

Estudo Teórico dos Parâmetros Estruturais da Cafeína no Vácuo Usando Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

Eduardo M. Toledo, Andressa B. Siqueira, Fernanda S. Ribeiro, Tatiane V. Santosa, Ademir J. Camargo & Solemar S. Oliveira

A cafeína é uma das substâncias mais utilizadas no mundo. É classificada como um alcaloide que pertence ao grupo das metilxantinas (1,3,7 - timetilxantina). Está presente em várias plantas, é também encontrada nos chás, cacau, café, guaraná e refrigerantes. Quando consumida, afeta quase todos os sistemas, com seus efeitos mais perceptíveis no sistema nervoso central (SNC). Com essas propriedades biológicas observadas, o presente trabalho tem como objetivo estudar os comprimentos e ângulos de ligação da cafeína no vácuo, utilizando o método de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP). Para os cálculos, a molécula foi disposta em uma caixa cúbica, com aresta de 16 Å. O funcional de energia de troca e correlação foi modelado usando o funcional do gradiente corrigido PBE. Os elétrons do núcleo foram tratados com pseudopotenciais ultrasolf de Vanderbilt, e os de valência foram representados pelo conjunto de funções de base de ondas planas, truncadas em energia cinética de corte de 25 Ry. As simulações de DMCP foram realizadas a uma temperatura de 300 K, com um passo de integração de 5,0 a.t.u. (unidade atômica de tempo) e massa fictícia de 400 a.u. (unidade atômica). Os resultados obtidos para cálculos das propriedades estruturais utilizando DMCP mostram boa concordância com resultados obtidos por outros métodos teóricos e com dados experimentais. Este estudo contribui para a compreensão inicial das propriedades estruturais e da metodologia utilizada que é bastante promissora em estudos de planejamento de fármacos.

Palavras chave: *Car-Parrinello; cafeína; dinâmica molecular.*

Caffeine is the most widely used drugs in the world. It classed as an alkaloid which belongs to the group of methylxanthines (1,3,7- timetilxantina). It is present in various plants, it is also found in tea, cocoa, coffee, guarana and sodas. When consumed, it affects almost every system, with its most noticeable effects on the central nervous system (CNS). With these diverse biological properties observed, this work is aimed at the study of lengths and vacuum caffeine bond angles, using the molecular dynamics method of Car-Parrinello. For the calculations, the molecule was arranged in a cubic box, with dimensions of 16 Å. The functional exchange energy and correlation was modeled using the functional gradient corrected PBE. The core electrons were treated with ultrasolf Vanderbilt pseudopotentials, and valence were represented by the set of basis functions in plane waves, truncated into kinetic energy cut of 25 Ry. DMCP The simulations were performed at a temperature of 300 K with an integration step of 5.0 cur (atomic unit of time) and fictitious mass of 400 au (atomic unit). The results of calculations for the structural properties using DMCP in good agreement with results obtained by other methods theoretical and experimental data. This study adds to the initial understanding of the structural properties and the methodology used, which is very promising in drug design studies.

Keywords: *Car-Parrinello; caffeine; molecular dynamics.*

Introdução

A cafeína é um alcaloide derivado da xantina (1,3,7-trimetilxantina), muito facilmente encontrado nas sementes de café, nas folhas de chá verde, no cacau, no guaraná e na erva-mate, dentre outros. É o psicoestimulante mais consumido no mundo. Possui atividade biológica e ação farmacológica cujas principais características são alterações do sistema nervoso central e sistema cardiovascular^{1,2}. Os efeitos mais interessantes do consumo de cafeína ocorrem para ingestão de baixas ou moderadas doses (de 50 a 300 mg) que são aumento da vigilância (alerta), energia, habilidade de concentração, cognição, aprendizagem e memória³. Efeitos negativos são perda do sono e excitação, redução do controle motor, taquicardia, estes efeitos ocorrem, em geral, numa pequena parcela de indivíduos sensíveis à cafeína^{1,4}. Apesar de estudos que tentam relacionar o uso de cafeína e risco de doença cardíaca receberem grande atenção na literatura, alguns pesquisadores afirmam que a cafeína, muito raramente, mesmo em consumo de moderado a alto, leva a riscos de infarto⁵. Estudos revelam uma relação estreita entre consumo de cafeína e diminuição na depressão. Com exceção da água, o café e chá são tão consumidos em diversos países que seu impacto sobre a rotina das várias populações leva a crer que sejam uma das principais fontes de compostos que demonstram potenciais benéficos contra a depressão⁶. A cafeína sugere uma modulação na transmissão dopaminérgica e na facilitação da liberação de serotonina e dopamina, que estão envolvidos com a depressão. Um estudo sugere, por exemplo, uma associação entre o aumento do consumo de café e um reduzido risco de suicídio.^{6,7}

