

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

DANIEL FURST PESSOA

**ESTUDO TERMODINÂMICO DOS PROCESSOS AVANÇADOS DE OXIDAÇÃO
UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE: AVALIAÇÃO DE
POSSÍVEIS REAÇÕES DE ABSTRAÇÃO DE ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO DO
TENOFVIR PELO RADICAL HIDROXILA**

BELO HORIZONTE
2021

UFMG/ICEX/DQ. 1.448
D. 788

DANIEL FURST PESSOA

**ESTUDO TERMODINÂMICO DOS PROCESSOS AVANÇADOS DE OXIDAÇÃO
UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE: AVALIAÇÃO DE
POSSÍVEIS REAÇÕES DE ABSTRAÇÃO DE ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO DO
TENOFVIR PELO RADICAL HIDROXILA**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química – Físico - Química

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Cristina Camilo Moura

BELO HORIZONTE
2021

Ficha Catalográfica

P475e Pessoa, Daniel Furst
2021 Estudo termodinâmico dos processos avançados de
D oxidação utilizando a teoria do funcional da densidade
[manuscrito] : avaliação de possíveis reações de
abstração de átomos de hidrogênio do tenofovir pelo
radical hidroxila / Daniel Furst Pessoa. 2021.
62 f. : il.

Orientadora: Flávia Cristina Camilo Moura.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Físico-química - Teses. 2. Termodinâmica
Estatística - Teses. 3. Funcionais de densidade -
Teses. 4. Oxidação - Teses. 5. Medicamentos -
Degradação - Teses. 6. Poluentes - Teses. 7. Águas
residuais - Purificação - Oxidação - Teses. I. Moura,
Flávia Cristina Camilo, Orientadora. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Estudo Termodinâmico dos Processos Avançados de Oxidação Utilizando A Teoria do Funcional da Densidade: Avaliação de Possíveis Reações de Abstração de Átomos de Hidrogênio do Tenofovir Pelo Radical Hidroxila"

Daniel Furst Pessoa

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Flávia Cristina Camilo Moura - Orientadora
UFMG

Profa. Dayse Carvalho da Silva Martins
UFMG

Prof. Guilherme Ferreira de Lima
UFMG

Belo Horizonte, 09 de junho de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Ferreira de Lima, Professor do Magistério Superior**, em 09/06/2021, às 16:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Dayse Carvalho da Silva Martins, Professora do**



Magistério Superior, em 09/06/2021, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavia Cristina Camilo Moura, Professora do Magistério Superior**, em 10/06/2021, às 15:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0764067** e o código CRC **6C7E2BC2**.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais

AGRADECIMENTOS

O agradecimento pode ser uma tarefa simples ou difícil de ser escrita. Pode-se supor que o melhor agradecimento é aquele com uma redação mais complicada. Nessa linha de raciocínio, as pessoas acabam por acreditar que deve ser uma tarefa árdua a ser realizada. Acabam por dizer o clichê, talvez como uma forma de aliviar o peso da missão, de que não conseguirão expressar toda a gratidão em palavras. Não penso assim. Acho que o melhor agradecimento é aquele realizado de forma natural, que não busque complicações e sim mostrar a relevância de cada pessoa para a realização do trabalho. Embora pareça uma forma mais simples e fácil de se redigir, acredito que é dessa forma que o esforço de cada um será valorizado.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer às pessoas que sempre me apoiaram incondicionalmente, meus pais **Angela** e **Altair**. Vocês me ajudam em todos os momentos, seja para elogiar ou para falar que alguma coisa poderia ter sido feita diferente. Acho que a segunda opção é mais frequente, mas ainda bem que posso contar com vocês para me ajudar sempre que necessário. A realização desse trabalho não teria sido possível sem a ajuda de vocês. Posso falar com tranquilidade que meus pais são incomparáveis, só tenho a agradecer. Muito obrigado mesmo!

Aos meus irmãos **Rodrigo** e **Cássio**, gostaria de agradecer pelo quanto vocês me apoiaram nesse percurso, sempre dispostos a me ajudar quando fosse necessário ou para divertir nos momentos de descontração.

Quero agradecer à **Mariana**, também pelo apoio ao longo dessa trajetória.

Um agradecimento especial ao meu sobrinho **Pedro**. O Pepê é sempre divertido e alegre. Acompanhar os jogos de futebol com ele, ou qualquer outra atividade, é certeza de dar boas gargalhadas.

Também agradeço em especial à minha amiga e orientadora, a Profa. Dra. **Flávia Cristina Camilo Moura**, sempre com dicas e ajudas valiosas. Além disso, está disposta a ajudar em qualquer momento que se faça necessário, não medindo esforços para que o trabalho ficasse bom. A realização desse projeto não seria possível sem a sua ajuda. Te agradeço muito!

Gostaria de agradecer à Profa. **Dayse Martins**, pela ajuda dentro e fora de sala de aula, sempre disponível e disposta a ajudar.

Gostaria de agradecer ao Prof. **Marcelo Viana**, pela ajuda dentro e fora de sala de aula, também sempre disposto a ajudar.

Agradeço também ao Prof. **Tiago Brandão**, pela ajuda valiosa prestada na disciplina de Redação Científica, sempre disposto a ajudar para que o trabalho ficasse o melhor possível.

Deixo meu agradecimento à **Paula Sevenini**, pela ajuda dentro do laboratório, sempre prestativa e disposta a ajudar quando a gente precisa dela.

Deixo meu agradecimento à **Ingrid Silva**, pela ajuda dentro e fora do laboratório, sempre de bom humor e presente quando a gente precisa dela.

Quero agradecer a todos os professores e demais membros do GRUTAM que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Quero agradecer a todos os membros do laboratório 149 que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Agradeço a todos da coordenação e aos funcionários da secretaria da pós-graduação de Química, pelo suporte extremamente necessário ao longo desse período.

Por fim, agradeço ao CNPQ pelo apoio financeiro, aos demais membros do DQ que, de alguma forma, contribuíram para esse trabalho e às demais pessoas que ajudaram, de uma forma ou de outra, para a conclusão deste projeto, mas que não foram mencionadas aqui porque seria necessário escrever um livro só de agradecimentos.

RESUMO

Os Processos Avançados de Oxidação, que se caracterizam pela geração de espécies altamente oxidantes, como o radical $\bullet\text{OH}$, estão ganhando cada vez mais projeção em pesquisas científicas. Isso se deve, em especial, pela possibilidade de aplicação no tratamento de efluentes. Os contaminantes presentes no meio aquoso podem ser vários, como corantes têxteis e da indústria alimentícia, de procedência hospitalar, da indústria farmacêutica, ou mesmo compostos inorgânicos como metais pesados. Dentre esses contaminantes, os antirretrovirais se enquadram na categoria de poluentes emergentes, o que aumenta a necessidade de estudos desses compostos. Uma abordagem interessante para analisar o comportamento em solução aquosa de alguns compostos envolvidos nos POA's, seja o próprio radical $\bullet\text{OH}$ ou algum contaminante, é por meio de pesquisas teóricas. Dessa forma, o trabalho proposto foi realizar um estudo teórico para investigar propriedades termodinâmicas, tais como a entropia e energia livre de Gibbs, das espécies envolvidas nesses processos. O radical $\bullet\text{OH}$ foi uma das espécies estudadas, assim como a molécula do Tenofovir, como exemplo de um antirretroviral. Os estudos envolveram inicialmente as espécies no estado gasoso e, posteriormente, na presença de água como solvente. Para tanto, foi utilizado o software GAMESS para calcular essas propriedades. As substâncias no estado gasoso e na presença do solvente tiveram suas propriedades obtidas por meio de cálculos DFT, utilizando o funcional híbrido B3LYP. A função de base escolhida para o tenofovir foi o 6-31G (d,p), enquanto que para as demais espécies utilizou-se a base 6-311G (d,p). Adicionalmente, para investigar a influência do solvente e calcular as energias de solvatação dos compostos, empregou-se os modelos PCM e EFP. Foi feito também um estudo termodinâmico da reação entre o Tenofovir e o radical $\bullet\text{OH}$ utilizando a abordagem DFT, no nível B3LYP/6-31G. Os cálculos efetuados evidenciaram as propriedades termodinâmicas de algumas espécies envolvidas no processo, além de terem sido capazes de prever a solvatação tanto do OH, quanto do agregado OH-H₂O e do Tenofovir. Foram capazes de avaliar também a variação da energia de Gibbs envolvida na abstração de átomos de hidrogênio do Tenofovir pelo radical $\bullet\text{OH}$ em meio aquoso.

Palavras-chave: Termodinâmica Estatística; Teoria do Funcional da Densidade; Modelos de Solvatação; Processos Avançados de Oxidação; Tenofovir.

