equações podem ser reescritas como.

$$f^+(r) \approx \rho_{n+1}(r) - \rho_n(r)$$

$$f^-(r) \approx \rho_{n-1}(r) - \rho_n(r)$$

Onde ρ_{n+1} , ρ_{n-1} e ρ_n são as respectivas densidades dos números de elétrons $N+1$, $N-1$ e N . E de forma condensada aos átomos, elas foram propostas por Yang and Mortier (YANG & MORTIER, 1986), dado por.

$$f_k^+(r) \approx q_k(N + 1) - q_k(N)$$

$$f_k^-(r) \approx q_k(N) - q_k(N - 1)$$

Essas equações são as representações dos índices de Fukui, onde $q_k(N)$, $q_k(N - 1)$ e $q_k(N + 1)$ São a população atômica do átomo J em $N+1$, N e $N-1$ respectivamente. Os índices oferecem uma vantagem significativa em comparação com as funções descritas anteriormente, pois esses índices já estão vinculados aos átomos do sistema em estudo e podem ser facilmente obtidos através de cálculos simples de população eletrônica.

Outro formato que permite aproximar do HOMO e LUMO, pode ser representado por (DE PROFT et al., 2002).

$$f^+(r) = \rho_{LUMO}(r)$$

$$f^-(r) = \rho_{HOMO}(r)$$

3.3. Método de Particionamento de Hirshfeld

O uso do método de Hirshfeld tem sido fundamental para a interpretação de interações intermoleculares e propriedades de materiais de muitas estruturas. E para o DFT não é diferente, o método de Hirshfeld é frequentemente utilizado para gerar distribuições de densidade eletrônica realistas e precisas para sistemas moleculares.

Essas distribuições de densidade são essenciais para cálculos de DFT, pois fornecem informações detalhadas sobre a localização e a natureza das interações intermoleculares, bem como sobre as propriedades eletrônicas dos materiais. Além disso, ele apresenta um papel excepcional para os cálculos dos índices de Fukui, pois o mesmo não leva em consideração valores negativos presentes nos índices de Fukui, o que resulta em uma análise interpretativa mais facilitada (SPACKMAN et al., 2009).

Como primeira etapa, é necessário introduzir um parâmetro, no caso a diferença de densidade entre a carga da molécula $\rho^{mol}(r)$ e a densidade de carga pro molecular $\rho^{pro}(r)$.

$$\Delta\rho(r) = \rho^{mol}(r) - \rho^{pro}(r)$$

Tal que:

$$\rho^{pro}(r) = \sum \rho_i^{at}(r)$$

Onde $\rho_i^{at}(r)$ é densidades eletrônicas esfericamente médias dos vários átomos, a partir disso é possível determinar uma função ação, dado por:

$$w_a(r) = \frac{\rho_a^{at}(r)}{\rho^{pro}(r)}$$

Com $w_a(r)$ sendo a ação, e $\rho_a^{at}(r)$ a densidades eletrônicas esfericamente médias dos vários átomos, portanto, calcular a carga atômica efetiva.

$$q_a = - \int \Delta\rho(r) w_a(r)$$

Concluindo que o método de particionamento de Hirshfeld consiste na criação de uma pro molécula em densidades bem definidas de átomos. Por fim, a densidade de carga (ponto a ponto) é dividida de maneira proporcional às respectivas contribuições dos átomos na densidade de carga da pro molécula.

3.4. Funções de Base (Basis set)

As funções de base são ferramentas essenciais para os cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT), uma vez que, dependendo da escolha da base, é possível obter resultados de alta precisão com um custo computacional reduzido (Silva, 2023). As funções de base dividem-se em duas categorias: a base mínima SZ (Single Zeta) e a base dupla DZ (Double Zeta) (Silva, 2023). Ao utilizar programas como o Gaussian, a base mínima SZ inclui conjuntos de base como o STO-3G, enquanto a base dupla DZ abrange conjuntos como o 6-31G. A escolha entre essas bases permite variar a precisão dos resultados e o custo computacional, conforme a base empregada.

3.5. Centróides

Assim como os demais tópicos relatados, os centroides apresentam uma função importante, auxiliando na análise de distribuição de carga, como a identificação de regiões mais suscetíveis a participar de reações químicas e identificar regiões da molécula com alta densidade eletrônica, o que permite descobrir sítios reativos.

Portanto as posições dos centroides são de extrema importância, e no contexto do DFT, elas estão diretamente associados aos índices de Fukui, mais precisamente aos dados estabelecidos em f^+ (entrada de elétrons) e f^- (saída de elétrons), as posições podem ser calculadas a partir de (DEIENNO et al, 2023).

$$C_k(f^L) = \frac{(\sum_{k=1}^N f_k^L d_k)}{(\sum_{k=1}^N f_k^L)}$$

Onde C_k representa a posição do centroide, o d_k representa a componente, seja ela x, y ou z, da posição do k-ésimo átomo. Assim como f_k^L representa os índices de Fukui f^+ e f^- , com $L = +$ ou $-$, estimados para o k-ésimo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

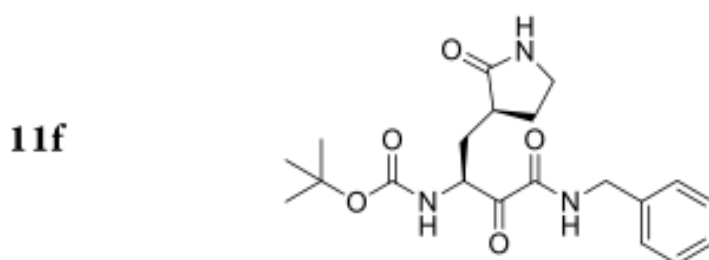
Os materiais utilizados para este estudo foram os inibidores 11f e 11l, e a Paxlovid como comparativo de um fármaco bem sucedido.

4.1.1. 11f e 11l

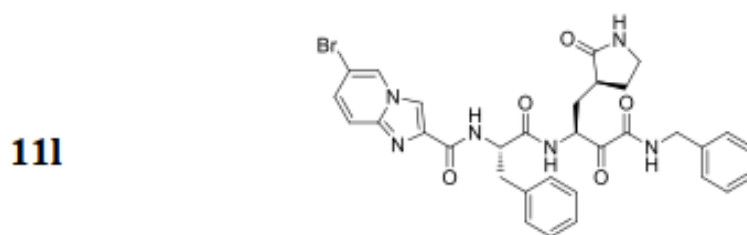
Optou-se por estudar apenas os inibidores 11f e 11l, pertencentes à família das α -cetoamidas, pois não apresentaram resultados tão satisfatórios quanto outros inibidores (ZHANG et al., 2020). Por essa razão, não foram anteriormente aprofundados em estudos computacionais de abordagem molecular. Assim, o presente estudo será baseado nesses inibidores, a fim de avaliar sua reatividade e possíveis interações eletrostáticas, visando uma futura seleção de candidatos mais promissores para o desenvolvimento de fármacos eficazes contra o vírus COVID-19.

Além disso, o inibidor 11l destaca-se por conter um haleto de Bromo em uma de suas extremidades. Este estudo envolveu cálculos que exploraram a substituição dos haletos, especificamente os átomos selecionados foram Bromo, Cloro e Flúor, visando investigar suas potenciais influências na atividade do composto.

Figura 3 - Estrutura do inibidor 11f das α -cetoamidas



Fonte: ZHANG et al., 2020

Figura 4 - Estrutura do inibidor 11I das α -cetoamidas

Fonte:ZHANG et al., 2020

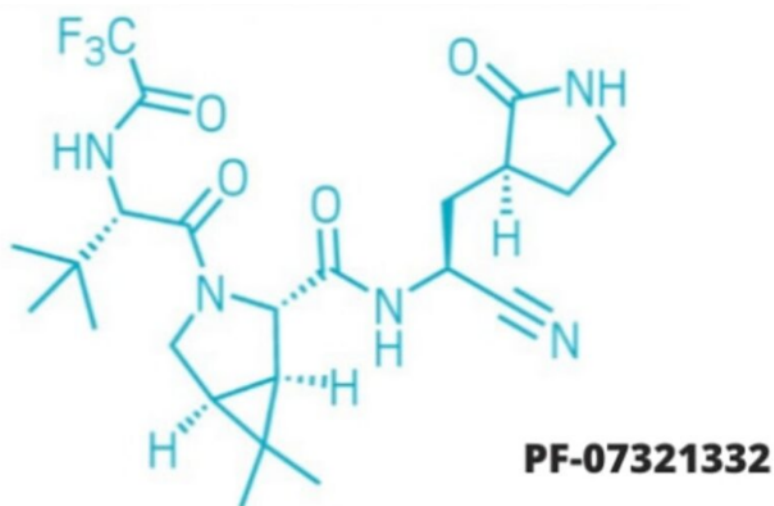
4.1.2. Paxlovid

Conforme introduzido anteriormente, o Paxlovid se destaca como um dos fármacos mais significativos e bem-sucedidos no combate ao risco de hospitalização. É crucial compreender sua estrutura, uma vez que o Paxlovid é uma combinação de PF-07321332 e Ritonavir.

O PF-07321332 constitui o composto ativo principal do Paxlovid, sendo um medicamento antiviral desenvolvido pela Pfizer para o tratamento da COVID-19. Por outro lado, o Ritonavir atua como um inibidor da protease viral. Quando combinado com o PF-07321332 no Paxlovid, o Ritonavir desempenha um papel crucial ao retardar o metabolismo ou a quebra do PF-07321332, prolongando sua atividade no corpo e, consequentemente, fortalecendo a luta contra o vírus SARS-CoV-2 (WEN et al., 2022).

O Paxlovid é projetado para inibir a atividade da protease SARS-COV-2-3Cl, essencial para a replicação do coronavírus. A inclusão de uma dose reduzida de ritonavir contribui para retardar o metabolismo ou a degradação do PF-07321332, mantendo sua eficácia no organismo por um período prolongado e reforçando a resposta contra o vírus (WEN et al., 2022).

Figura 5 - Estrutura do inibidor Paxlovid



Fonte: ESTADÃO, 2021

4.2. Metodologia

Em relação à metodologia utilizada, as estruturas dos inibidores foram construídas no software *GaussView* e, em seguida, totalmente otimizadas por meio do DFT. Utilizou-se dos funcionais de troca e correlação B3LYP e o conjunto de base polarizada 6-31G(d,p) e 6-311G(d,p). Além disso, para uma melhor visualização do ponto de vista eletrostático da estrutura estudada e analisada, ocorreu o cálculo do mapa do potencial eletrostático molecular (MEP) com o esquema chelp. Pelo fato de o vírus estar presente em meio fisiológico, o método polarizable continuum model (PCM) para simular o meio aquoso foi utilizado.

Para a análise e mapeamento da reatividade dos inibidores aqui estudados, foi empregado o método denominado como *condensed-to-atoms Fukui indexes* (CAFI). Essa técnica é capaz de estimar e identificar quais regiões da molécula apresentam maior probabilidade de interação com agentes eletrofílicos e nucleofílicos externos. Com esses resultados, é possível compreender melhor as possíveis interações dos antivirais em estudo, além de auxiliar na seleção de candidatos promissores para futuros estudos.