Na sua forma pura, a cafeína apresenta-se sob a forma de um pó branco, cristalino, com sabor muito amargo, sem cheiro e com aspecto brilhante. A cafeína apresenta baixa solubilidade e é, por muitas vezes, combinada com diversos compostos para formar complexos, para fins de uma maior solubilidade⁸. A cafeína é absorvida no corpo humano a partir do trato gastrointestinal de forma rápida, chegando a 99%, cerca de 45 minutos após a ingestão. A absorção de cafeína também é completa em animais.⁵

Embora a cafeína seja uma substância muito comum em

nosso cotidiano, ainda há poucos trabalhos publicados sobre esta molécula que envolvam estudos teóricos. Cálculos teóricos com base na modelagem molecular são importantes para a determinação de propriedades geométricas e ótico-eletrônicas de moléculas. Para solucionar problemas moleculares, é necessário inicialmente uma investigação teórica feita por meio de métodos de Dinâmica molecular Ab Initio (DMAI), como, por exemplo, a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP). A DMCP foi proposta pelos pesquisadores Roberto Car e Michele Parrinello⁹ em 1985 e é empregada no estudo teórico de propriedade eletrônicas e geométricas de sistemas moleculares que evoluem no tempo. Esse método utiliza princípios da mecânica clássica e quântica para tratar, respectivamente, o movimento dos núcleos atômicos e o movimento dos elétrons.

A Lagrangeana do sistema, postulada por Car e Parrinello⁹, usando o formalismo do funcional de energia de Kohn-Sham e as restrições de ortonormalidade é dada por

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{CP}[\mathbf{R}_I, \dot{\mathbf{R}}_I, \{\psi_i\}, \{\dot{\psi}_i\}] = & \\ = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + \mu \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle - E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] & \\ + \sum_{i,j} \Lambda_{ij} (\langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_j(\mathbf{r}) \rangle - \delta_{ij}). & \end{aligned} \quad (1)$$

Nas grandezas envolvidas, há o “ μ ”, um parâmetro chamado massa fictícia que controla a adiabaticidade, impossibilitando as trocas entre a parte eletrônica e o subsistema iônico da molécula. M_I é a massa iônica real, EKS é o funcional energia de Kohn-Sham. Já Λ_{ij} é um conjunto de multiplicadores de Lagrange que asseguram o cumprimento das restrições de ortonormalidade.

Neste enfoque, o cálculo da estrutura eletrônica é feito autoconsistentemente, de modo que as funções de onda eletrônica sigam adiabaticamente o movimento dos elétrons considerados na superfície de Born-Oppenheimer. Os elétrons fazem oscilações pequenas em relação ao

estado fundamental. Tal grau de liberdade só é possível com a inclusão de uma massa fictícia (parâmetro de adiabaticidade) que deve ser escolhida para impedir que o sistema transfira energia entre os graus de liberdades eletrônicos e nucleares⁹.

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{R}_I} = \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta R_I}$$

e

$$\frac{d}{dx} \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \dot{\psi}_i^*} = \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \psi_i^*} \quad (2)$$

A partir das equações associativas de Euler-Lagrange, obtêm-se as equações de movimento do sistema dinâmico completo, em que se incluem a dinâmica eletrônica fictícia e a dinâmica iônica real.

$$M_I \ddot{R}_I(t) = -\frac{\partial}{\partial x} E(\{\psi_i\}, \{R_I\}) = F_I$$

e

$$\mu_i \ddot{\psi}_i = \frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\vec{R}_I\}]}{\partial \psi_i^*(t)} + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j \quad (3)$$

As equações de Car-Parrinello para o movimento são escritas assim: a simulação computacional realiza a integração numérica das equações de movimento da dinâmica Newtoniana de segunda ordem usando métodos de diferença finita, semelhantemente, utilizado na dinâmica molecular clássica. A adiabaticidade do sistema pode ser controlada pela inclusão de termostatos nos subsistemas eletrônicos e iônicos. Neste trabalho, utilizou-se o termostato de Nosé-Hoover^{10,11}.