ABSTRACT

Advanced Oxidation Processes, which are characterized by the generation of highly oxidizing species, such as the $\bullet\text{OH}$ radical, are gaining more and more prominence in scientific research. This is due, in particular, to the possibility of application in the treatment of effluents. The contaminants present in the aqueous medium can be various, such as textile dyes and food industry, hospitals, from the pharmaceutical industry or even inorganic compounds such as heavy metals. Among these contaminants, antiretrovirals fall into the category of emerging pollutants, which increases the need for studies on these compounds. An interesting approach to analyze the behavior in aqueous solution of some compounds involved in the POA's, such as the $\bullet\text{OH}$ radical itself or some contaminant, is through theoretical research. Thus, the proposed work was to carry out a theoretical study to investigate thermodynamic properties, such as Gibbs entropy and free energy, of the species involved in these processes. The $\bullet\text{OH}$ radical was one of the species studied, as well as the Tenofovir molecule, as an example of an antiretroviral. The studies initially involved the species in the gaseous state and later in the presence of water as a solvent. For that, the GAMESS software was used to calculate these properties. The substances in the gaseous state and in the presence of the solvent had their properties obtained through DFT calculations, using the hybrid functional B3LYP. The base function chosen for Tenofovir was 6-31G (d, p), while for the other species the base 6-311G (d, p) was used. Additionally, to investigate the influence of the solvent and calculate the solvation energies of the compounds, the PCM and EFP models were used. A thermodynamic study of the reaction between tenofovir and the $\bullet\text{OH}$ radical was also carried out using the DFT approach, at the B3LYP / 6-31G level. The calculations performed showed the thermodynamic properties of some species involved in the process, in addition to being able to predict the solvation of both $\bullet\text{OH}$, OH-H₂O aggregate and Tenofovir. They were also able to evaluate the variation of Gibbs energy involved in the abstraction of hydrogen atoms from Tenofovir by the radical $\bullet\text{OH}$ in aqueous medium.

Keywords: Statistical Thermodynamics; Density Functional Theory; Solvation Models; Advanced Oxidation Processes; Tenofovir.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Uma das apresentações farmacêuticas disponíveis do Tenofovir.....	17
Figura 2: Estrutura molecular de alguns antirretrovirais: a) Efavirenz; b) Abacavir; c) Tenofovir.....	17
Figura 3: Descarte inadequado de medicamentos e suas consequências.....	19
Figura 4: a) Resultado da pesquisa das formas de descarte dos alunos em suas residências; b) Medicamentos mais descartados.....	20
Figura 5: Influência da radiação na superfície do TiO_2	25
Figura 6: Representação da cavidade de uma molécula de formaldeído cercada pelo contínuo dielétrico.....	32
Figura 7: Representação do soluto em modelos de solvatação discretos.....	34
Figura 8: Estrutura em três dimensões do antirretroviral Tenofovir.....	38
Figura 9: Representação do radical $\bullet OH$	41
Figura 10: Representação da polarização do solvente na superfície do radical $\bullet OH$	43
Figura 11: Modelagem das interações intermoleculares: a) Oxigênio do radical e hidrogênio da água; b) Hidrogênio do radical e oxigênio da água.....	44
Figura 12: Estrutura do agregado $OH-H_2O$ otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p).....	48
Figura 13: Estrutura do agregado $OH-H_2O$ otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com modelo PCM.....	49
Figura 14: Estrutura do agregado $OH-H_2O$ otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com modelo PCM e 1 EFP.....	51
Figura 15: Estrutura do agregado $OH-H_2O$ otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com modelo PCM e 2 EFP.....	51
Figura 16: Estrutura do agregado $OH-H_2O$ otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com modelo PCM e 3 EFP.....	52
Figura 17: Estrutura do Tenofovir otimizado no nível B3LYP/6-31G (d,p).....	53

Figura 18: Estrutura do Tenofovir otimizado no nível B3LYP/6-31G (d,p) com modelo PCM.....	56
Figura 19: Hidrogênios analisados na reação com o radical •OH em meio aquoso.....	59
Figura 20: Energia de Gibbs de reação entre o radical •OH e o hidrogênio H25 a 298 K.....	60
Figura 21: Energia de Gibbs de reação entre o radical •OH e o hidrogênio H29 a 298 K.....	61
Figura 22: Energia de Gibbs de reação entre o radical •OH e o hidrogênio H31 a 298 K.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores da função partição e do logaritmo natural da função partição para o $\bullet\text{OH}$	41
Tabela 2: Valores das propriedades termodinâmicas obtidas para o radical $\bullet\text{OH}$ a 298,15 K.....	41
Tabela 3: Valores obtidos para a solvatação do radical $\bullet\text{OH}$ no modelo contínuo.....	43
Tabela 4: Resultados obtidos como modelo EFP1: a) Oxigênio do radical e hidrogênio da água; b) Hidrogênio do radical e oxigênio da água.....	45
Tabela 5: Valores para a solvatação do radical $\bullet\text{OH}$ utilizando o modelo PCM + 1 fragmento EFP: a) Oxigênio do radical e hidrogênio da água; b) Hidrogênio do radical e oxigênio da água.....	46
Tabela 6: Valores da função partição e do logaritmo natural da função partição para o $\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	48
Tabela 7: Valores obtidos para o agregado $\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	49
Tabela 8: Valores para a solubilização do agregado $\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ no modelo contínuo....	50
Tabela 9: Valores obtidos para a solvatação do $\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ com métodos PCM + 1 EFP.....	52
Tabela 10: Valores obtidos para a solvatação do $\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ com métodos PCM + 2 EFP.....	52
Tabela 11: Valores obtidos para a solvatação do $\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ com métodos PCM + 3 EFP.....	53
Tabela 12: Valores da função partição e do logaritmo natural da função partição para o Tenofovir.....	54
Tabela 13: Resultados obtidos para o Tenofovir.....	54
Tabela 14: População atômica total de Mulliken e Lowdin para o Tenofovir no nível B3LYP/6-31G.....	55
Tabela 15: Valores para a solubilização do Tenofovir no modelo contínuo.....	56
Tabela 16: População atômica total de Mulliken e Lowdin para o Tenofovir no modelo PCM no nível B3LYP/6-31G.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ARV – Antirretroviral

AIDS– Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês “Acquired Immunodeficiency Syndrome”

BC- Banda de condução

BV- Banda de valência

CONAMA- Conselho Nacional do Meio Ambiente

COSMO- “Conductor-like Screening Model”

DFT- Teoria do Funcional da Densidade, do inglês “Density Functional Theory”

EBSERH- Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

EFP- Fragmento de Potencial Efetivo, do inglês “Effective Fragment Potential”

GAMESS- “General Atomic and Molecular Electronic Structure System”

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês “Human Immunodeficiency Virus”

NIST- “National Institute of Standards and Technology”

PCM- “Polarizable Continuum Model”

POA- Processo Avançado de Oxidação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 MOTIVAÇÃO.....	16
2.1 Antirretrovirais.....	16
2.2 Contaminação ambiental.....	18
2.3 Tratamentos de efluentes.....	21
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	23
3.1 Processos avançados de oxidação.....	23
3.2 Teoria do funcional da densidade.....	26
3.3 Termodinâmica estatística.....	29
3.4 Modelos de solvatação.....	31
4 METODOLOGIA.....	35
4.1 Cálculo das propriedades termodinâmicas do radical •OH no estado gasoso.....	35
4.2 Cálculo da solvatação do radical •OH em água.....	35
4.3 Cálculo da solvatação do agregado OH-H ₂ O em água.....	37
4.4 Cálculo das propriedades termodinâmicas do Tenofovir no estado gasoso.....	37
4.5 Cálculo da solvatação do Tenofovir em água.....	38
4.6 Cálculo da energia livre de gibbs na abstração de átomos de H do Tenofovir pelo radical •OH.....	39
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
5.1 Cálculo das propriedades termodinâmicas do radical •OH no estado gasoso.....	41

5.2 Cálculo da solvatação do radical $\bullet\text{OH}$ em água.....	42
5.3 Cálculo da solvatação do agregado $\text{OH-H}_2\text{O}$ em água.....	47
5.4 Cálculo das propriedades do Tenofovir no estado gasoso.....	53
5.5 Cálculo da solvatação do Tenofovir em água.....	56
5.6 Cálculo da energia livre de gibbs na abstração de átomos de H do Tenofovir pelo radical $\bullet\text{OH}$	59
6 CONCLUSÃO.....	64
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos produtos tem como objetivo melhorar a qualidade de vida do ser humano. Sejam produtos voltados para o bem estar, alimentação e mesmo à saúde das pessoas. Essa busca por novas tecnologias foi impulsionada pela Revolução Industrial, com origem em meados do séc. XVIII. Essa revolução, com início na Inglaterra, proporcionou o surgimento de máquinas hidráulicas e a vapor nas fábricas¹. Desde então, os processos de produção foram continuamente aperfeiçoados. Novos produtos, com utilidades variadas, surgem a todo momento. Apesar do lado positivo, o aumento da industrialização possui diversos aspectos negativos, notadamente aqueles voltados para a degradação e poluição do meio ambiente. Como exemplo, pode-se citar a indústria da mineração. De acordo com Farjana et al.², apesar dos benefícios econômicos, os impactos ambientais e o aquecimento global percebidos pelo continente europeu, por exemplo, são, em grande parte, devido a esse setor. A indústria mineral também é responsável por grandes tragédias ambientais. A ruptura da barragem de rejeitos da mineração, ocorrida em Brumadinho, é considerada um dos maiores desastres do setor mineral no mundo, resultando em 244 mortes e 26 desaparecidos, além das consequências ambientais³. Atualmente já são contabilizadas 259 mortes e 11 desaparecidos.