Para uma abordagem adicional na análise da reatividade, empregamos o estudo dos centroides. Esse método nos permitirá identificar os centros reativos relevantes de cada molécula, os quais permitiram ser comparados com os índices de Fukui, revelando as regiões mais propensas à doação (f^- dos índices de Fukui) e recebimento de elétrons (f^+ dos índices de Fukui).

É importante ressaltar que a escolha cuidadosa da metodologia é fundamental para a realização de um estudo científico de qualidade e que produza resultados confiáveis. Com as técnicas e ferramentas adequadas, é possível aprimorar a compreensão e o conhecimento sobre as moléculas e seus comportamentos em diferentes condições.

5. FORMA E ANÁLISE DOS RESULTADOS

Conforme anteriormente mencionado no extenso delineamento metodológico dedicado à seção de "Materiais e Métodos", a investigação e análise morfológica será realizada com recurso a sofisticadas técnicas computacionais, especificamente por meio da aplicação de mapas de potencial eletrostático molecular e dos índices de Fukui, os quais estão intimamente associados à Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

Além disso, será empregada a análise da absorbância juntamente com a avaliação dos centroides, derivados dos mencionados índices de Fukui, para aprofundar a compreensão da reatividade do composto inibidor em estudo.

Com o objetivo de discernir as propriedades eletrônicas do agente inibidor, tanto o mapa de potencial eletrostático (MEP) quanto os centroides emergem como ferramentas de relevância inestimável. Paralelamente, a análise da absorbância assume um papel preponderante, ao investigar o comportamento do agente inibidor, estabelecendo correlações entre a intensidade e as variações do comprimento de onda.

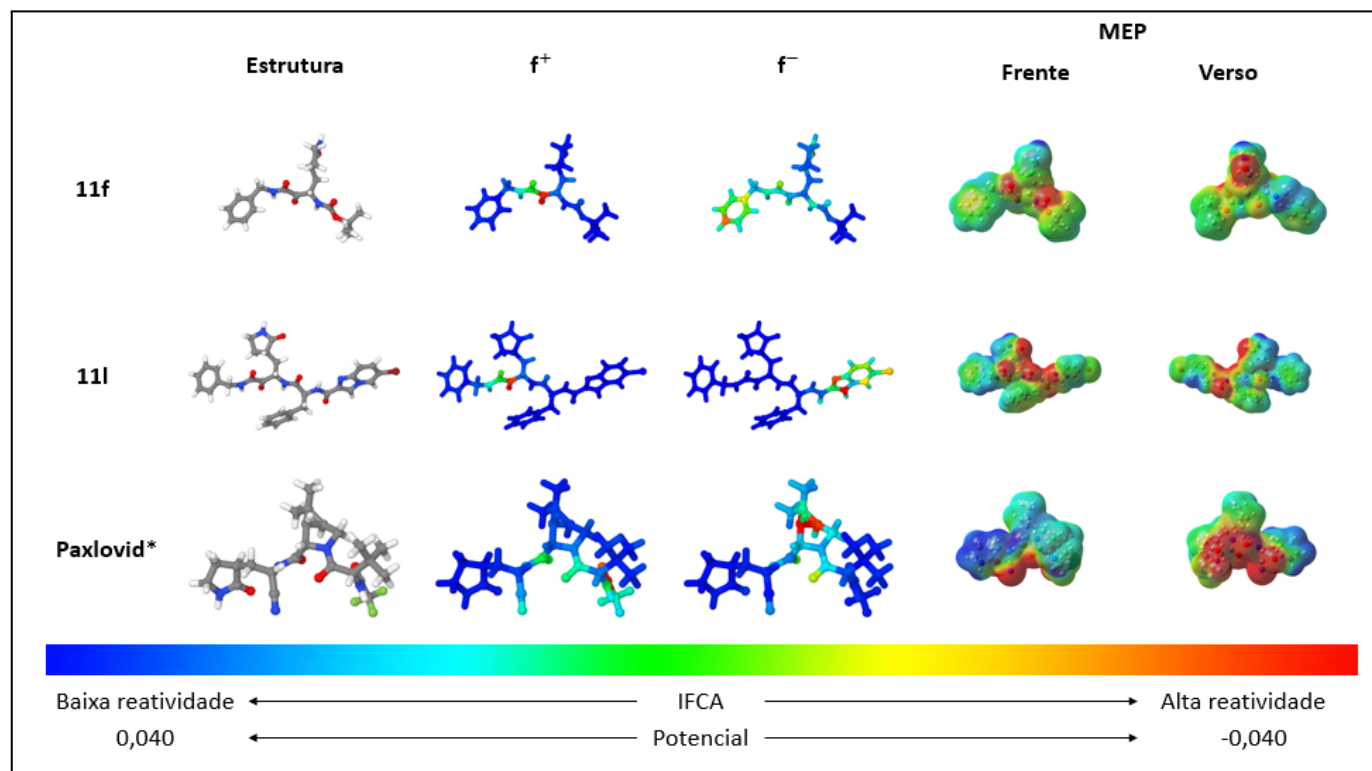
5.1. MEP e Índices de Fukui

Iniciando a partir dos resultados obtidos através da análise do mapa de potencial eletrostático (MEP), estes foram meticulosamente organizados.

Esta organização teve como objetivo primordial facilitar a comparação das estruturas analisadas em uma mesma orientação angular, viabilizando uma análise comparativa abrangente tanto em relação aos índices de Fukui quanto ao próprio MEP.

Tal abordagem, ao integrar os aspectos quantitativos dos índices de Fukui com as informações qualitativas do MEP, proporcionou uma compreensão mais profunda das propriedades eletrônicas e estruturais das moléculas em estudo, contribuindo significativamente para o avanço do conhecimento científico no campo em questão.

Figura 6 - Comparação dos índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático dos inibidores 11f e 11l com relação ao Paxlovid na base 6-31G.



Em relação à **Figura 6**, uma análise minuciosa dos dados revela distintos padrões de reatividade entre os compostos examinados. Ao iniciar com os índices de Fukui, observa-se uma convergência na coluna f^+ entre as três estruturas, indicando uma similaridade na reatividade dessas regiões. No entanto, na coluna f^- , os padrões divergem significativamente, sugerindo comportamentos distintos em termos de reatividade eletrônica.

Ao considerar o Mapa de Potencial Eletrostático (MEP), é notável que tanto o inibidor 11l quanto o Paxlovid exibem características semelhantes, regiões mais negativas no centro, com coloração mais voltadas para o vermelho e mais positivas nas regiões periféricas da molécula com coloração mais voltada ao azul. Essa distribuição de potencial eletrostático destaca áreas críticas de interação eletrostática que podem influenciar na atividade do inibidor. No que diz respeito ao HOMO (Orbital Molecular de Mais Alta Energia) e LUMO (Orbital Molecular de Mais Baixa Energia), eles são associados às colunas f^- e f^+ , isso se deve ao fato de que os cálculos estão associados aos orbitais de fronteira, permitindo portanto, estimar a localização do HOMO e LUMO.

O HOMO é localizado nos hexágonos dos inibidores 11f e 11l, sendo o 11l mais favorável devido à presença do átomo de bromo, enquanto no Paxlovid, o HOMO está próximo ao pentágono das estruturas de amida. Em contrapartida, o LUMO é encontrado na mesma região em 11l e 11f, e parcialmente no Paxlovid, com a região mais reativa próxima ao grupo trifluormetil.

Considerando o sucesso do Paxlovid no tratamento do COVID-19, é interessante observar algumas diferenças em comparação com os dois inibidores. Na coluna f^+ , o Paxlovid exibe mais regiões propensas a receptividade de elétrons, enquanto na coluna f^- , há uma maior tendência de saída de elétrons. Em um contexto geral, as diferenças observadas entre o Paxlovid e as moléculas estudadas podem indicar características associadas à baixa eficiência desses inibidores. Nesse sentido, foi realizado um estudo de substituição dos haletos do 11I para verificar se essa modificação poderia tornar suas características mais semelhantes às do Paxlovid e, eventualmente, aumentar a eficiência do inibidor.

Figura 7 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático dos diferentes haletos na base 6-31G.