Procedimentos Computacionais

Os cálculos teóricos de DMCP foram realizados por meio

do código computacional de Car-Parrinello, implementado no pacote Quantum Espresso¹². A estrutura eletrônica foi tratada dentro da aproximação do gradiente generalizado (GGA) para a teoria do funcional da densidade (DFT), usando o funcional de troca-correlação Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE)¹³. Os elétrons do caroço foram tratados com pseudo-potenciais ultrasoft de Vanderbilt¹⁴, enquanto que os elétrons de valência foram representados pelo conjunto de funções de base em ondas planas truncadas em uma energia cinética de corte de 25 Ry. Um parâmetro de massa eletrônica (massa fictícia) de 400 a.u. foi empregado e as equações de movimento foram integradas usando o algoritmo Verlet como passo de tempo de 5.0 a.t.u.

A molécula de cafeína disposta em uma caixa de geometria cúbica com aresta de 16 Å. A simulação de DMCP foi realizada a uma temperatura de 300 K utilizando o ensemble NVT, acoplada a um termostato de Nosé-Hoover 15 para os íons e elétrons, com frequência de 50 Thz. As coordenadas atômicas e a velocidade foram coletadas a cada 10 passos de simulação durante a trajetória. Após o período de equilíbrio, os dados foram acumulados por 21 ps para análise. Os parâmetros escolhidos permitiram simular o sistema sem variação significativa na energia cinética da função da onda (energia cinética eletrônica fictícia) e na constante de movimento da lagrangeana de Car-Parrinello (energia conservada).

Resultados e Discussão

A numeração atômica da estrutura química da cafeína, adotada para a simulação, está representada na Figura 1. A média dos comprimentos de ligação e dos ângulos de ligação são apresentadas, respectivamente, nas Tabelas 1 e 2. Valores teóricos obtidos por cálculos ab-initio DFT com conjunto de bases 6-311G++(d,p), Hartree-Fock (HF) com conjunto de bases 6-31G++(d,p) com funcional de troca e correlação B3LYP e dados experimentais de difração de raios-X também foram incluídos na tabela para efeito de comparação^{16,17}.

COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO

Avaliando a Tabela 1, observa-se uma ótima concordância

entre os valores obtidos pela simulação de DMCP e por outros métodos (DFT, HF, difração de raio-x). Na comparação entre o resultado do Teórico 1 e do Teórico 2, percebe-se uma diferença média de 1,087%; entre o Teórico 1 e o Teórico 3, uma diferença média de 1,974% e entre o Teórico 1 e valores experimentais, uma diferença média de 2,481%. As maiores discordâncias para a Dif.1, foram observadas para

os comprimentos de ligação C1 – O9, C2 – O10, C7 – H16 com diferenças respectivamente iguais a 1,617%, 1,609% e 1,452%; para a Dif. 2, os comprimentos C2 – O10, C1 – O9 e C5 – N23 com valores respectivamente iguais a 3,379%, 3,072% e 3,063% e para Dif. 3, os comprimentos C3 – C4, C2 – N21 e C5 – H11 com as diferenças respectivamente iguais a 5,376%, 5,292% e 5,215%.

Tabela 1. Valores médios dos comprimentos de ligação obtidos pelo método de DMCP, para a cafeína. A diferença 1 (Dif.1), refere-se à comparação entre o teórico 1 e o teórico 2; a diferença 2 (Dif.2) do refere-se à comparação entre o teórico 1 e o teórico 3 e a diferença 3 (Dif.3) entre o teórico 1 e os valores experimentais de difração de raio-x.