Um problema causado pela industrialização e utilização de novos processos e produtos, e que tem atraído cada vez mais atenção, é a contaminação aquosa e geração de efluentes de diversas características. Conforme Feng et al.⁴, a água tem importância em praticamente todos os produtos feitos pela indústria e, à medida que vai sendo utilizada, a qualidade diminui devido à presença de contaminantes, sendo, frequentemente, utilizada uma vez e lançada ao ambiente como efluente. Esta poluição acarreta tanto alterações físico-químicas quanto biológicas nas características da água devido às atividades humanas e que a tornam impróprias para uso⁵. Entre os principais poluentes, pode-se citar os corantes⁶⁻⁸, metais pesados^{8,9}, pesticidas⁹, efluentes hospitalares⁹, farmacêuticos¹⁰⁻¹², entre outros.

Os efluentes da indústria farmacêutica, em particular, apresentam grandes riscos ao meio ambiente e à saúde da população. O constante desenvolvimento da indústria farmacêutica torna a poluição ambiental cada vez mais séria, principalmente devido a uma variedade de produtos, nos processos de produção e

na escala de produção, possibilitando diversos tipos de efluentes gerados¹⁰. Um tipo de medicamento, em particular, tem atraído muita atenção pela alta utilização no tratamento do HIV (do inglês “Human Immunodeficiency Virus”), são os chamados antirretrovirais. De acordo com o documento *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV (2008)*¹³, do Ministério da Saúde, desde 1996 o Ministério vem garantindo o acesso ao tratamento antirretroviral a todas as pessoas que vivem com HIV e tem indicação de recebê-lo. O número de pessoas, no mundo, com acesso a este tipo de medicamento aumentou em cerca de 6,4 milhões, comparado ao ano de 2009, totalizando um total de 25,4 milhões de pessoas com acesso a essa terapia em 2019¹⁴. Isso mostra a importância deste tipo de medicamento para pessoas com HIV. Entretanto, o incremento progressivo no uso deste medicamento pode acarretar impactos negativos para o meio ambiente, caso a contaminação das águas por essa substância não seja adequadamente tratada. De acordo com Ncube et al.¹⁵, as altas doses de antirretrovirais necessárias devem ter uma alta produção para suprir essa demanda, sendo que toda a quantidade produzida tem potencial para contaminar os corpos d’água.

Uma alternativa para solucionar a contaminação das águas por essas substâncias é o emprego dos Processos Avançados de Oxidação (POA’s). Esses processos são aqueles que, muito embora o sistema de reação possa ser variável, quimicamente podem ser classificados como processos nos quais ocorre a produção do radical $\bullet\text{OH}$ ¹⁶. Conforme Gogate et al.¹⁷, Processos Avançados de Oxidação podem ser definidos como processos capazes de gerar o radical hidroxila em quantidades suficientes para promover a oxidação da maioria dos compostos químicos presentes em água. A geração do radical $\bullet\text{OH}$ pode ser promovida pela presença de H_2O_2 , reagente de Fenton (Fe^{2+} e H_2O_2) e luz ultravioleta¹⁸. O radical hidroxila tem grande eficiência para tratamento de efluentes devido a diversos fatores. De acordo com Bokare et al.¹⁹, o alto potencial padrão de oxidação [E^0 ($\text{HO}\bullet/\text{H}_2\text{O}$)= +2,8V], elevadas constantes de velocidades para reações bimoleculares (10^8 - 10^{11} $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) e não seletividade do radical são os responsáveis pela eficiência dos processos avançados de oxidação na remoção de difíceis compostos orgânicos.

O estudo dos Processos Avançados de Oxidação vem ganhando espaço cada vez maior nos estudos científicos para tratamento de águas residuárias. Entretanto, muitos aspectos precisam ser mais estudados, como os aspectos energéticos, para que esses sistemas possam ser melhor aplicados. Uma forma de abordagem que

pode fornecer informações importantes é a utilização da química computacional como ferramenta no estudo desses processos. Um desses métodos é o DFT (do inglês “Density Functional Theory”), baseados nos teoremas de Hohenberg e Kohn²⁰, que utilizam a ideia de densidade eletrônica ao invés das funções de onda. Uma das vantagens desse método é o baixo custo computacional se comparado com métodos *ab initio*, permitindo a obtenção de energia, estrutura e propriedades de átomos e moléculas²¹.

O estudo dos Processos Avançados de Oxidação por meio de cálculos de DFT é de grande importância para elucidação e otimização de sistemas baseados nesses processos. O presente trabalho tem como objetivo principal, portanto, a aplicação da teoria do funcional da densidade para estudo termodinâmico do radical •OH, do antirretroviral Tenofovir (que não é completamente metabolizado no organismo e parte do medicamento é eliminado pela urina) e também para avaliar a termodinâmica da solvatação e reação dessas espécies. Essas análises constituem uma abordagem inicial para entendimento desses compostos em meio aquoso e, dessa forma, um estudo essencial para pesquisas posteriores.

2 MOTIVAÇÃO

2.1 ANTIRRETROVIRAIS

O HIV é o vírus da imunodeficiência humana, causador da AIDS (do inglês “Acquired Immunodeficiency Syndrome”), que é uma doença que ataca o sistema imunológico, responsável pela defesa do organismo contra doenças²². O número de pessoas com o vírus do HIV, no ano de 2019, era de 38 milhões, sendo que deste total, cerca de 7,1 milhões não sabiam que estavam infectadas pelo vírus¹⁴. Uma pessoa que possui o vírus pode viver anos sem apresentar sintomas ou mesmo desenvolver a doença, entretanto, pode transmitir para outras pessoas, por exemplo, por meio de relações sexuais desprotegidas ou compartilhamento de seringas contaminadas²².

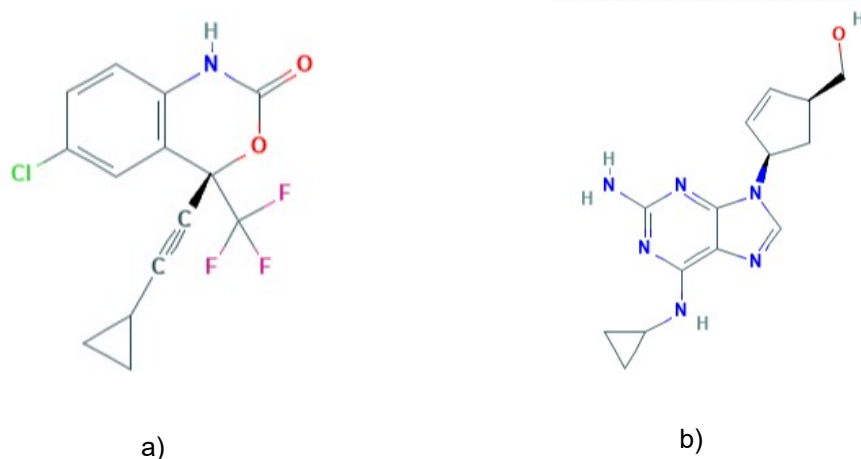
O vírus causador da AIDS, apesar das medidas preventivas, ainda é uma realidade na sociedade, com inúmeras pessoas infectadas. Uma forma de tratamento é a utilização da terapia antirretroviral. Conforme Ncube et al.¹⁵, os antirretrovirais são medicamentos utilizados no tratamento de infecções por vírus

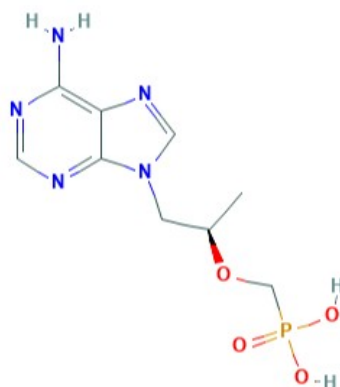
retrovirais, primariamente o HIV-1, tipo este que ataca as células CD4-T. Essas células são uma das responsáveis pelo sistema imunológico. Os primeiros medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 80 e eles atuam inibindo a multiplicação do HIV no organismo, evitando assim o enfraquecimento do sistema imunológico²³.



Fig. 1: Uma das apresentações farmacêuticas disponíveis do Tenofovir²⁴

A cartilha Profilaxia à Exposição ao HIV²⁵, do EBSEH (Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares), fornece informações sobre a medicação antirretroviral. Existem, atualmente, 21 medicamentos em 37 apresentações farmacêuticas diferentes²³. Na Fig. 2 são apresentadas as estruturas de alguns dos principais medicamentos utilizados.





c)

Fig. 2: Estrutura molecular de alguns antirretrovirais: a) Efavirenz; b) Abacavir; c) Tenofovir²⁶

2.2 CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL

Os medicamentos para tratamento da AIDS são de grande importância para a população contaminada com o HIV. Entretanto, existem efeitos negativos associados ao uso desses medicamentos, notadamente a contaminação ambiental, que pode acarretar na geração de efluentes com essas substâncias. Um dos problemas que devem ser contornados é a falta de uma quantidade maior de pesquisas relatando essa contaminação e as consequências para o meio ambiente e a população. Segundo Ngumba et al.²⁷, existem poucos estudos sobre a ocorrência e destino dos antirretrovirais no ambiente, apesar do grande crescimento no uso dessa medicação desde o descobrimento do HIV em 1983. A África, em virtude da maior quantidade de contaminados, é o lugar com maiores concentrações de antirretrovirais²⁸ em virtude do maior número de pessoas utilizando a terapia antirretroviral²⁷.