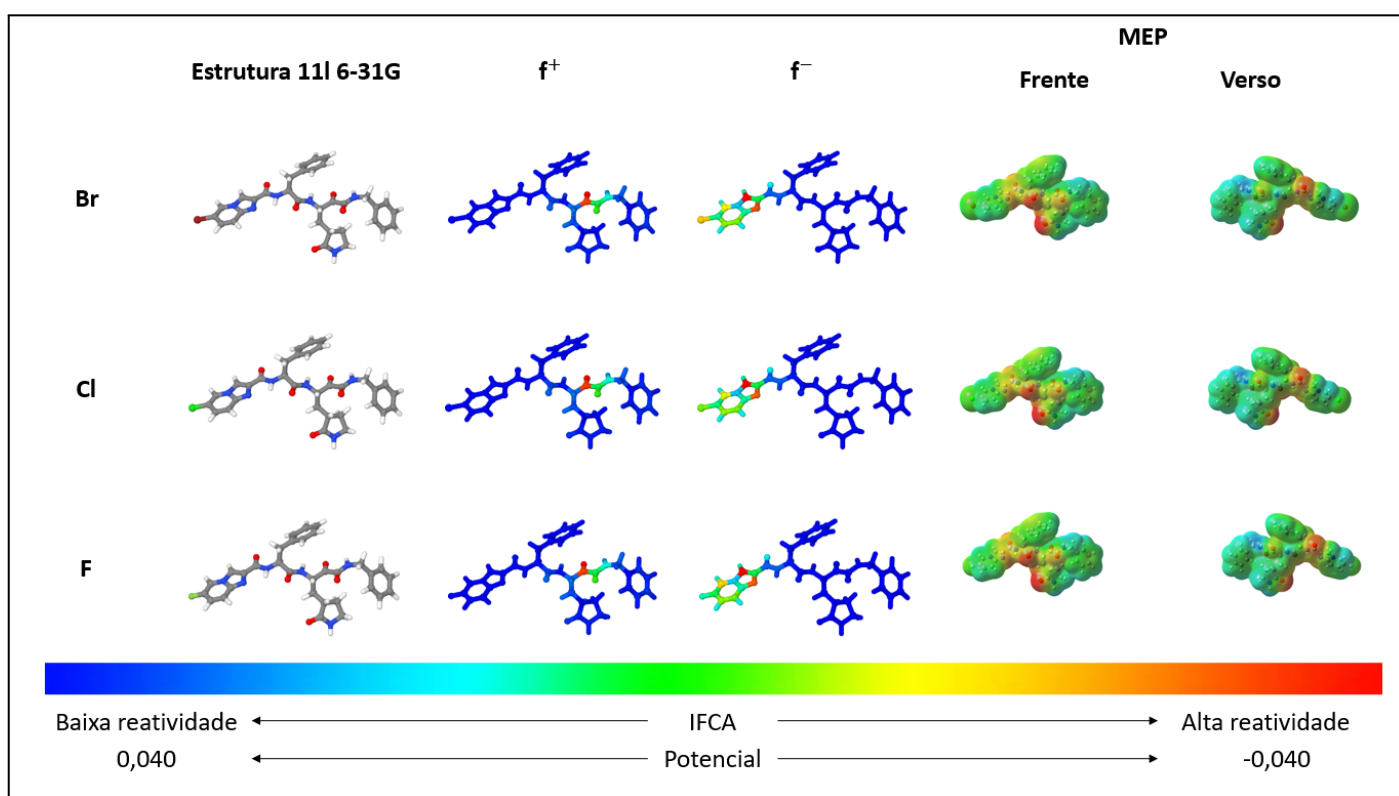
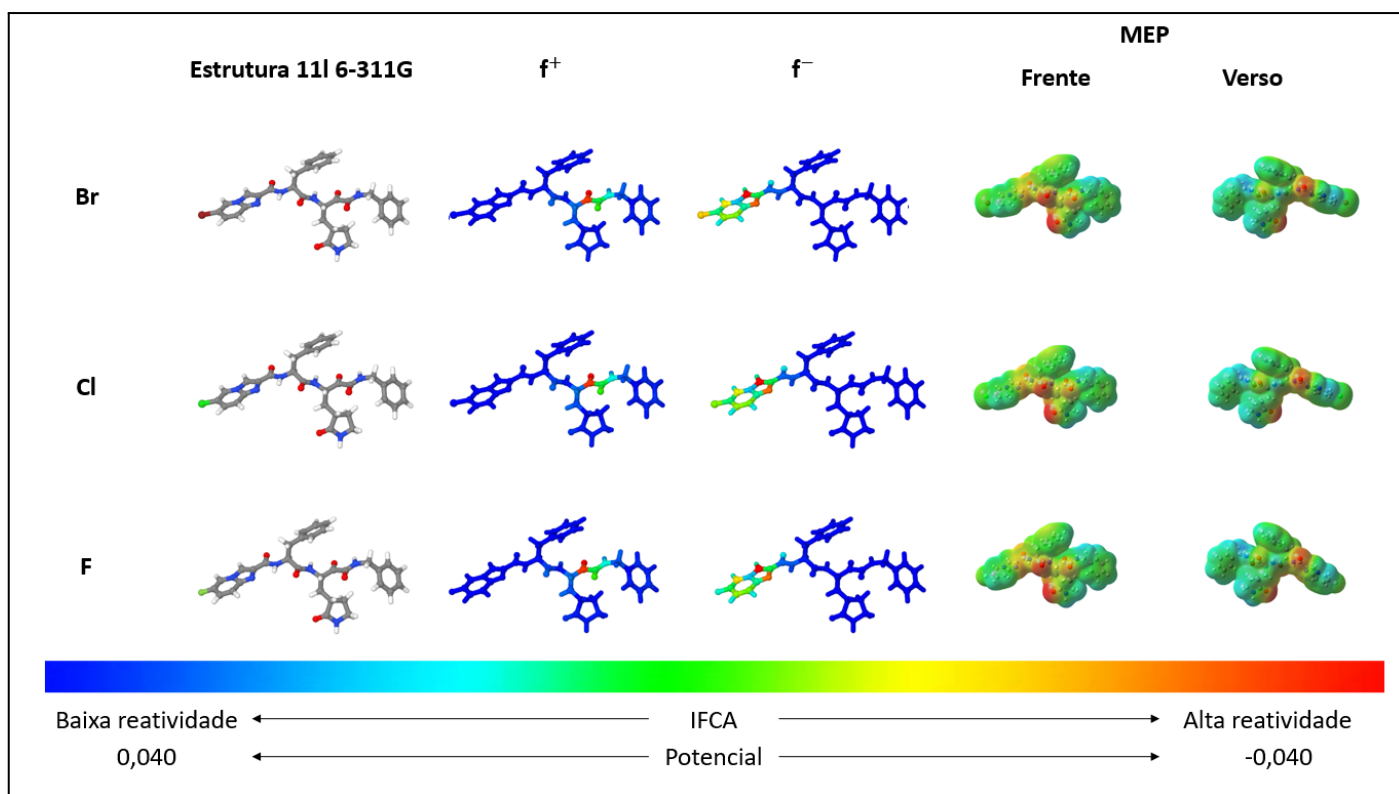


Figura 8 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático dos diferentes haletos na base 6-311G.



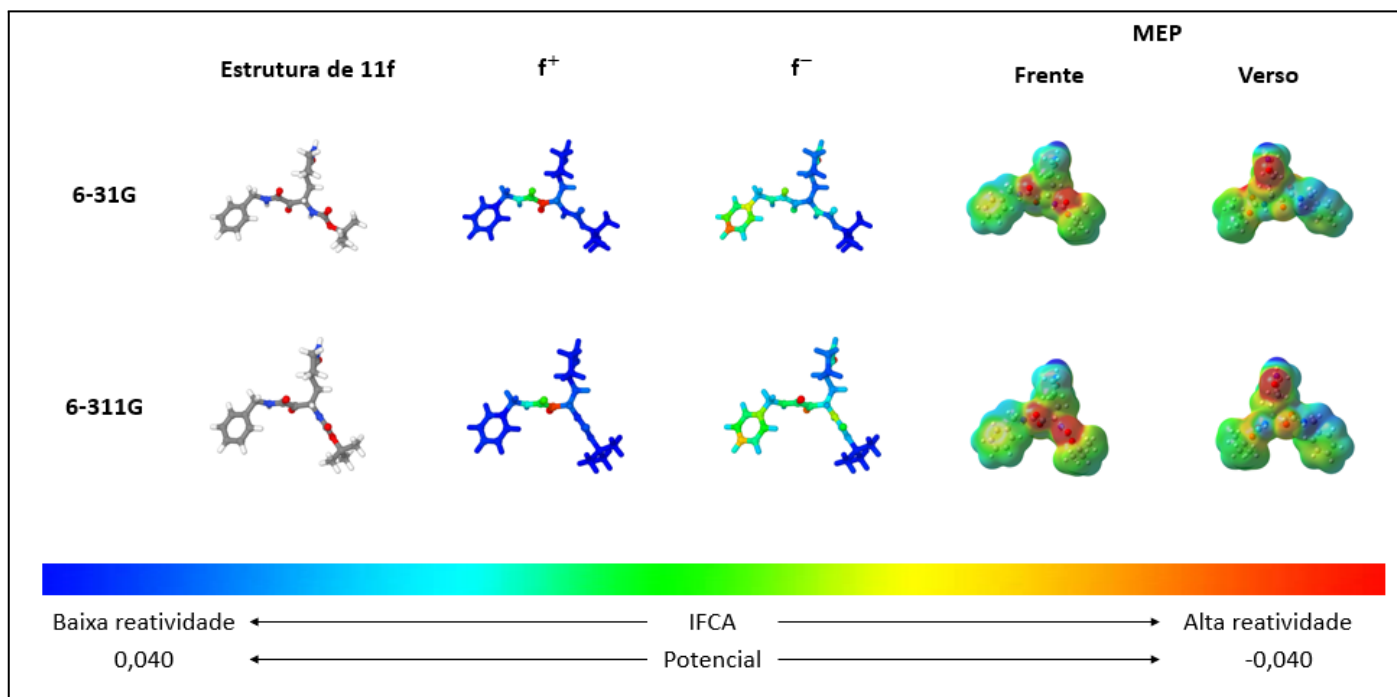
Ao procedermos à análise das **Figuras 7 e 8**, voltamos nossa atenção inicialmente para o HOMO. Nesse contexto, uma transição marcante na reatividade é evidenciada, delineando uma tendência decrescente que se desenrola de maneira gradual. Inicialmente, o haleto de bromo emerge como o mais reativo, destacando-se pela sua elevada afinidade eletrônica.

Em seguida, observamos uma diminuição na reatividade ao passarmos para o cloro, que exibe uma reatividade de magnitude intermediária. Por fim, o flúor, com sua menor capacidade de doação e aceitação de elétrons, se revela como o menos reativo dos halogênios estudados. Por outro lado, ao considerarmos os mapas de reatividade em f^+ permanecem inalterados após a troca dos haletos nessa estrutura.

Esta consistência na distribuição de propriedades eletrônicas sugere uma estabilidade estrutural compartilhada entre os compostos, especialmente em relação aos padrões de aceitação de elétrons e à disposição de sítios reativos.

Assim, observou-se que a troca do haleto não provocou deslocamentos significativos na reatividade e as alterações não demonstraram um padrão de similaridade com o Paxlovid, indicando que a estratégia utilizada pode não melhorar o desempenho do 11I. Essa mesma análise foi feita considerando a troca do conjunto de base 6-31G para 6-311G, onde foi possível concluir que a alteração das bases não afetaram os resultados de modo significativo.

Figura 9 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático das diferentes bases do inibidor 11f



Analisando a **Figura 9**, com base na coluna f^- , é perceptível uma série de sutis alterações com a variação da base utilizada. Especificamente, ao examinar o inibidor 11f na base 6-311G, identificam-se pontos de reatividade ampliados em comparação com a base 6-31G. Essas alterações são evidenciadas tanto em regiões previamente classificadas como medianamente reativas, que agora demonstram uma reatividade mais elevada, quanto em áreas previamente de baixa reatividade, que se situam em uma faixa de reatividade baixa para intermediária. Em contraste, a coluna f^+ mantém-se inalterada. Quanto ao MEP, observa-se uma similaridade: algumas regiões exibem uma tonalidade avermelhada mais intensa na base 6-311G, indicativa de regiões negativas nesses pontos específicos. Essas observações reforçam a sensibilidade do modelo computacional utilizado e destacam a influência da escolha da base na interpretação dos resultados, contudo, ainda assim apresentam resultados diferentes quando comparados à Paxlovid.

Figura 10 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático do inibidor 11I com diferentes bases com o mesmo haleto (Br)

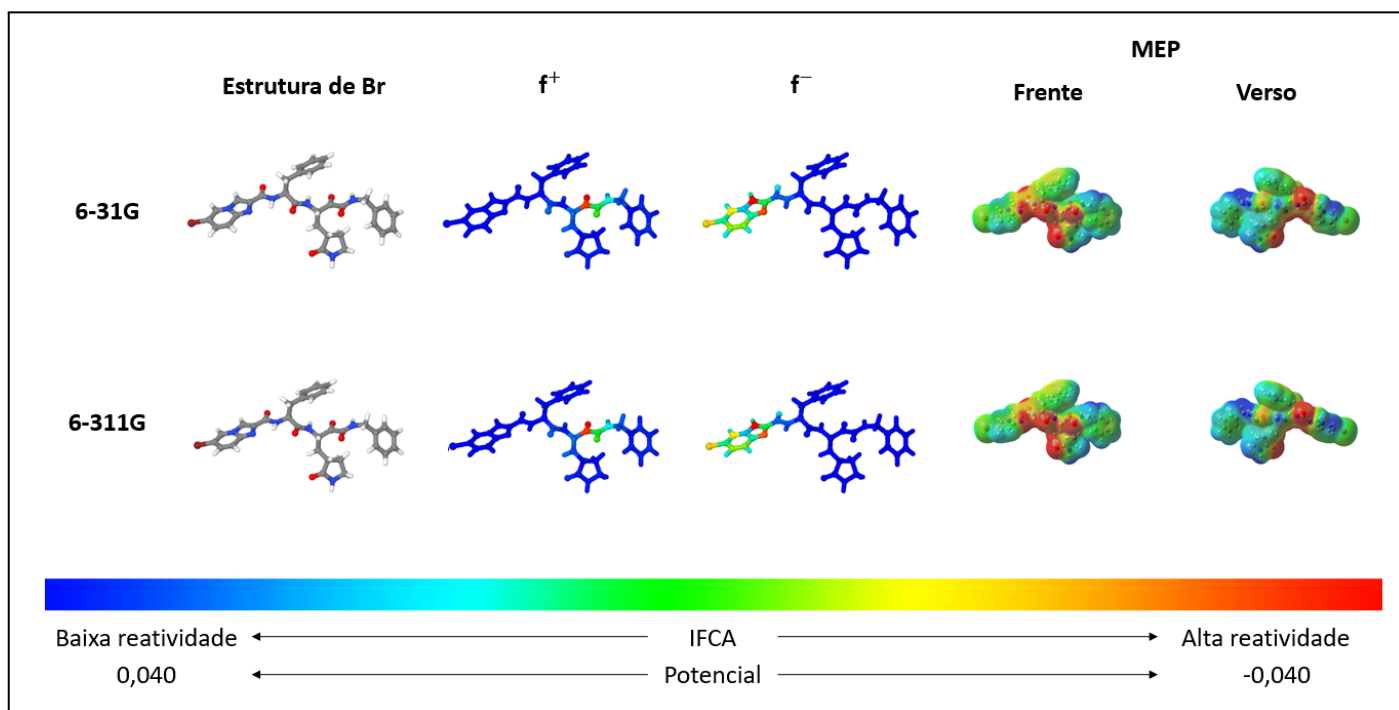


Figura 11 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático do inibidor 11I com diferentes bases com o mesmo haleto (Cl)