Átomos	Comprimentos de Ligação (Å)				Dif.1 (%)	Dif.2 (%)	Dif.3 (%)
	Teórico 1 (DMCP/PW)	Teórica 2 (B3LYP/6-311 G(d,p))	Teórico 3 (HF/6-31 G(d,p))	Exp. a			
C1 – N21	1,422 ± 0,038	1,408	1,391	1,42	0,985	2,180	0,141
C1 – N22	1,407 ± 0,037	1,391	1,372	1,35	1,137	2,488	4,051
C1 – O9	1,237 ± 0,028	1,217	1,199	1,19	1,617	3,072	3,800
C2 – N21	1,436 ± 0,038	1,417	1,395	1,36	1,323	2,855	5,292
C2 – C3	1,439 ± 0,036	1,432	1,432	1,44	0,486	0,486	0,069
C2 – O10	1,243 ± 0,027	1,223	1,201	1,26	1,609	3,379	1,368
C3 – N23	1,399 ± 0,034	1,387	1,383	1,41	0,858	1,144	0,786
C3 – C4	1,395 ± 0,031	1,380	1,357	1,32	1,075	2,724	5,376
C4 – N22	1,384 ± 0,034	1,374	1,370	1,42	0,723	1,012	2,601
C4 – N24	1,373 ± 0,034	1,357	1,346	1,31	1,165	1,966	4,588
C5 – N24	1,345 ± 0,031	1,328	1,310	1,34	1,264	2,602	0,372
C5 – H11	1,093 ± 0,018	1,080	1,071	1,15	1,189	2,013	5,215
C5 – N23	1,371 ± 0,029	1,354	1,329	1,32	1,240	3,063	3,720
C6 – N23	1,468 ± 0,038	1,458	1,451	1,47	0,681	1,158	0,136
C6 – H13	1,102 ± 0,021	1,090	1,081	-	1,089	1,906	-
C6 – H12	1,103 ± 0,024	1,090	-	-	1,179	-	-
C6 – H14	1,102 ± 0,020	1,090	1,080	-	1,089	1,996	-
C7 – N21	1,476 ± 0,036	1,467	1,464	1,48	0,610	0,813	0,271
C7 – H17	1,091 ± 0,030	1,091	1,080	-	-	1,008	-
C7 – H15	1,091 ± 0,029	1,091	-	-	-	-	-
C7 – H16	1,102 ± 0,026	1,086	1,076	-	1,452	2,359	-
C8 – N22	1,472 ± 0,039	1,463	1,458	1,50	0,611	0,951	1,902
C8 – H18	1,103 ± 0,026	1,091	1,081	-	1,088	1,995	-
C8 – H19	1,103 ± 0,028	1,091	-	-	1,088	-	-
C8 – H20	1,103 ± 0,023	1,087	1,078	-	1,451	2,267	-

A Figura 2 apresenta um gráfico com a comparação de alguns comprimentos de ligação entre os métodos DMCP e experimental.

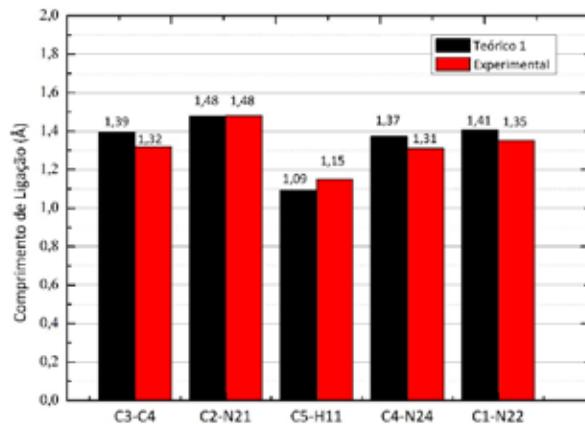


Figura 2. Comparação dos comprimentos de ligação para os métodos Teórico 1 e Experimental.

ÂNGULO DE LIGAÇÃO

Avaliando a Tabela 2, observa-se uma boa concordância entre os valores obtidos pela simulação de DMCP e quando comparada com os outros métodos teóricos e experimentais (DFT, HF, difração de raio-x). Na comparação entre o Teórico 1 e o Teórico 2, percebe-se uma diferença média de 0,464%; entre o Teórico 1 e o Teórico 3, uma diferença média de 0,471% e entre o Teórico 1 e valores experimentais, uma diferença média de 2,58%. As maiores discordâncias para a Dif.1, foram observadas para os ângulos de N22-C8-H20, H18-C8-H19 e C4-N22-C8; com diferenças respectivamente iguais a 1,375%, 1,185% e 1,162%; para a Dif. 2, os comprimentos C4-N22-C8, C2-N21-C7 e N22-C8-H20 com valores respectivamente iguais a 1,577%, 1,195% e 1,099% e para Dif. 3, os ângulos N24-C5-H11, N23-C5-H11 e N21-C2-C3 com as diferenças respectivamente iguais a 8,937%, 7,578% e 4,144%.