De acordo com o estudo de K'oreje et al.²⁹, foram detectados 24 produtos farmacêuticos em efluentes, águas superficiais e águas subterrâneas em duas cidades (Nairobi e Kisumu) do Quênia, sendo que, dentre os produtos mais identificados, dois são antirretrovirais, nevirapina e zidovudina. Esse estudo é corroborado por outro, realizado com águas superficiais da África do Sul, no qual foram encontrados, de forma mais frequente, os antirretrovirais nevirapina, lopinavir e zidovudina³⁰.

A contaminação por produtos farmacêuticos, nos quais se enquadram os antirretrovirais, não é um problema somente de países africanos. É uma preocupação também do Brasil, que dispõe de algumas leis que regulam a

disposição adequada de rejeitos. No caso de rejeitos sólidos, pode-se citar a lei 12.305 de 02 de agosto de 2010³¹, que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos. Mais recentemente, foi aprovado o Decreto 10.388 de 05 de junho de 2020³², que institui o sistema de logística reversa a ser aplicado para medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, após o descarte pelos consumidores. Existem também diversos manuais e cartilhas orientando a população sobre o descarte adequado de fármacos. Entre as diversas orientações, pode-se mencionar o não descarte de medicamentos no lixo comum, na pia ou no vaso sanitário, pois, caso isso ocorra, poderá haver contaminação do solo e das águas^{33, 34}. Essa situação está ilustrada pela Fig. 3.

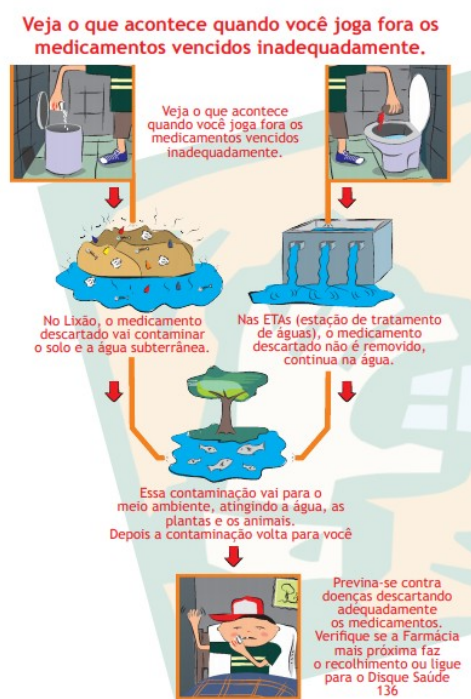


Fig. 3: Descarte inadequado de medicamentos e suas consequências³³

Um dos principais pontos que ainda devem ser melhorados, apesar da existência de leis (que devem ser aprimoradas e melhor aplicadas) e diversos informativos para a sociedade, é a conscientização da população. Essa afirmação pode ser atestada pela Fig. 4, que mostra o resultado de uma pesquisa com alunos de graduação e ensino técnico no estado de São Paulo, realizada em 2011, na qual é possível perceber que a grande maioria descarta de forma incorreta e quais medicamentos são mais descartados³⁵, contribuindo para a contaminação aquosa.

Embora a pesquisa não apresente entre os medicamentos mais descartados os antirretrovirais, mostra uma tendência do comportamento da população.

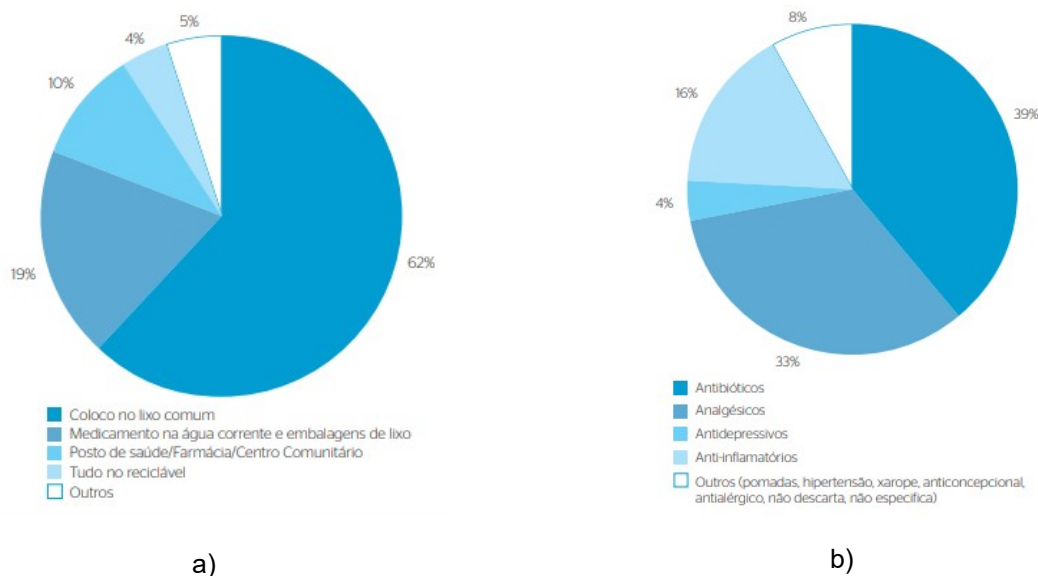


Fig. 4: a) Resultado da pesquisa das formas de descarte dos alunos em suas residências; b) Medicamentos mais descartados³⁵

Um fator que impede avaliar o grau de contaminação em efluentes do Brasil por antirretrovirais é a falta de estudos que abordem esse tema especificamente. A pesquisa mostrada na Fig. 4, caso tivesse sido realizada em um nicho com maior incidência de HIV entre os participantes, possivelmente indicaria os antirretrovirais entre os medicamentos mais descartados de forma inadequada.

O descarte de produtos de forma inadequada, estejam eles vencidos ou não, se configura em uma alternativa de contaminação, mas não a única. De acordo com Dalrymple et al.³⁶, depois que os medicamentos são utilizados, os constituintes são excretados na forma de urina ou fezes e as substâncias, que podem estar inalteradas ou na forma de metabólitos, são incorporadas aos efluentes que serão levados às plantas de tratamento. Para piorar a situação, ainda devem ser considerados os efluentes provenientes da indústria, que possuem uma composição muito mais complexa que outros efluentes³⁷. O problema das contaminações, em particular por antirretrovirais, não tem como ser completamente evitado. A única solução é empregar métodos de tratamento eficientes.

2.3 TRATAMENTO DE EFLUENTES

É de grande importância, como mencionado, o tratamento adequado de efluentes para a proteção do meio ambiente e da saúde da população. Entretanto, antes do conhecimento das técnicas de tratamento, é fundamental saber os parâmetros que definem a contaminação da água. Em um sentido mais amplo, segundo Grégorio Crini et al.³⁸, a poluição da água pode ser definida de diversas maneiras mas, de modo geral, a poluição ocorre quando uma ou mais substâncias despejadas na água tem potencial para modificar negativamente sua qualidade. Existem diversos parâmetros para avaliar a qualidade da água. As Resoluções nº 357 de 17 de março de 2005³⁹ e 430 de 13 de maio de 2011⁴⁰, do CONAMA (Conselho Nacional do Meio Ambiente), fornecem diversos deles para fazer essa análise.

Outro ponto importante a ser abordado é definir o que são os poluentes emergentes. Existem várias definições mas, de modo geral, são substâncias capazes de interferir no sistema endócrino, promovendo respostas anormais comparadas ao funcionamento normal, podendo tais substâncias serem naturais ou sintéticas⁴¹. Esses contaminantes podem ser orgânicos, inorgânicos e até mesmo metálicos. Além disso, são substâncias presentes em nível traço no meio ambiente e que ainda carecem de estudos detalhados sobre o efeito que causam no ser humano e no meio ambiente, como exemplo os produtos farmacêuticos^{41, 42}.

De modo geral, o tratamento de efluentes pode ser definido como a utilização de diversas operações unitárias para remoção de contaminantes ou transformação dessas substâncias em outras mais aceitáveis⁴³. A quantidade e natureza dos contaminantes é que vai determinar os métodos a serem empregados. O tratamento pode ser dividido em quatro etapas: preliminar, primária, secundária e terciária^{43,44}. Cada um desses processos possibilita a remoção de diferentes compostos presentes na água por meio de diferentes mecanismos. O tratamento preliminar tem como função principal a remoção de sólidos grosseiros, por meio da aplicação de técnicas de natureza física⁴³. A etapa primária tem como objetivo retirar os sólidos sedimentáveis, parte em decorrência da matéria orgânica⁴⁴. O tratamento secundário tem como função a remoção da matéria orgânica, aplicando métodos químicos e biológicos⁴⁵. O tratamento terciário exerce a função de eliminar poluentes

específicos⁴³, ou ainda de remover o nitrogênio e fósforo que não foram reduzidos significativamente no tratamento secundário⁴⁵.