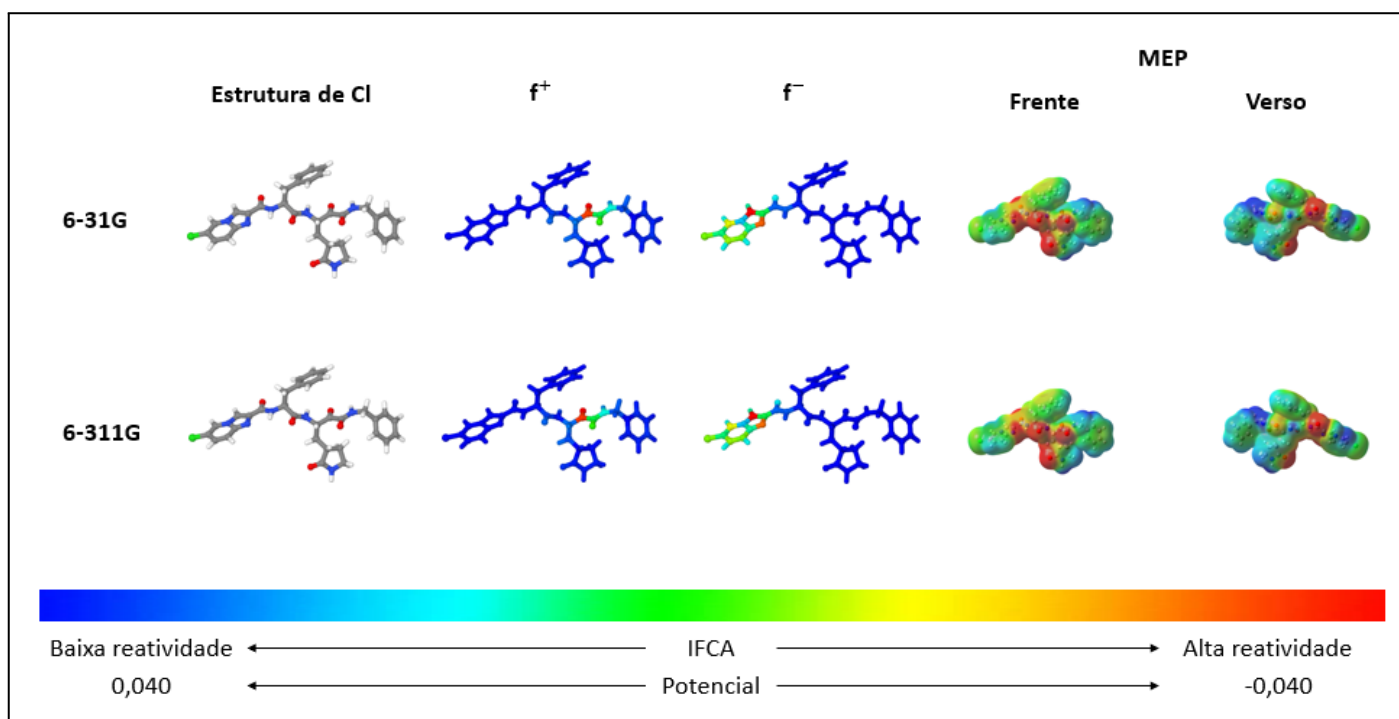
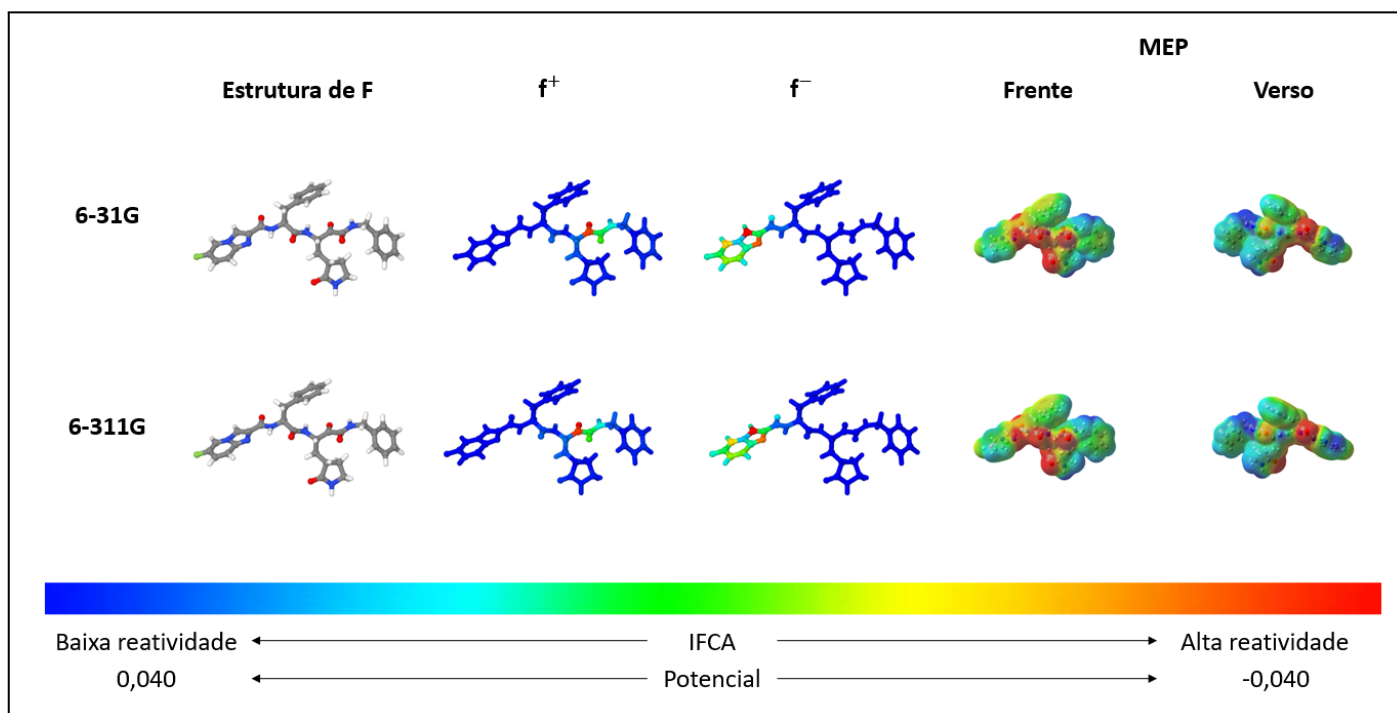


Figura 12 - Índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático do inibidor 11I com diferentes bases com o mesmo haleto (F)



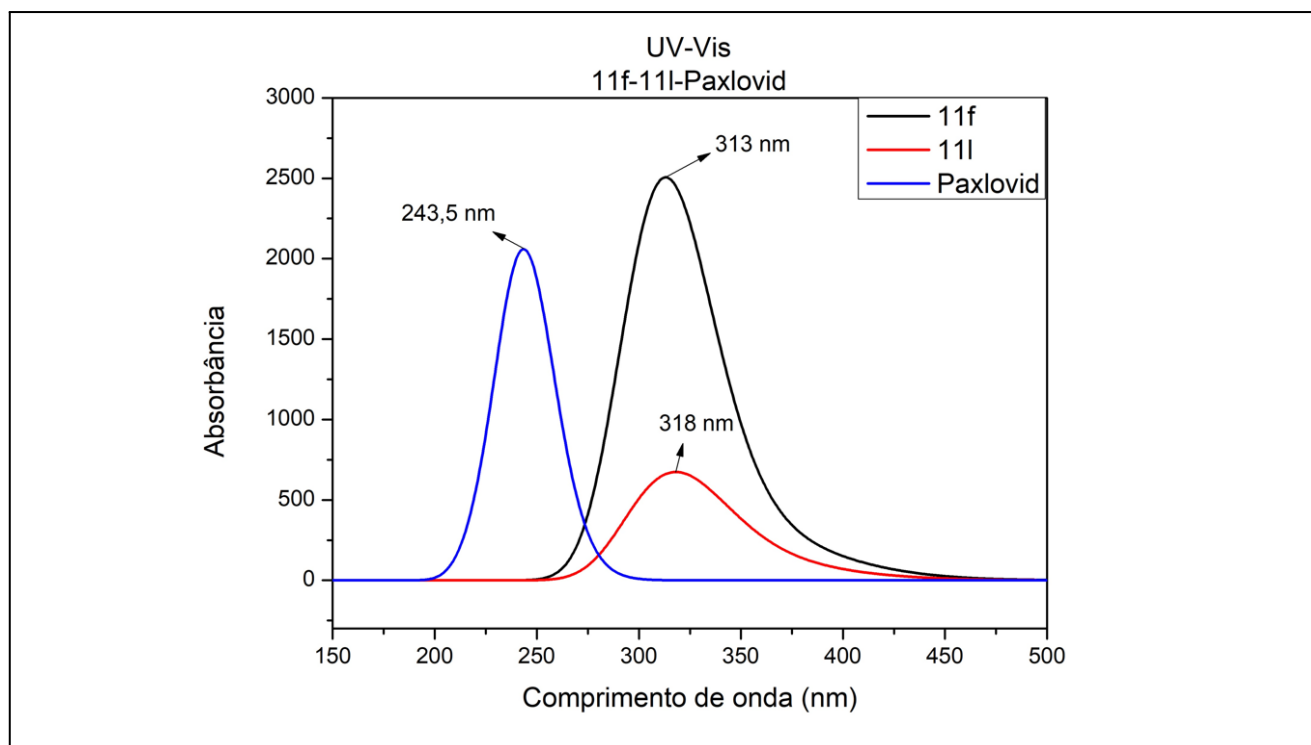
Na análise das **Figuras 10, 11 e 12**, seja no contexto do f^+ , f^- ou MEP, é possível reforçar a ideia de que para o inibidor 11I, realizar a alteração da base, não afeta os resultados de forma significativa.