Tabela 2. Valores médios dos ângulos de ligação obtidos pelo método de DMCP, para a cafeína. A diferença 1(Dif.1), refere-se à comparação entre o teórico 1 e o teórico 2; a diferença 2 (Dif.2) do refere-se à comparação entre o teórico 1 e o teórico 3 e a diferença 3 (Dif.3) entre o teórico 1 e os valores experimentais de difração de raio-x.

Átomos	Ângulos de Ligação (Å)				Dif. 1(%)	Dif. 2 (%)	Dif.3 (%)
	Teórico 1 (DMCP/PW)	Teórica 2 (B3LYP/6-311 G(d,p))	Teóricob 3 (HF/6-31 G(d,p))	Exp. a			
C1 - N22 - C4	119,4 ± 2,9792	119,8	119,3	122,8	0,335	0,083	2,847
C1 - N22 - C8	119,0 ± 3,363	118,3	118,3	117,9	0,588	0,588	0,924
N22 - C1 - N21	116,6 ± 2,561	117,1	118,0	112,9	0,428	0,840	3,173
N22 - C1 - O9	121,9 ± 3,513	121,5	121,3	-	0,328	0,492	-
C4 - N22 - C8	120,5 ± 3,406	121,9	122,4	-	1,162	1,577	-
N22 - C4 - C3	121,7 ± 2,867	121,5	121,7	121,4	0,164	0,0	0,246
N22 - C4 - N24	126,0 ± 2,941	126,8	126,7	-	0,635	0,555	-
N22 - C8 - H18	109,2 ± 4,348	110,1	110,1	-	0,824	0,824	-
N22 - C8 - H20	109,1 ± 4,645	107,6	107,9	-	1,375	1,099	-
N22 - C8 - H19	108,9 ± 5,145	110,1	-	-	1,102	-	-

Tabela 2. Valores médios dos ângulos de ligação obtidos pelo método de DMCP, para a cafeína. A diferença 1 (Dif.1), refere-se à comparação entre o teórico 1 e o teórico 2; a diferença 2 (Dif.2) do refere-se à comparação entre o teórico 1 e o teórico 3 e a diferença 3 (Dif.3) entre o teórico 1 e os valores experimentais de difração de raio-x. - CONTINUAÇÃO.

C1 – N21 – C2	126,6 ± 2,756	126,9	126,3	127,6	0,237	0,237	0,790
C1 – N21 – C7	115,1 ± 3,496	115,2	115,2	-	0,087	0,087	-
N21 – C1 – O9	121,4 ± 3,408	121,4	120,8	122,7	0,0	0,494	0,494
C2 – N21 – C7	117,1 ± 3,516	118,0	118,5	120,3	0,768	1,195	2,733
N21 – C2 – C3	111,0 ± 2,866	111,1	111,6	115,8	1,0	0,540	4,144
N21 – C2 – O10	121,9 ± 3,116	122,5	122,7	118,4	0,492	0,656	2,871
N21 – C7 – H17	109,6 ± 4,253	110,0	109,9	-	0,365	0,274	-
N21 – C7 – H15	109,7 ± 4,198	110,0	-	-	0,274	-	-
N21 – C7 – H16	107,7 ± 4,991	107,3	107,8	-	0,371	0,093	-
C3 – C4 – N24	111,8 ± 2,436	111,7	111,5	-	0,089	0,268	-
C2 – C3 – C4	123,3 ± 2,687	123,7	123,2	119,9	0,324	0,081	2,757
C4 – C3 – N23	105,0 ± 2,260	105,1	105,2	-	0,09	0,190	-
C4 – N24 – C5	103,4 ± 2,472	103,8	103,8	-	0,387	0,387	-
C2 – C3 – N23	130,9 ± 2,924	131,2	131,5	-	0,229	0,458	-
C3 – C2 – O10	126,7 ± 3,325	126,4	125,8	126,4	0,237	0,710	0,237
C3 – N23 – C5	105,6 ± 2,286	105,7	105,2	103,4	0,095	0,379	2,083
C3 – N23 – C6	126,5 ± 3,832	126,8	127,1	128,7	0,237	0,474	1,739
H18 – C8 – H20	109,5 ± 5,112	110,3	110,0	-	0,730	0,457	-
H19 – C8 – H20	109,7 ± 5,357	110,3	-	-	0,547	-	-
H18 – C8 – H19	109,7 ± 4,844	108,4	108,7	-	1,185	0,911	-
H15 – C7 – H17	108,6 ± 5,391	108,3	108,6	-	0,276	0,0	-
H16 – C7 – H17	110,3 ± 5,489	110,6	110,3	-	0,272	0,0	-
H15 – C7 – H16	110,3 ± 5,365	110,6	-	-	0,272	-	-
C5 – N23 – C6	126,9 ± 3,597	127,5	127,7	-	0,473	0,630	-
N24 – C5 – N23	113,6 ± 2,373	113,6	114,2	-	0,0	0,528	-
N23 – C5 – H11	121,4 ± 4,739	121,8	121,8	112,2	0,329	0,329	7,578
N23 – C6 – H14	109,3 ± 3,653	110,2	110,1	-	0,823	0,732	-
N24 – C5 – H11	124,2 ± 4,952	124,6	123,9	135,3	0,322	0,241	8,937
H12 – C6 – H14	109,2 ± 4,012	108,4	108,8	-	0,733	0,366	-
H13 – C6 – H14	109,5 ± 4,298	109,8	109,7	-	0,274	0,183	-
H12 – C6 – H13	109,2 ± 5,091	109,8	-	-	0,549	-	-