Atualmente, existem diversas técnicas para tratamento de efluentes. Esses métodos geralmente são formados por uma combinação de processos químicos, físicos e biológicos, de modo a remover sólidos, coloides, matéria orgânica, nutrientes e outros contaminantes dos efluentes^{38,46}. No caso de efluentes farmacêuticos, por exemplo, de acordo com Gadipelly et al.⁴⁷, os processos podem ser divididos em quatro categorias:

- (1) processo de tratamento biológico
 - (a) tratamento aeróbio
 - (b) tratamento anaeróbico
- (2) tratamentos avançados
 - (a) tecnologia de membrana
 - (b) carvão ativado
 - (c) destilação por membrana
- (3) processos de oxidação avançados
 - (a) tratamento de ozônio / peróxido de hidrogênio
 - (b) oxidação de Fenton
 - (c) fotocatalise
 - (d) oxidação / degradação eletroquímica
 - (e) irradiação de ultrassom
 - (f) oxidação de ar úmido
- (4) tecnologias híbridas

É claro que o método de tratamento a ser utilizado depende de diversos fatores, então se faz necessário conhecer as diversas metodologias para uma análise de custo/benefício na aplicação para o tratamento dos efluentes. Essa análise é válida não somente para o tratamento de efluentes farmacêuticos, como para qualquer tipo de origem dos contaminantes aquosos. Uma das ferramentas para remediação dos efluentes, que vem ganhando uma projeção cada vez maior, particularmente para degradação de poluentes emergentes, são os Processos Avançados de Oxidação. Diversos estudos experimentais têm sido realizados para aumentar a compreensão dos POA's. Análises teóricas também são uma ferramenta importante para auxiliar no entendimento desses processos, mas pesquisas nesse sentido ainda são muito poucas comparadas ao número de estudos experimentais.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

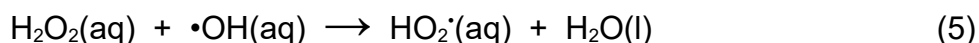
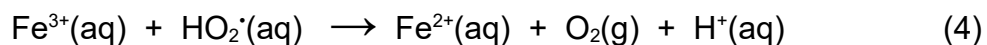
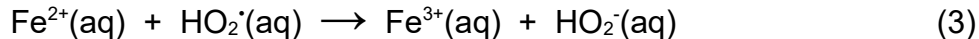
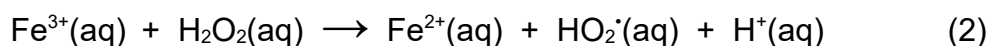
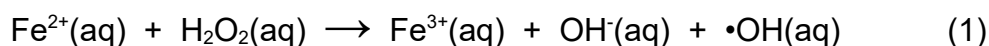
3.1 PROCESSOS AVANÇADOS DE OXIDAÇÃO

Os Processos Avançados de Oxidação, como já mencionado, tem ganhado cada vez mais atenção como alternativas para o tratamento de efluentes de diversas naturezas, inclusive os provenientes da indústria farmacêutica. Conforme Klavarioti et al.⁴⁸, podem ser definidos como processos de oxidação em fase aquosa, nos quais são gerados intermediários de alta reatividade, primariamente, mas não exclusivamente, o radical $\bullet\text{OH}$, capazes de degradar os poluentes. A importância desses processos está no fato de que, devido a natureza refratária de alguns micropoluentes, métodos físico-químicos e biológicos convencionais não são capazes de eliminar esses compostos adequadamente¹⁸. Dessa forma, por meio dos POA's, pode-se tratar adequadamente efluentes com a presença de contaminantes emergentes, como diversos produtos orgânicos, tais como os antirretrovirais e outros fármacos.

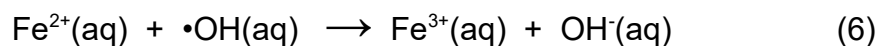
O $\bullet\text{OH}$ é um poderoso agente oxidante (potencial padrão de 2,80V) e não apresenta seletividade, o que permite que ele degrade a maioria dos contaminantes orgânicos e organometálicos, convertendo essas substâncias a CO_2 , H_2O e íons inorgânicos⁴⁹. A forma de ataque pode ser tanto pela abstração de um átomo de hidrogênio quanto a adição a ligações insaturadas. Entretanto, os POA's possuem algumas desvantagens. Entre elas estão o alto custo de alguns reagentes como o ozônio e o peróxido de hidrogênio, além do custo elevado de algumas fontes de luz, como a luz ultravioleta⁵⁰. É interessante, portanto, a continuidade dos estudos desses processos para elucidação e validação dos diversos mecanismos, bem como para uma otimização custo/benefício.

Existem diversos tipos de Processos Avançados de Oxidação, como Fenton, Foto-Fenton, ozonólise, oxidação eletroquímica e fotocatálise. Essas metodologias, muito embora tenham diferenças nos mecanismos de ação, possuem potencial para degradar fármacos e outras substâncias presentes em níveis na ordem $\mu\text{g L}^{-1}$ a mg L^{-1} , como antirretrovirais e antibióticos⁵¹. Entretanto, deve-se ressaltar o que já foi dito anteriormente, cada método possui suas especificidades e a aplicação e eficiência deve ser avaliada nos diversos tratamentos a serem efetuados.

Os tratamentos utilizando os POA's Fenton e a fotocatalise estão entre os mais pesquisados e são bastante promissores para remediação de efluentes. Os processos Fenton já são pesquisados há muito tempo, pode-se citar, por exemplo, o trabalho de Haber e Weiss (1934), que estabeleceram o radical $\bullet\text{OH}$ como o agente oxidante resultante dos reagentes de Fenton^{52,53}. De acordo com Neyens et al.⁵⁴, o processo Fenton é muito eficiente para remoção de vários contaminantes orgânicos prejudiciais presentes em águas contaminadas. Outros trabalhos já pesquisaram esse método e vários aspectos foram elucidados, entretanto, mais estudos são necessários para aprimorar sua aplicação. O processo Fenton se inicia com a presença do íon Fe^{2+} , que catalisa a decomposição do H_2O_2 presente no meio, gerando assim o radical $\bullet\text{OH}$ ^{54,55}. Além da reação entre a água oxigenada e o Fe^{2+} , outras reações podem acontecer, conforme mostrado nas equações (1-5)⁵⁵.



É importante ter em mente que as reações envolvidas no processo Fenton dependem de diversos fatores. Esses parâmetros podem ser as concentrações dos reagentes, o pH do meio, temperatura e até mesmo o tipo e a quantidade dos contaminantes⁵⁶. Em meio ácido, por exemplo, uma das principais reações, conforme reportado por Hardwick⁵⁷, é a seguinte:



Esse POA, como discutido, é de grande relevância e deve ser aprimorado. Para tanto, faz-se necessário uma maior quantidade de estudos que abordem seu mecanismo em diversas condições, para que possa ser corretamente utilizado e também para diminuição nos custos envolvidos no procedimento.

Um POA que também tem ganhado muita atenção recentemente é a fotocatalise heterogênea. Esse método para tratamento de efluentes teve origem na década de setenta, em pesquisas voltadas para a produção de combustíveis utilizando materiais baratos, utilizando células fotoeletroquímicas para transformação de energia solar em química⁵⁸. Um dos materiais mais utilizados na fotocatalise é o dióxido de titânio (TiO_2). A influência da radiação na superfície do catalisador pode ser vista na Figura 5.

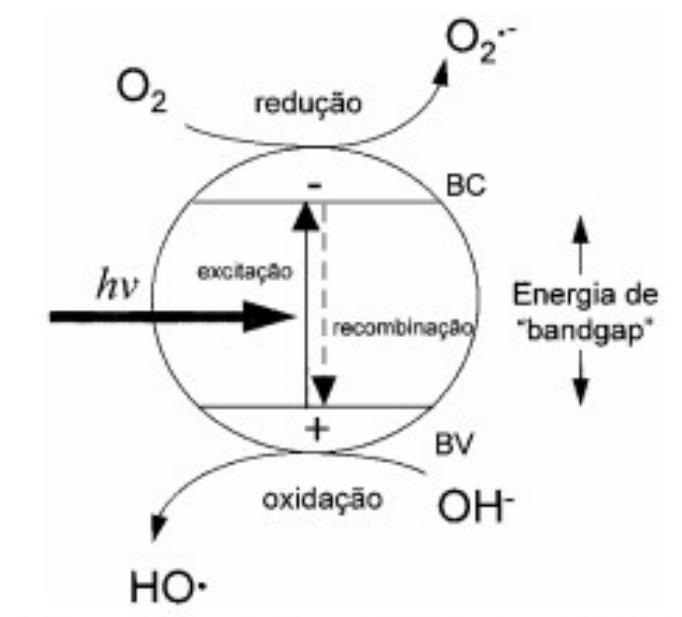


Fig. 5: Influência da radiação na superfície do TiO_2 ⁵⁸

A aplicação do TiO_2 (ou outro fotocatalisador) em processos de tratamento de efluentes, envolve a absorção de fótons pelo material por meio da luz solar ou artificial, que permite a promoção de um elétron da banda de valência (BV) para a banda de condução (BC), o que possibilita à banda de valência atingir um potencial de +2,0 a +3,5V, medidos contra um eletrodo de calomelano saturado⁵⁸. É possível a geração de radicais $\cdot\text{OH}$ na superfície do TiO_2 em um meio com presença de água. Assim como os processos Fenton, as pesquisas voltadas para a fotocatalise heterogênea devem ser intensificadas para melhor a eficiência e para aumentar o espectro de materiais utilizados nos tratamentos de efluentes.

3.2 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

A Teoria do Funcional da Densidade ou DFT (do inglês “Density Functional Theory”) é uma ferramenta de grande importância na química computacional para a realização de estudos envolvendo cálculos de estrutura eletrônica e propriedades termodinâmicas. Um dos motivos que explicam sua relevância e popularidade está no fato de ser uma ferramenta computacional com custo baixo e bons resultados, se comparada a métodos *ab initio* tradicionais^{59,60}. É uma ferramenta importante para elucidação da energia de átomos e moléculas no estado gasoso, além do estudo de diversos processos termodinâmicos, como as energias envolvidas na solvatação de substâncias em um determinado solvente ou mesmo a variação energética envolvida nas reações.