5.2. Absorbância

Na etapa subsequente da pesquisa, dedicada à análise da absorbância, foram desenvolvidos gráficos que correlacionam a magnitude da absorbância em relação ao espectro de comprimento de onda.

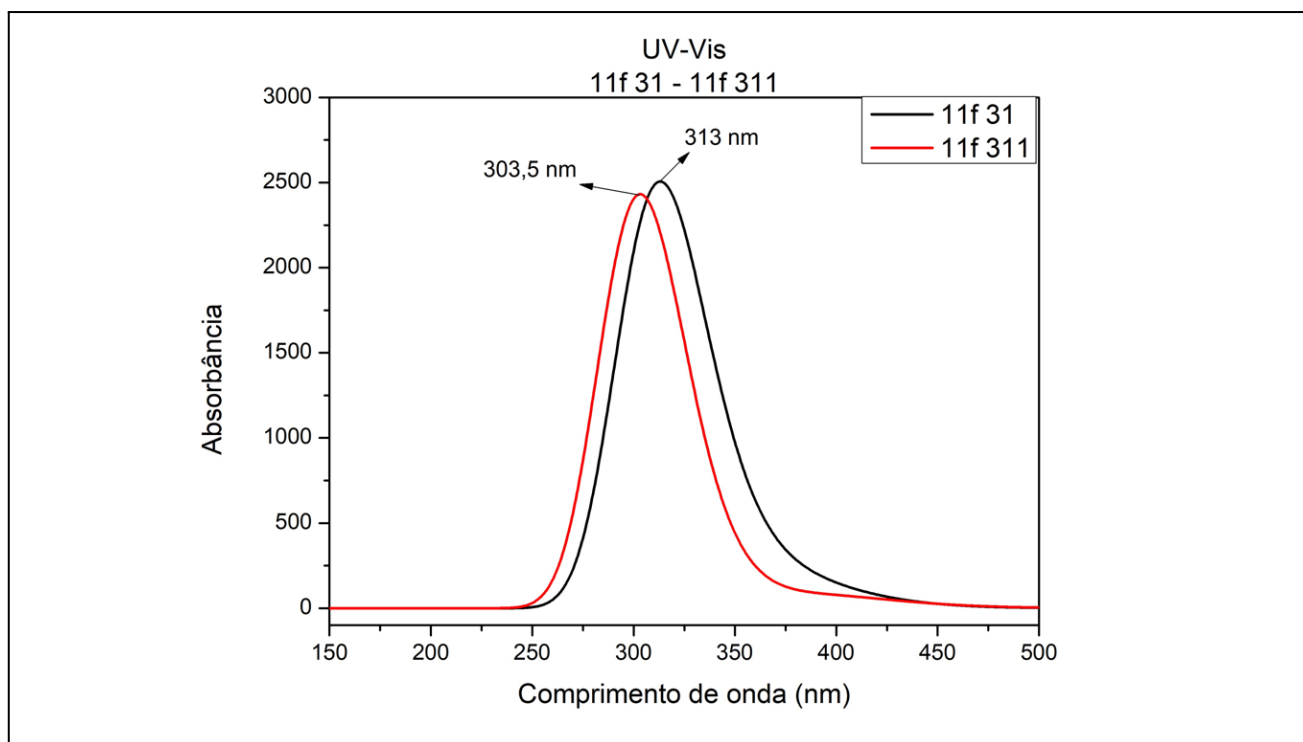
Esses gráficos não apenas proporcionam uma visão temporal do período de atividade do inibidor em relação ao comprimento de onda, mas também possibilitam a identificação precisa do ponto de máxima absorção.

Essa abordagem analítica robusta revela-se crucial para uma compreensão abrangente do comportamento do inibidor e serve para comparar com os resultados da paxlovid e identificar suas diferenças ou semelhanças qualitativas.

Figura 13 - Gráfico de absorbância nos diferentes inibidores

Na **Figura 13**, destaca-se a comparação dos três distintos inibidores, revelando características distintas em relação à sua absorbância. Notavelmente, os inibidores 11l e 11f apresentam seus picos de absorbância em comprimentos de onda aproximados, diferenciando-se significativamente apenas na intensidade, com o pico de absorbância do 11f sendo consideravelmente superior ao do 11l. Por outro lado, o Paxlovid exibe um comportamento distinto, com seu pico de absorbância ocorrendo em comprimentos de onda menores em comparação com os outros dois inibidores. Além disso, a intensidade do pico de absorbância do Paxlovid situa-se entre a do 11l e a do 11f.

Figura 14 - Gráfico de absorbância de bases 6-31G e 6-311G na estrutura 11f



Observando a **Figura 14**, ao comparar os picos de absorbância entre os conjuntos de bases estudados para o 11f, observa-se um leve deslocamento para comprimentos de onda menores com o 311G. Além disso, a intensidade da absorbância não apresenta uma diferença substancial entre as duas bases. Essa consistência na resposta espectral sugere uma robustez nos resultados obtidos, independente da escolha da base utilizada no estudo.

Figura 15 - Gráfico de absorvância de bases 6-31G e 6-311G do inibidor 11I com haleta de Bromo

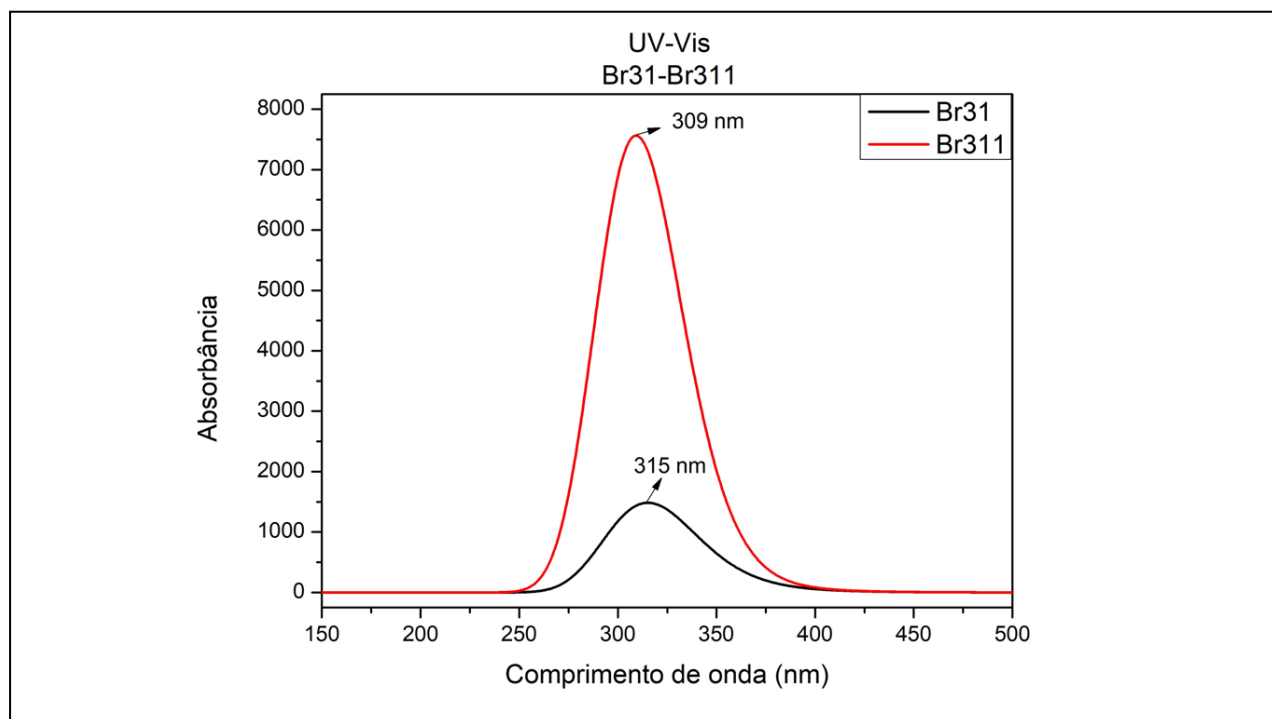


Figura 16 - Gráfico de absorvância de bases 6-31G e 6-311G do inibidor 11I com haleta de Cloro