A Figura 3 apresenta um gráfico com a comparação de alguns ângulos de ligação entre os métodos DMCP e experimental.

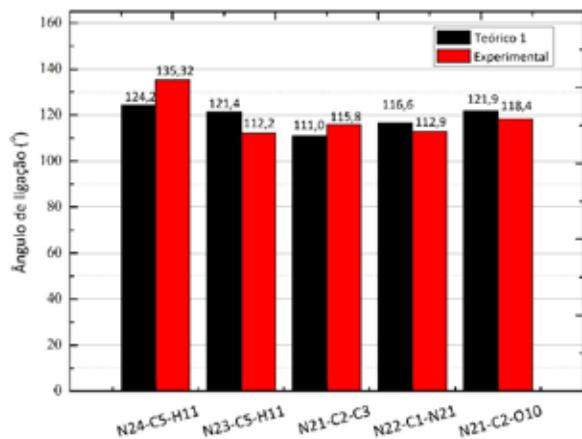


Figura 3. Comparação dos comprimentos de ligação para os métodos Teórico 1 e Experimental.

Conclusões

Neste trabalho, estudamos as características estruturais da cafeína no vácuo, usando os cálculos obtidos pelo método computacional da Dinâmica Molecular de Car-parrinello. Comparamos os resultados dos comprimentos e dos ângulos de ligação obtidos por meio do método de DMCP com outros métodos teóricos. Sendo eles o ab-initio DFT com conjunto de bases 6-311G++(d,p), Hartree-Fock (HF) com conjunto de bases 6-31G++(d,p) com funcional de troca, correlação B3LYP e dados experimentais de difração de raios-X. Foi observado um erro absoluto médio percentual nos comprimentos de 1,087% comparando o teórico 1 e o teórico 2 (DMCP, DFT); 1,974% comparando o teórico 1 e o teórico 3 (DMCP, HF), e 2,481% comparando o teórico 1 com os valores experimentais. Já para os ângulos de ligação, foi observado um erro absoluto médio percentual de 0,464% comparando teórico 1 com os valores de teórico 2 (DMCP, DFT); 0,471% para a comparação entre o teórico

1 e os valores do teórico 3 (DMCP, HF) e 2,58% para a comparação entre os valores encontrados na DMCP e os valores do experimental. Chegou-se à conclusão de que há uma boa concordância entre os valores obtidos pela simulação de DMCP com os de outros métodos.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular (FUNADESP) e a UniEvangélica pelo apoio financeiro, ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) e ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares PMCM da Universidade Estadual de Goiás (UEG) pelo ceder aparato computacional necessário para realização da simulação.