O fundamento da DFT é, ao invés do cálculo das funções de onda de cada elétron para obtenção do estado fundamental de átomos (ou moléculas) e, dessa forma, obtenção das informações do sistema em estudo, usa-se, para esse cálculo, a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ ⁶¹. Isso permite uma simplificação nos cálculos pela diminuição do número de variáveis. De acordo com Orio et al.⁶², a função de onda de um sistema com N elétrons é dependente de 3N variáveis (3 coordenadas espaciais para cada elétron) mas, utilizando a densidade, que depende apenas de três variáveis, é obtido um sistema mais simples de ser calculado.

É possível a obtenção, conhecendo-se a densidade do sistema, do número total de elétrons. Para tanto, deve-se realizar a seguinte integração:

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (1)$$

e, como sabe-se $\rho(\mathbf{r})$, é conhecido também o potencial externo $V(\mathbf{r})$ do sistema de N elétrons e, dessa forma, a energia E do sistema também é conhecida⁶¹. Essas conclusões são demonstradas pelo primeiro teorema de Hohenberg-Kohn. Para provar esse argumento, deve-se supor inicialmente que existem dois potenciais externos $V(\mathbf{r})$ e $V'(\mathbf{r})$, associados a dois hamiltonianos distintos que diferem unicamente no potencial externo, mas que fornecem a mesma densidade eletrônica. Nesse caso, como as funções de onda serão diferentes (pois os potenciais são diferentes), então pela aplicação do princípio variacional obtém-se as equações (2-5)⁶³:

$$E_0 < \langle \Psi' | H | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | H' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | H - H' | \Psi' \rangle \quad (2)$$

para as quais

$$\Psi \rightarrow H \rightarrow E_0$$

$$\Psi' \rightarrow H' \rightarrow E_0'$$

sendo Ψ e Ψ' duas funções de onda diferentes, e com hamiltonianos e energias do estado fundamental diferentes, respectivamente H e E_0 e H' e E_0' . Escrevendo a equação (2) com relação ao potencial externo tem-se

$$E_0 < E_0' + \int \rho(\mathbf{r}) \{V - V'\} d\mathbf{r} \quad (3)$$

fazendo-se os mesmos procedimentos para a energia E_0' , chega-se a

$$E_0' < E_0 - \int \rho(\mathbf{r}) \{V - V'\} d\mathbf{r} \quad (4)$$

somando-se as equações (3) e (4)

$$E_0 + E_0' < E_0' + E_0 \quad (5)$$

o que não é possível, logo, para cada densidade eletrônica, só pode existir um único potencial externo associado, o que prova a validade da Teoria do Funcional da Densidade. É possível também escrever, em decorrência do primeiro teorema de Hohenberg-Kohn, conforme Obot et al.⁶¹, que:

$$E = E[\rho(\mathbf{r})] = E[N, V(\mathbf{r})] \quad (6)$$

sendo E a energia do sistema, $E[\rho(\mathbf{r})]$ a energia em função da densidade eletrônica e $E[N, V(\mathbf{r})]$ a energia em função do número total de elétrons e do potencial externo $V(\mathbf{r})$.

Aplicando-se o segundo teorema de Hohenberg-Kohn é possível obter a energia mínima do sistema utilizando o funcional da densidade. O segundo teorema, conforme reportado por Drut et al.⁶⁴, conclui que existe um funcional da energia $E(\rho(\mathbf{r}))$, relacionado a densidade $\rho(\mathbf{r})$ que, por sua vez, está sobre o efeito de um potencial externo estático $V(\mathbf{r})$, de modo que

$$E(\rho) = F(\rho) + \int V(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (7)$$

para a qual

$$F(\rho) = \langle \Psi | T + V | \Psi \rangle \quad (8)$$

sendo T a energia cinética e V a interação internuclear completa, que é minimizado na energia do estado fundamental E_0 , com a densidade do estado fundamental ρ_0 .

É possível agora escrever uma expressão generalizada para a Teoria do Funcional da Densidade. De acordo com Bell et al.⁶⁵, a expressão generalizada do DFT é:

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (9)$$

na qual $T_S[\rho]$ representa o funcional da energia cinética do sistema sem interação (S representa que a energia cinética é obtida pelo determinante de Slater), $E_{ne}[\rho]$ é o funcional da energia referente a atração elétron-núcleo, $J[\rho]$ representa a contribuição clássica da energia eletrostática para o funcional da repulsão elétron-elétron e $E_{XC}[\rho]$ é o funcional de troca-correlação. Todos os termos apresentados possuem uma expressão exata, com exceção do termo $E_{XC}[\rho]$.

Para o cálculo do termo $E_{XC}[\rho]$ podem ser empregados diversos funcionais, uma vez que o termo de troca-correlação, conforme mencionado anteriormente, não possui uma expressão exata. Para a química, uma boa opção é utilizar o funcional híbrido B3LYP. Conforme Zhang et al.⁶⁶, o funcional B3LYP é sem dúvidas o mais

popular para cálculos de DFT na química. O termo de troca desse funcional foi definido no trabalho realizado por Becke⁶⁷, sendo que o termo de correlação já havia sido definido em trabalho anterior de Lee, Yang e Parr.

3.3 TERMODINÂMICA ESTATÍSTICA

É de grande importância o conhecimento da Termodinâmica Estatística para que possam ser efetuados cálculos envolvendo a energia de um sistema e demais propriedades termodinâmicas. Diversos processos em nível macroscópico podem ser compreendidos por meio da aplicação das ferramentas da Termodinâmica Estatística, além é claro da compreensão de sistemas microscópicos.

Uma das variáveis de maior relevância nessa área é a chamada função partição, conforme equação (10)⁶⁸. Esse parâmetro representa o número de estados quânticos que são acessíveis ao sistema. Pode-se calcular a função partição como:

$$Z = \sum_i g_i e^{-\varepsilon_i/KT} \quad (10)$$

sendo Z a função partição do sistema, g_i é a degenerescência, ε_i a energia, K a constante de Boltzmann e T a temperatura do sistema. Para gases ideais, como a energia do sistema pode ser expressa pela soma das energias individuais de cada molécula, a função partição pode ser escrita da seguinte forma⁶⁹:

$$Z = (N!)^{-1} z^N \quad (11)$$

sendo N o conjunto de moléculas do sistema e z a função partição individual de uma molécula, que pode ser expressa pela relação constante na equação (12)⁶⁹, que tem a mesma forma da equação (10).

$$z = \sum_1 \omega_1 e^{-\varepsilon_1/KT} \quad (12)$$

A partir da função partição e seu logaritmo natural, é possível obter as propriedades do sistema como a energia, entropia, capacidade calorífica, energia livre de Gibbs, etc. Para a energia e a energia livre de Helmholtz, por exemplo, a equação em função de $\ln Z$ tem a seguinte forma^{69,70}:

$$E = k T^2 \left(\frac{\partial \ln Z}{\partial \ln T} \right)_{V, N} \quad (13)$$

$$A = -k T \ln Z \quad (14)$$

É possível obter as equações das demais propriedades termodinâmicas em função do logaritmo natural da função partição. Dessa forma, calculando a função partição, os valores das demais variáveis do sistema também podem ser elucidados. Uma forma de calcular a função partição é obter as equações específicas de cada contribuição molecular para o sistema, ou seja, fatorizar a função em termos das contribuições translacionais, rotacionais, vibracionais, eletrônicas, etc. Para uma situação em que sejam consideradas apenas essas contribuições, a função partição pode ser escrita na forma:

$$Z = Z_{trans} Z_{rot} Z_{vib} Z_{ele} \quad (15)$$

ou
$$\ln Z = \ln Z_{trans} + \ln Z_{rot} + \ln Z_{vib} + \ln Z_{ele} \quad (16)$$

A equação da função partição no formato mostrado na equação (15) permite evidenciar as diversas contribuições para essa variável. Para cada um dos termos, deve-se analisar o sistema em estudo, para aplicação da formulação correta de cada um dos componentes, bem como avaliar a existência de outros efeitos, na fatorização da variável Z . A equação da energia, como exemplo, com a fatorização da função partição pode ser escrita na forma mostrada na equação (17).

$$E = Nk T^2 \left(\frac{\partial \ln Z_{trans}}{\partial \ln T} \right)_v + Nk T^2 \left(\frac{\partial \ln Z_{rot}}{\partial \ln T} \right) + Nk T^2 \left(\frac{\partial \ln Z_{vib}}{\partial \ln T} \right) \quad (17)$$

A equação da energia fatorizada na função partição permite evidenciar a dependência da parte translacional com o volume, enquanto que nas contribuições rotacional e vibracional isso não ocorre. Além disso, nessa equação foi incluído o número de partículas totais (N), ao contrário da equação (13), que era para 1 mol.

3.4 MODELOS DE SOLVATAÇÃO

A solvatação de moléculas, em química computacional, pode ser tratada por modelos contínuos ou discretos. É possível ainda o emprego de metodologias que empregam uma combinação dos dois modelos para descrição desse fenômeno, de grande importância, para elucidação de diversas reações em meio aquoso ou em outros solventes. Os esforços pioneiros para tratamento teórico da solvatação ocorreram nas décadas de 70 e 80⁷¹. Os modelos para investigação do fenômeno continuam a ser pesquisados e aprimorados, tendo em vista o leque de aplicações dessas ferramentas. De acordo com Pliego Jr.⁷¹, as aplicações atingem áreas de grande importância, como a bioquímica e desenvolvimento de fármacos. Além disso, o entendimento do comportamento de diversas substâncias pode contribuir para elucidação de mecanismos em áreas com grande relevância na atualidade, por exemplo, no tratamento de efluentes empregando Processos Avançados de Oxidação.