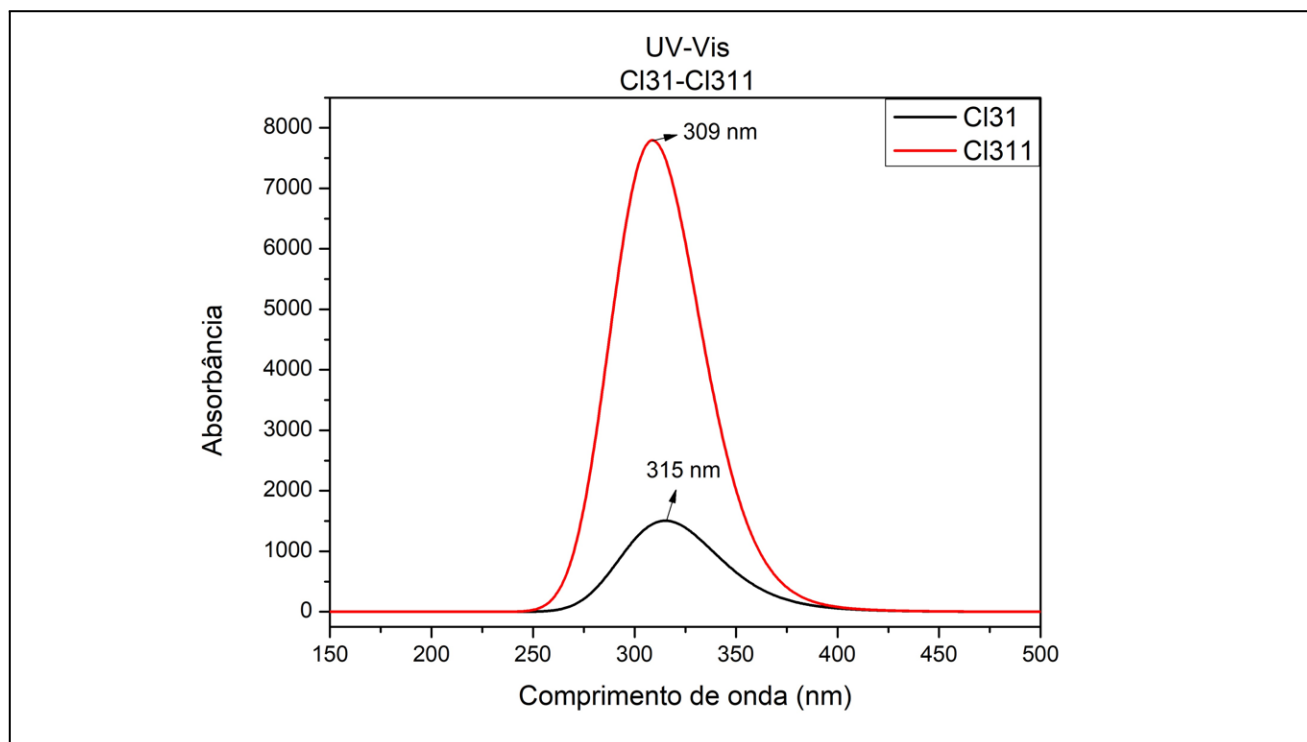
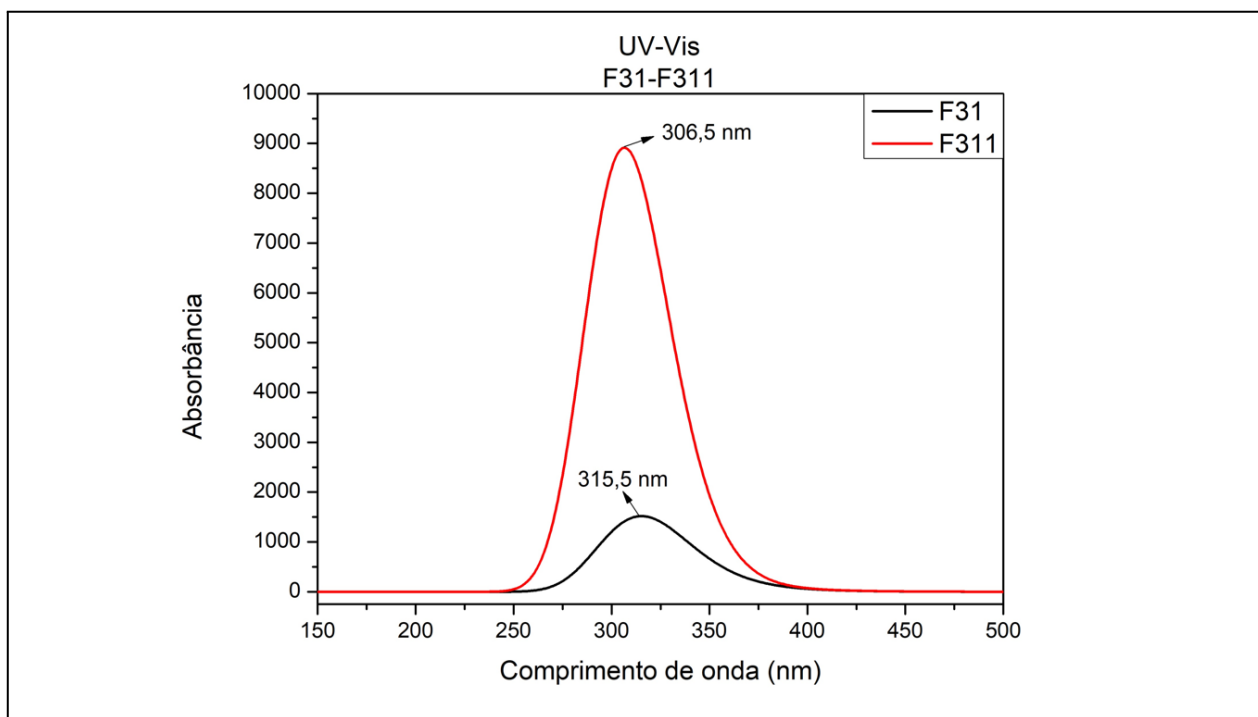


Figura 17 - Gráfico de absorvância de bases 6-31G e 6-311G do inibidor 11I com haleto de Flúor



Nas **Figura 15, 16 e 17**, observa-se uma notável semelhança entre eles, apesar das variações nos haletos utilizados. Os padrões gerais são consistentes entre as diferentes composições. As funções associadas à base 6-311G (representadas em vermelho) exibem picos de absorvância significativamente maiores do que aquelas correspondentes à base 6-31G (representadas em preto), demonstrando que a intensidade da força do oscilador na absorvância difere em intensidade. Apesar dessa diferença na intensidade, a relação dos picos também apresenta uma divergência, na base 6-311G, ocorre o deslocamento do pico para comprimento de ondas menores. Essa uniformidade nos padrões espectrais destaca a robustez e a coerência dos resultados obtidos, independentemente das variações nos halogênios ou nas bases utilizadas para a análise.

Figura 18 - Gráfico de absorvância do inibidor 11I com os haletos de Cloro, Bromo e Flúor com a mesma base (6-31G)

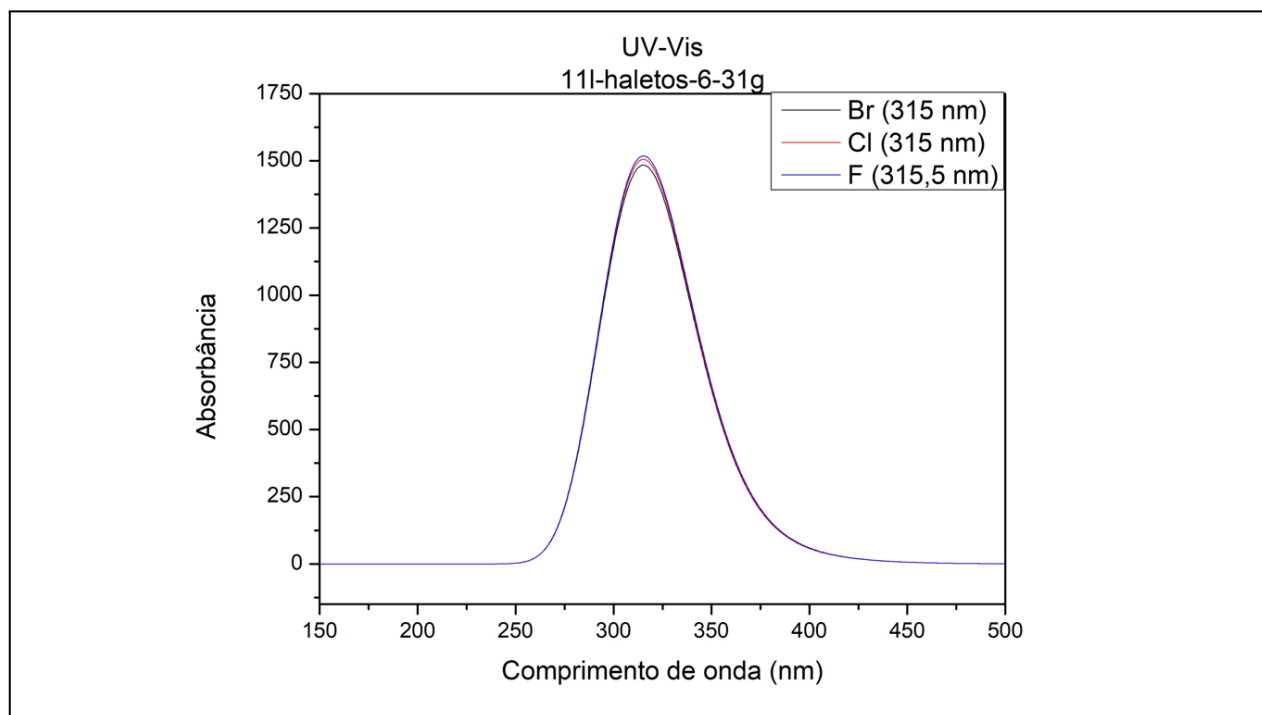
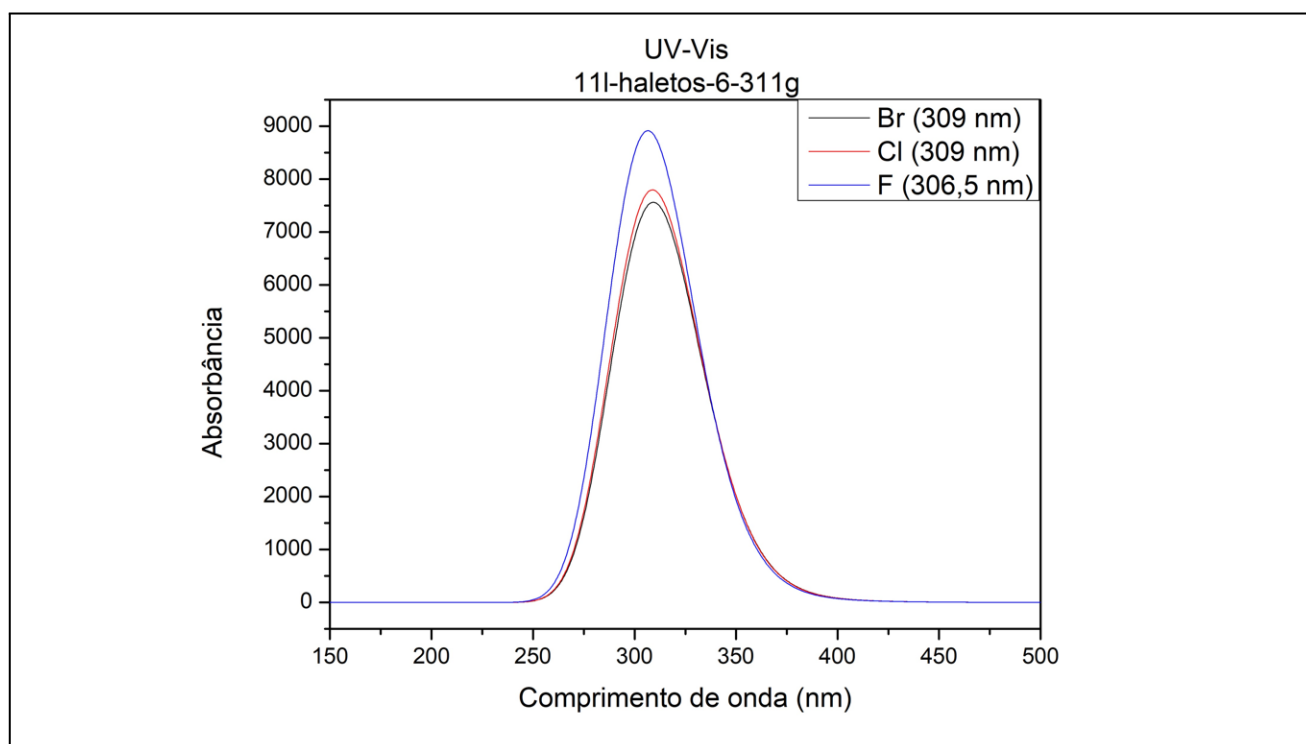


Figura 19 - Gráfico de absorvância do inibidor 11I com os haletos de Cloro, Bromo e Flúor com a mesma base (6-311G)



Nos **Figura 18** e **19**, novamente, é evidente uma notável semelhança nos espectros de absorbância. De fato, os picos de absorbância são muito próximos entre si, indicando alta similaridade nas propriedades espectrais. A única exceção notável é observada para o haleto de flúor na base 6-311G, onde seu comportamento apresenta uma pequena divergência em relação aos demais. Neste caso específico, o pico de absorbância se desvia dos padrões observados nos outros halogênios e bases, evidenciando uma peculiaridade neste cenário.

Com base na análise feita tanto para a reatividade, para o MEP e absorção, é possível verificar que tanto a troca de haletos feitas no inibidor 11l, quanto a troca de bases (6-311G/6-31G) feitas nos inibidores 11l, 11f e no fármaco Paxlovid, não apresentaram diferenças significativas.