Referências Bibliográficas

1. De Maria, C. a B.; Moreira, R. F. a Cafeína: Revisão sobre métodos de análise. *Química Nova* **2007**, 30, 99. [CrossRef]
2. Almeida, C.; Sangiovanni, D.; Liberali, R. Cafeína: efeitos ergogênicos nos exercícios físicos. *Revista Brasileira de Nutrição* **2009**, 3, 198. [Link]
3. Rivera-Oliver, M.; Díaz-Ríos, M. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sciences* **2014**, 101, 1. [CrossRef] [PubMed]
4. Bucci, L. R. Selected herbals and human exercise performance 1 – 3. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2002**, 72, 624. PubMed]
5. Nehlig, A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **1999**, 23, 563. [CrossRef] [PubMed]
6. Grosso, G.; Micek, a.; Pajak, a.; Castellano, S.; Galvano, F. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Molecular Nutrition & Food Research*. **2015**, n/a. [CrossRef]
7. Lucas, M.; O'Reilly, E. J.; Pan, A.; Mirzaei, F.; Willett, W. C.; Okereke, O. I.; Ascherio, A. Coffee, caffeine, and risk of completed suicide: Results from three prospective cohorts of American adults. *The World Journal of Biological Psychiatry* **2014**, 15, 377. [CrossRef]

8. Shalmashi, a.; Golmohammad, F. Solubility of caffeine in water, ethyl acetate, ethanol, carbon tetrachloride, methanol, chloroform, dichloromethane, and acetone between 298 and 323 K. *Latin American Applied Research* **2010**, 40, 283. [Link]
9. Car, R. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Physical Review Letters*. **1985**, 55, 2471. [CrossRef] [PubMed]
10. Nosé, S. A molecular dynamics study of polarizable water. *Molecular Physics* **1984**, 52, 255. [CrossRef]
11. Nosé, S. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *The Journal of Chemical Physics*. **1984**, 81, 511. [CrossRef]
12. Giannozzi, P.; Baroni, S.; Bonini, N.; Calandra, M.; Car, R.; Cavazzoni, C.; Ceresoli, D.; Chiarotti, G. L.; Cococcioni, M.; Dabo, I.; Dal Corso, A.; de Gironcoli, S.; Fabris, S.; Fratesi, G.; Gebauer, R.; Gerstmann, U.; Gougoussis, C.; Kokalj, A.; Lazzeri, M.; Martin-Samos, L.; Marzari, N.; Mauri, F.; Mazzarello, R.; Paolini, S.; Pasquarello, A.; Paulatto, L.; Sbraccia, C.; Scandolo, S.; Sclauzero, G.; Seitsonen, A. P.; Smogunov, A.; Umari, P.; Wentzcovitch, R. M. QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. *Journal of Physics: Condensed Matter* **2009**, 21, 395502. [CrossRef] [PubMed]
13. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M.; of Physics, D.; Quantum Theory Group Tulane University, N. O. L. 70118 J. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical Review Letters* **1996**, 77, 3865. [CrossRef] [PubMed]
14. Vanderbilt, D. Optimally smooth norm-conserving pseudopotentials. *Physical Review B* **1985**, 32, 8412. [CrossRef]
15. Hoover, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical Review A* **1985**, 31, 1695. [CrossRef] [PubMed]
16. Karthika, M.; Senthilkumar, L.; Kanakaraju, R. Theoretical studies on hydrogen bonding in caffeine-theophylline complexes. *Computational and Theoretical Chemistry* **2012**, 979, 54. [CrossRef]
17. Uzun, F.; Sağlam, A.; Güçlü, V. Molecular structures and vibrational frequencies of xanthine and its methyl derivatives (caffeine and theobromine) by ab initio Hartree-Fock and density functional theory calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2007**, 67, 342. [CrossRef] [PubMed]

Eduardo M. Toledo^{1*},
 Andressa B. Siqueira²,
 Fernanda S. Ribeiro²,
 Tatiane V. Santosa²,
 Ademir J. Camargo² &
 Solemar S. Oliveira²

¹UniEVANGÉLICA - Centro Universitário de Anápolis - Av. Universitária Km. 3,5 - Cidade Universitária - Anápolis - GO CEP: 75083-515.

²Universidade Estadual de Goiás, BR 153, Quadra Área, Km 99, Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Campus Henrique Santillo, Anápolis-GO, Brasil.

* eduardomtoledo@gmail.com