Existem vários métodos que empregam o modelo de solvente contínuo, que são muito úteis para descrição de fenômenos químicos em fase condensada⁷². Entre os diversos exemplos, pode-se mencionar os modelos PCM e COSMO. Entre as vantagens de utilização desses métodos estão a redução dos graus de liberdade se comparados a modelos de solvatação discretos, o que possibilita uma redução apreciável do custo computacional, além de uma maior aplicabilidade em métodos de cálculo das estruturas moleculares⁷².

O método PCM, proposto por Miertus, Scrocco e Tomasi⁷³, se baseia na representação do soluto por uma distribuição de cargas $\rho(\mathbf{r})$, embebida numa cavidade cercada por um meio infinito de um dielétrico polarizável com permissividade ϵ . De acordo com Fortunelli e Tomasi⁷⁴, o contínuo dielétrico, que representa o solvente, reage com a distribuição de cargas do soluto, gerando um campo de reação. Essa influência pode ser descrita por um operador que represente essa perturbação na equação de Schroedinger independente do tempo. Essa influência está representada na equação (18)⁷⁴.

$$(H_0 + V_R) = E \Psi \quad (18)$$

O operador de perturbação (V_R) representa a influência do solvente no hamiltoniano H_0 da fase gasosa não perturbada do soluto.

Na representação do soluto é necessário definir uma cavidade para acomodar o soluto em torno do contínuo dielétrico. Esse efeito pode ser visualizado na Figura 6, na qual o soluto é uma molécula de formaldeído.

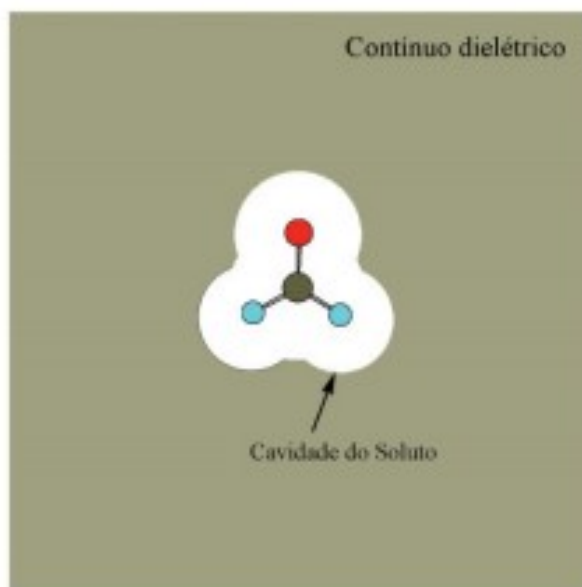


Fig. 6: Representação da cavidade de uma molécula de formaldeído cercada pelo contínuo dielétrico⁷¹

Existem diversos efeitos, como os de cavidade, a serem considerados para avaliar a solvatação do soluto em determinado solvente. Esses efeitos são, conforme Pomelli e Tomasi⁷⁴:

1- Interações estéricas: Nesse efeito, a maior contribuição é a energia de cavitação, que se refere ao trabalho realizado sobre o sistema para criar a cavidade com forma molecular no solvente;

2- Interações de dispersão e repulsão: Esses parâmetros controlam as interações de pequeno alcance entre o soluto e o solvente;

3- Interações eletrostáticas: É definido como o trabalho efetuado no sistema quando um processo de cargas para a formação do soluto dentro da cavidade é ativado.

É importante salientar que o efeito considerado nas interações eletrostáticas no PCM é referente ao processo de cargas para formação do soluto na cavidade. No entanto, diversas outras interações eletrostáticas ocorrem e estão incluídas nos termos de dispersão e repulsão. As principais contribuições para a solvatação de um soluto em um determinado solvente foram elucidadas. É possível agora escrever a equação da energia livre de Gibbs de solvatação, desprezando-se a contribuição entrópica devido a efeitos de movimentos moleculares⁷⁵.

$$G = G_{ele} + G_{disp} + G_{rep} + G_{cav} \quad (19)$$

A equação (19) mostra as componentes para cálculo da energia livre de Gibbs de solvatação (G), de acordo com as contribuições já explicadas anteriormente. Essa energia livre, conforme Cossi et al. e Wang et al.^{75,76}, pode ser definida como o trabalho reversível, partindo de elétrons e núcleo sem interação, para criar a cavidade em um formato adequado no meio e construir a molécula nessa cavidade.

A análise da solvatação também pode ser realizada utilizando, ao invés de modelos contínuos de solvente, metodologias que tratem o solvente de forma discreta, o que permite verificar de modo mais direto a influência das interações intermoleculares na solvatação. A solvatação do soluto nesse modelo pode ser representada conforme a Figura 7.

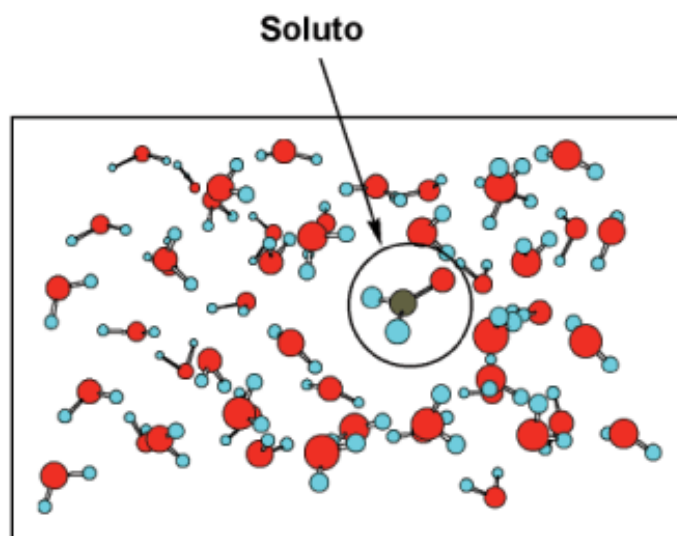


Fig. 7: Representação do soluto em modelos de solvatação discretos⁷¹

Na abordagem discreta, as moléculas do solvente são tratadas de modo explícito, ou seja, o solvente não é um meio contínuo, mas dependente das diversas interações intermoleculares do sistema. Dessa forma, não é necessário definir uma cavidade para o soluto, como ocorre nos métodos contínuos, pois as moléculas do soluto e solvente possuem volumes próprios⁷¹.

Uma ferramenta que pode ser empregada para esse estudo é o EFP (“Effective Fragment Potential”) ou Fragmento de Potencial Efetivo. De acordo com Bandyopadhyay⁷⁷, o modelo EFP foi desenvolvido para representar interações entre o soluto, tratado quanticamente, e o solvente, tratado pelo modelo EFP, assim como interações entre moléculas do solvente, por meio da consideração de interações intermoleculares. Nesse tipo de cálculo são consideradas as energias referentes às interações de coulomb, efeitos de indução e de repulsão⁷⁸, conforme a equação (20).

$$E_{\text{interação}} = E_{\text{coulomb}} + E_{\text{indução}} + E_{\text{repulsão}} \quad (20)$$

4 METODOLOGIA

4.1 CÁLCULO DAS PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DO RADICAL •OH NO ESTADO GASOSO

Os cálculos foram desenvolvidos utilizando o software de cálculo de estrutura eletrônica GAMESS (US)⁷⁹. É um software que permite cálculos *ab initio* ou a utilização de outros métodos, como o DFT (“Density Functional Theory”). O método DFT, em particular, garante bons resultados com baixo custo computacional se comparado a outras técnicas⁸⁰, como já foi mencionado anteriormente. Dessa forma, é interessante a utilização, nesse estudo, de cálculos DFT, para investigação das estruturas com relevância nos Processos Avançados de Oxidação.

Por meio de cálculos DFT, foram calculados, inicialmente, os valores termodinâmicos desse radical no estado gasoso, um primeiro passo para o cálculo em solução aquosa. Essa abordagem permite elucidar aspectos termodinâmicos envolvidos nas reações dos Processos Avançados de Oxidação. Para tanto, a energia e propriedades do radical •OH gasoso, sem presença de água, foram calculadas. A estrutura desse composto foi otimizada no nível B3LYP/6-311G (d,p), utilizando o valor 2 como multiplicidade de spin. Em sequência, calculou-se a energia e valores termodinâmicos na aproximação do estado de gás ideal, por meio da obtenção das frequências vibracionais harmônicas do radical, utilizando o software GAMESS no nível B3LYP/6-311G (d,p) e, para visualização da estrutura obtida, o software MacMolPlt⁸¹. Os Softwares GAMESS (US) e MacMolPlt foram os programas utilizados nesse estudo. A utilização do funcional híbrido B3LYP com a função de base 6-311G (d,p) permite a obtenção de bons valores termodinâmicos.