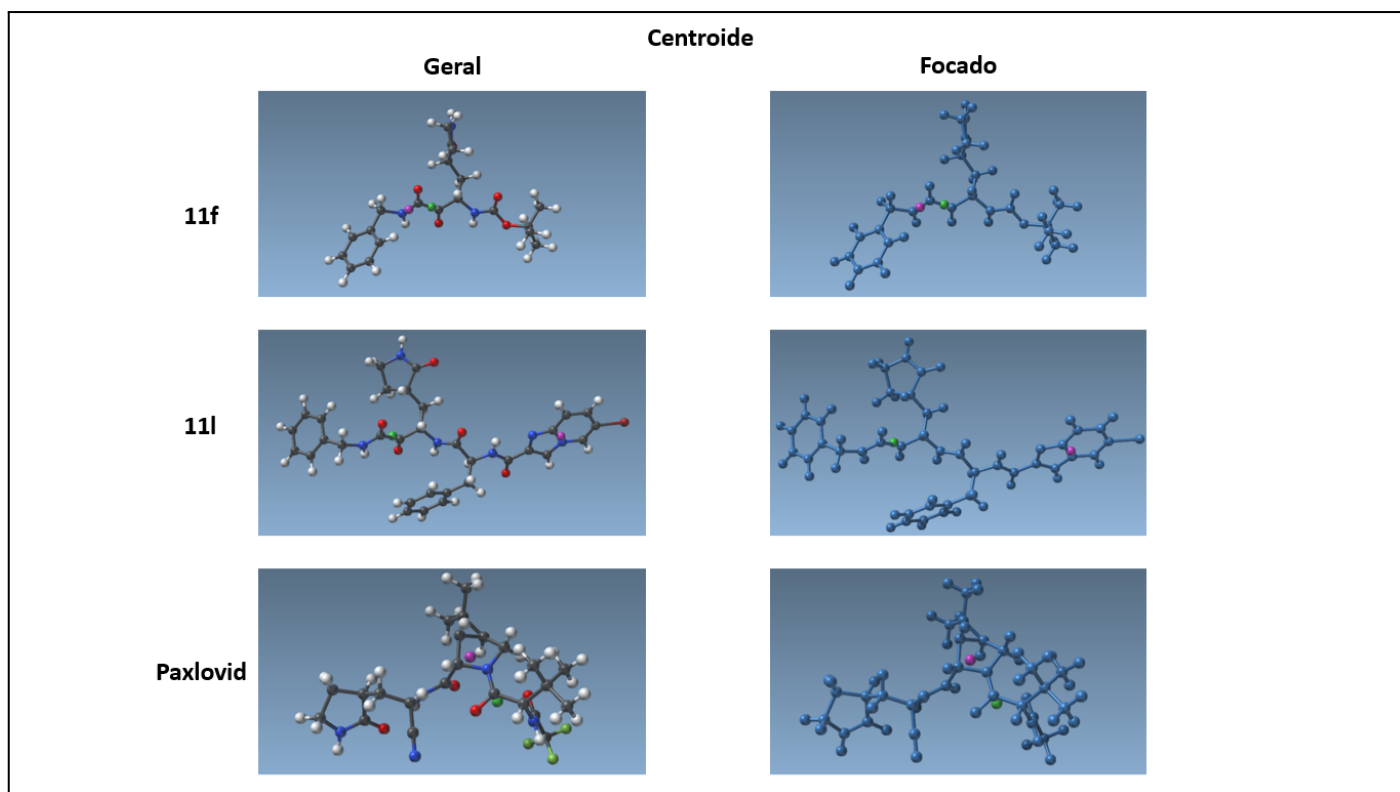
5.3. Centroides

Por fim, a análise dos centroides representa uma etapa crucial no escopo deste estudo. Assim como nas seções anteriores dedicadas ao MEP e aos Índices de Fukui, a avaliação dos centroides oferece uma valiosa perspectiva sobre o comportamento reativo do inibidor em análise.

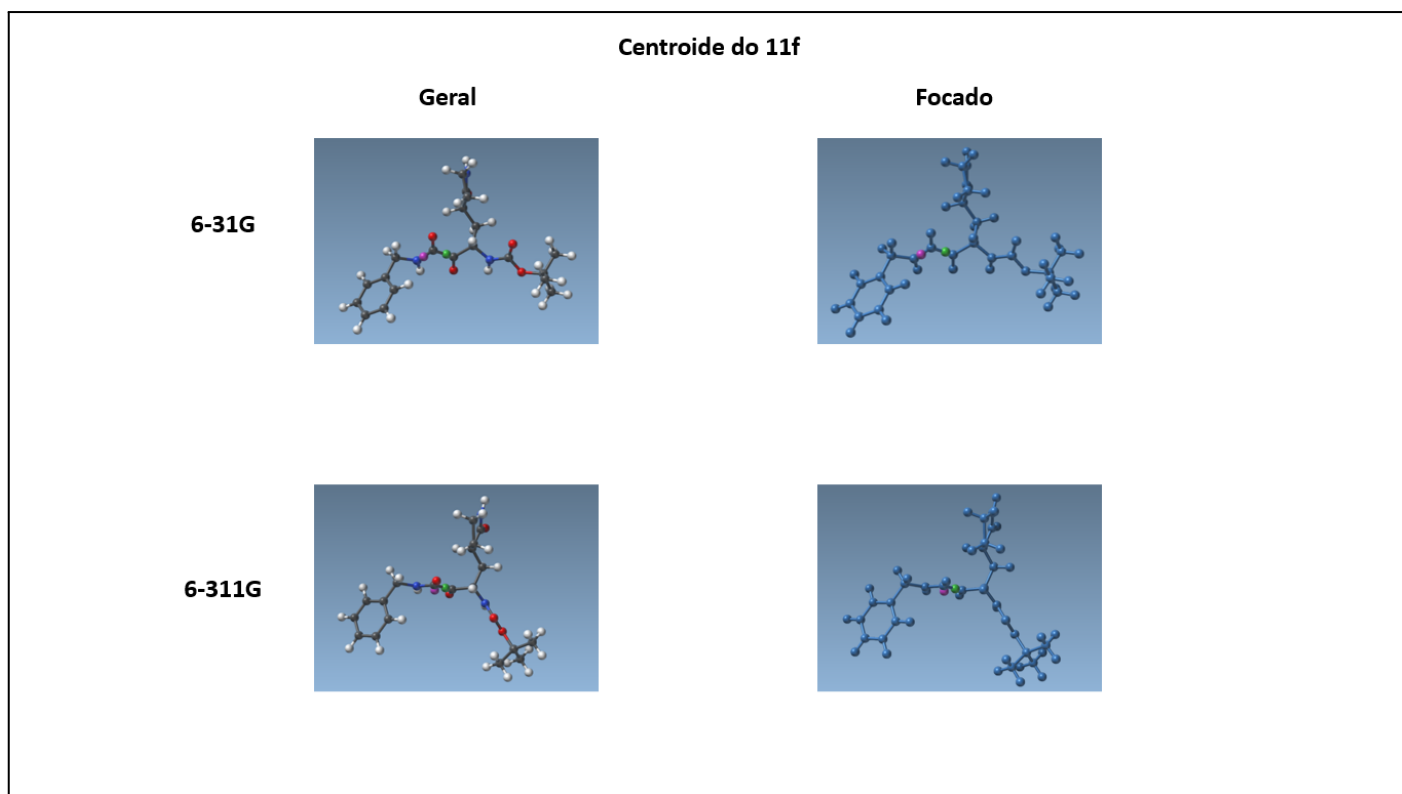
É importante ressaltar que os centroides exibem similaridades com as análises anteriores, mais especificamente os índices de Fukui, uma vez que suas localizações estão diretamente relacionadas às regiões onde se concentram os nucleófilos, representado pelo átomo magenta, e eletrófilos, representado pelo átomo verde.

Abaixo, apresentam-se as imagens resultantes desta análise: à esquerda, as estruturas em sua configuração usual; à direita, o destaque é dado exclusivamente aos centroides, evidenciando os pontos de maior e menor reatividade, respectivamente.

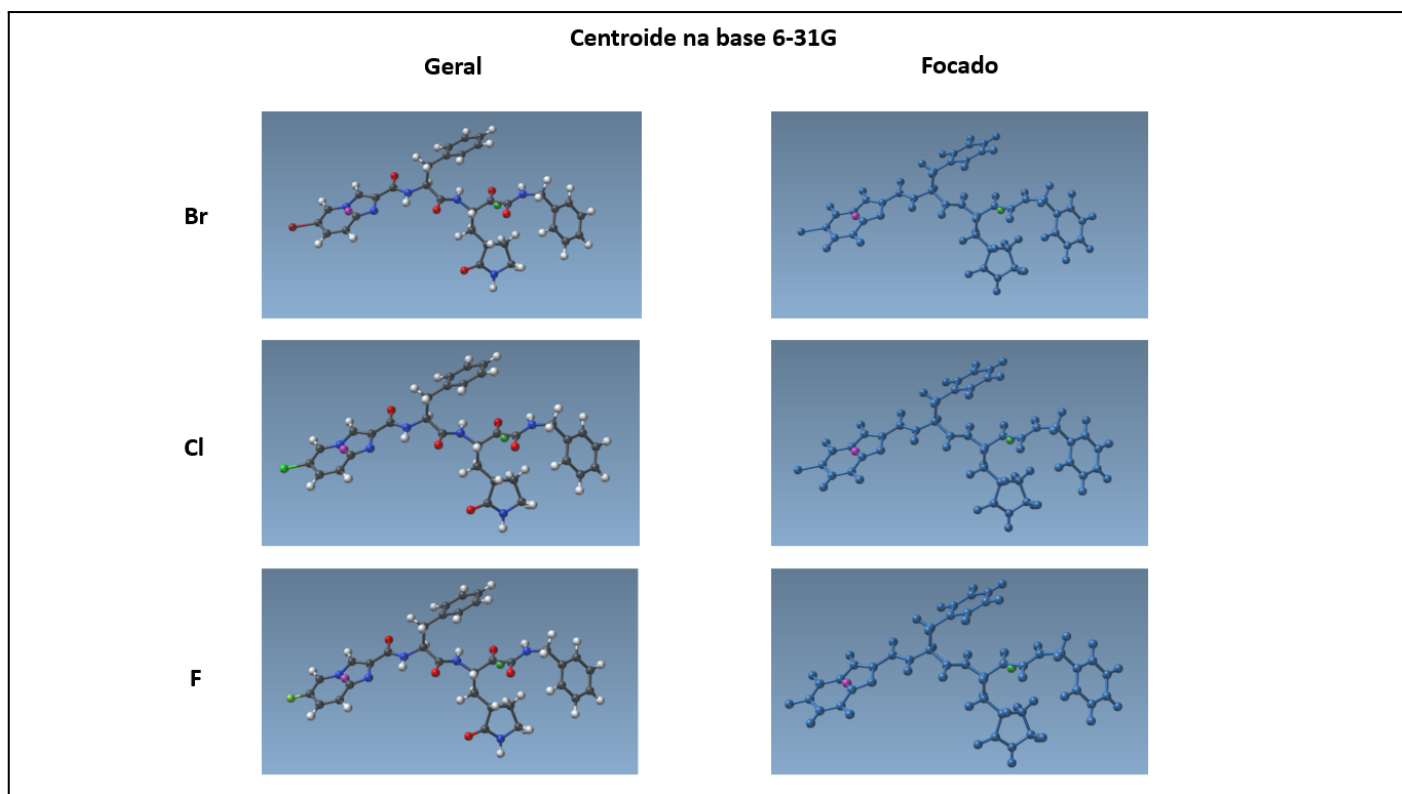
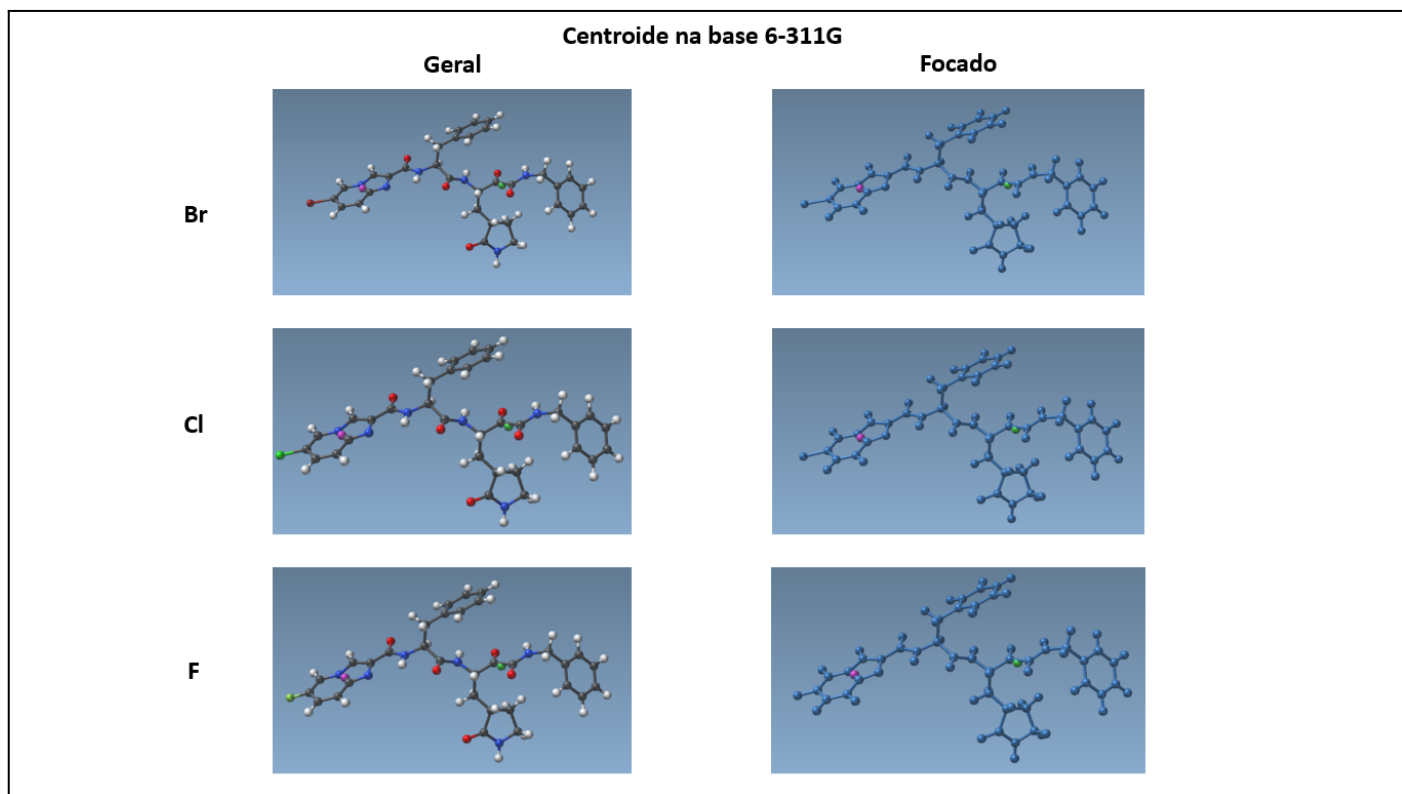
Figura 20 - Centroides dos inibidores 11f e 11l com relação ao Paxlovid.



Ao analisar a **Figura 20**, comparando as três estruturas e as distâncias entre os centroides, observamos que no inibidor 11f a distância entre os centroides é relativamente pequena, enquanto no inibidor 11l é relativamente grande. No fármaco Paxlovid, a distância é intermediária. Esses resultados indicam que a distância entre os centroides pode influenciar a eficácia do inibidor.

Figura 21 - Centroides de diferentes bases do inibidor 11f

Na **Figura 21**, é evidente que a variação da base no inibidor 11f não produziu nenhuma alteração significativa na distribuição dos centroides, que permanecem próximos um do outro, mesmo que as posições de f^+ e f^- sejam ligeiramente alteradas.

Figura 22 - Centroides de diferentes haletos do inibidor 11I de base 6-31G**Figura 23** - Centroides de diferentes haletos do inibidor 11I de base 6-311G

Nas **Figuras 21, 22 e 23**, a análise revela uma estrutura semelhante na localização dos centroides, independentemente dos halogênios ou bases utilizados para o inibidor 11I.

Um aspecto crucial a ser destacado é a correlação entre o posicionamento dos centroides e os índices de Fukui, particularmente as colunas f^+ e f^- dos índices de Fukui.

Ao comparar a **Figura 6** com a **Figura 20**, é possível observar que a região de maior reatividade presente na coluna f^- dos índices de Fukui está situada no mesmo local que o átomo de hélio, destacado em magenta. Enquanto as regiões mais reativas na coluna f^+ destacam a localização do átomo de hidrogênio, destacado em verde. Portanto a distância entre os centroides, seja ele grande ou pequena, pode interferir na dinâmica da estrutura, devido o fato do mesmo estar relacionado com os índices de Fukui.

Essas observações ressaltam a interconexão entre diversas propriedades moleculares e destacam a importância de uma análise integrada e abrangente para compreender as características reativas e estruturais das moléculas em estudo.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos e nas informações apresentadas na seção de introdução, foram extraídas algumas conclusões significativas deste estudo.

Primeiramente, os descritores aqui estudados mostraram diferenças entre o Paxlovid e os inibidores 11f e 11I, que podem estar relacionadas à baixa efetividade dos inibidores 11f e 11I, uma vez que a Paxlovid é o fármaco bem sucedido escolhido como comparativo, portanto se os inibidores apresentam uma diferença em relação a Paxlovid, eles estão mais afastados do resultado bem sucedido. Essas diferenças mantiveram um padrão consistente mesmo ao analisar esses descritores utilizando um conjunto de base mais robusto, o 6-311G, em comparação com o 6-31G.

Além disso, a análise dos gráficos de absorvância revelou que os inibidores necessitam de um comprimento de onda menor para uma eficácia ótima, destacando a relevância deste aspecto para o desempenho desses compostos.

Foi possível investigar possíveis mudanças nas propriedades eletrônicas dos inibidores a partir de modificações em suas estruturas. No presente estudo, isso foi explorado pela substituição do haleto no 11I. Embora essas alterações não tenham trazido diferenças significativas nos resultados dos descritores utilizados, essa abordagem pode ser relevante para avaliar quais regiões da molécula são mais sensíveis a substituições.

Em síntese, a comparação entre as três estruturas indica que os inibidores 11I e 11f não alcançam resultados satisfatórios quando contrastados com o desempenho do Paxlovid. Esta constatação ressalta a superioridade do Paxlovid em relação aos demais inibidores estudados, sugerindo que os inibidores 11I e 11f não apresentam o perfil adequado para futuros experimentos ou para utilização como fármacos. Contudo isso abre uma oportunidade de estudar algum fármaco tão eficiente quanto a Paxlovid para que, ao realizar a comparação, comprove que os dados obtidos através dos estudos no Paxlovid sejam verdadeiramente lógicos e de alta confiabilidade.

7. REFERÊNCIAS

DAI, W. et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. **Science**, v. 368, n. 6497, p. 1331–1335, 19 jun. 2020.

GROSSE, M. et al. Quinine Inhibits Infection of Human Cell Lines with SARS-CoV-2. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 647, abr. 2021.

HARTENIAN, E. et al. The molecular virology of coronaviruses. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 37, p. 12910–12934, 11 set. 2020.

MATTOS, A. F. DE. Cloroquina e Hidroxicloroquina: Seus Efeitos no Tratamento da COVID-19. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 25, n. 4, p. 468–472, 14 dez. 2021.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. e3232020, 1 jul. 2020.

ZHANG, L. et al. α -Ketoamides as Broad-Spectrum Inhibitors of Coronavirus and Enterovirus Replication: Structure-Based Design, Synthesis, and Activity Assessment. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 9, p. 4562–4578, 14 maio 2020.

WEN, W. et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 516-523, 2022.

Estadão Verifica. É falso que antiviral em estudo pela Pfizer atue da mesma forma que a hidroxicloroquina. In: ESTADÃO. Disponível em: <<https://www.estadao.com.br/estadao-verifica/e-falso-que-antiviral-em-estudo-pela-pfizer-atue-da-mesma-forma-que-a-hidroxicloroquina/>>. Acesso em: 28 de abril de 2024.

HADDAD, A.J. et al. Comparing Molnupiravir to Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) in the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in Immunocompromised Cancer Patients. **Cancers**, v. 16, n. 1055, 2024

Parr, R. G.; Yang, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, p. 4049-4050, 1981.

Yang, W.; Mortier, W. J. The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines. **Journal of the American Chemical Society**, 108(24), 5708-5711 (1986).

De Proft, F.; Van Alsenoy, C.; Peeters, A.; Langenaeker, W.; Geerlings, P. Atomic Charges, Dipole Moments, and Fukui Functions Using the Hirshfeld Partitioning of the Electron Density. **Journal of Chemical Theory and Computation**, 4(10), 1577-1587 2002.

Hohenberg, P., & Kohn, W. Inhomogeneous electron gas. In Lundqvist, S., & March, N. H. (Eds.), *Electron correlation in molecules* (pp. 82-126). **Springer**. 1964.

Bylaska, E. J., Holst, M., & Weare, J. H. Adaptive Finite Element Method for Solving the Exact Kohn-Sham Equation of Density Functional Theory. **Journal of Chemical Theory and Computation**, 5(4), 937-948. 2008.

Swart, M., Ehlers, A. W., & Lammertsma, K. Performance of the OPBE exchange-correlation functional. **Molecular Physics**, 102(23-24), 2467-2474. 2004.

Deienno, A. C., Gomes, R. H. M., Rossi, A. L. D., Simões, R. P., & Batagin-Neto, A. (2023). Exploring the antiviral activity of α -ketoamides compounds through electronic structure calculations: a structure-activity relationship study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, 1–16.

De Proft, F., & Geerlings, P. Conceptual and Computational DFT in the Study of Aromaticity. **Chemical Reviews**, 101(5), 1452-1463. 2001

Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, 11(1), 19-32. 2009

Grabo, T., & Gross, E.K.U. Density-functional theory using an optimized exchange-correlation potential. **Chemical Physics Letters**, 240, 141-150. 1995.

SILVA, Cleomar Pereira da. Computação de alto desempenho com placas gráficas para acelerar o processamento da teoria do funcional da densidade. 2023. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.