4.2 CÁLCULO DA SOLVATAÇÃO DO RADICAL •OH EM ÁGUA

Após a obtenção das propriedades do •OH gasoso, foi feita uma investigação termodinâmica do •OH em presença de água. Inicialmente, empregou-se o modelo PCM (“Polarizable Continuum Model”) para elucidar as diversas interações (forças eletrostáticas, cavitação, repulsão e dispersão) do radical •OH com água. Para realizar essa investigação, foi feita a otimização da estrutura do radical por meio do funcional B3LYP/6-311G (d,p), aplicou-se o modelo PCM (C-PCM com solução

iterativa) para representar o solvente. Os cálculos PCM já estavam incluídos no software de cálculo de estrutura eletrônica GAMESS (US)⁷⁹. A abordagem inicial dos cálculos incluem somente as forças eletrostáticas. Dessa forma, para cálculo das demais contribuições (cavitação, repulsão e dispersão), foram utilizados os seguintes parâmetros, de acordo com a descrição disponível no GAMESS⁷⁹:

1- Cavitação: para calcular a energia referente à cavitação, foi utilizado o método de Pierotti e Claverie na temperatura de 298 K;

2- Repulsão: a contribuição referente a energia de repulsão foi feita pelo método de Floris e Tomasi;

3- Dispersão: para a dispersão também foi empregado o método de Floris e Tomasi.

Foi utilizado também o modelo EFP (“Effective Fragment Potential”) ou Fragmento de Potencial Efetivo que, ao contrário do modelo PCM, em que o solvente é tratado como um contínuo dielétrico, no EFP o solvente é tratado de forma discreta. Os cálculos envolvendo o EFP, portanto, levam em conta outros fatores na dinâmica soluto-solvente. Para efetuar a inclusão do modelo nos valores das propriedades termodinâmicas de solvatação do •OH, esse radical foi utilizado como soluto, utilizando o nível de cálculo B3LYP/6-311G (d,p) e empregado o modelo EFP1, referente à molécula de água, como solvente, no nível B3LYP/DZP⁷⁹, já disponível para utilização pelo programa. Inicialmente, o modelo EFP foi empregado isoladamente, para investigar a influência das interações intermoleculares nas propriedades do radical •OH, no estado gasoso. Para efetuar esses cálculos, as estruturas foram otimizadas e, as propriedades termodinâmicas do •OH com a presença da molécula de água foram calculadas para duas situações possíveis: interação entre o oxigênio do radical •OH e o hidrogênio da molécula de água, e também a interação do H presente no radical com o oxigênio do H₂O.

A avaliação também pode ser feita combinando-se os modelos PCM e EFP⁷⁹. Isso permite uma avaliação ainda mais precisa do efeito do solvente para a solubilização do radical em estudo, pois permite o estudo da influência das interações intermoleculares embebidas em um contínuo dielétrico. Isso foi efetuado,

aplicando-se os cálculos de PCM nas duas estruturas obtidas na etapa anterior, na qual já havia sido incluído o modelo EFP1.

4.3 CÁLCULO DA SOLVATAÇÃO DO AGREGADO OH-H₂O EM ÁGUA

Para realizar a análise termodinâmica da interação OH-H₂O, a estrutura foi inicialmente otimizada com multiplicidade 2. Para isso, ao invés da aplicação do método EFP1, a molécula de água foi tratada da mesma forma que o •OH, utilizando o funcional B3LYP com função de base 6-311G (d,p). O software GAMESS foi utilizado para esses cálculos e a visualização das estruturas foi feita com auxílio do software MacMolPlt. A etapa realizada em sequência foi o cálculo da energia do composto e dos valores termodinâmicos no estado gasoso da estrutura, otimizada no nível B3LYP/6-311G (d,p).

A análise do agregado, em solução aquosa, para um melhor entendimento da energia de solvatação envolvida, da mesma forma que foi realizado para o radical •OH em solução, foi importante elucidar o comportamento desse composto envolto em um contínuo, para tanto foi utilizado o modelo PCM. A utilização desse modelo foi empregada da mesma forma que para o radical •OH. A estrutura foi otimizada no estado duplete, para efetuar os cálculos das propriedades termodinâmicas de solvatação, empregando-se cálculos PCM disponíveis no software de cálculo de estrutura eletrônica utilizado nesse estudo, utilizando como solvente a água, já disponível internamente no programa. Além disso, em seguida, foram feitos estudos empregando um, dois e por último três fragmentos de potencial efetivo, pelo método EFP1, já descrito anteriormente, embebidos no contínuo.

4.4 CÁLCULO DAS PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DO TENOFOVIR NO ESTADO GASOSO

A análise do comportamento do radical •OH em solução foi efetuada. Entretanto, para se analisar termodinamicamente a solvatação envolvida nos Processos Avançados de Oxidação para degradação de contaminantes orgânicos, foi feito o estudo utilizando um antirretroviral muito utilizado, o Tenofovir (C₉H₁₄N₅O₄P). A estrutura 3D desse composto pode ser visualizada na Fig. 8.

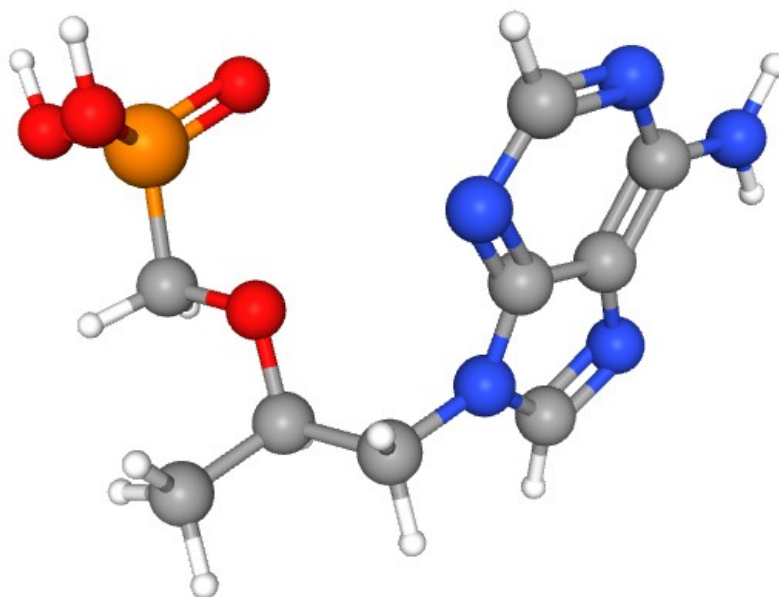


Fig. 8: Estrutura em três dimensões do antirretroviral Tenofovir²⁶

O estudo energético e termodinâmico desse composto se faz especialmente importante, pois não se dispõem na literatura de muitas pesquisas nesse sentido, embora já existam estudos abordando esses aspectos da molécula⁸². A importância de mais análises sobre esse composto é a de garantir uma maior aplicabilidade dos métodos utilizados, como o DFT utilizando o funcional híbrido B3LYP, além de contribuir para uma validação dos resultados para essa molécula.

Para a realização do estudo, a molécula de Tenofovir foi otimizada utilizando cálculos no nível B3LYP com função de base 6-31G (d,p)⁸², disponíveis para utilização no software GAMESS. A estrutura otimizada foi visualizada por meio do software MacMolPlt. Em sequência, com a estrutura obtida, foram feitos os cálculos das propriedades do Tenofovir no estado gasoso em condições ambientes, ou seja, a temperatura utilizada para obtenção dos valores termodinâmicos foi 298,15 K. Esses cálculos foram efetuados por meio do método DFT, utilizando o funcional híbrido B3LYP e a função de base 6-31G (d,p).

4.5 CÁLCULO DA SOLVATAÇÃO DO TENOFOVIR EM ÁGUA

É importante avaliar o comportamento do composto Tenofovir em solução aquosa, para um maior entendimento de sua solubilidade e das variações

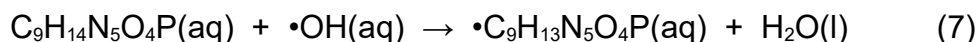
energéticas ou nas suas propriedades, que ocorrem com uma possível solvatação da molécula. A análise se torna ainda mais relevante pelo fato de existirem poucos estudos sobre esse aspecto.

Para efetuar essa análise, foi empregado o modelo PCM para calcular as energias do Tenofovir em solução aquosa. A técnica de solvatação pelo modelo contínuo foi efetuada como nas etapas anteriores: a molécula de Tenofovir com estrutura no nível B3LYP/6-31G (d,p) foi otimizada embebida em um contínuo utilizando o método PCM. A etapa posterior foi efetuar os cálculos envolvidos na solubilização desse composto em água.

4.6 CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE DE GIBBS NA ABSTRAÇÃO DE ÁTOMOS DE H DO TENOFOVIR PELO RADICAL •OH

Para avaliar possíveis rotas termodinamicamente viáveis (espontâneas) entre o Tenofovir e o radical •OH na abstração de átomos de H do antirretroviral pelo radical •OH, foi feito um estudo da energia livre de Gibbs. Entre as reações com potencial para ocorrer entre essas espécies, está a remoção de átomos de hidrogênio pelo radical. Um fator importante é saber se nas condições ambientes, a reação com determinados átomos de H do Tenofovir são espontâneas ou não. A molécula possui um total de 14 átomos de hidrogênio e a reação pode, em princípio, ter uma variação negativa da energia livre de Gibbs para alguns hidrogênios (reações espontâneas) e positiva (reação não espontânea) para outros.

Esse estudo foi feito utilizando o funcional B3LYP e a função de base 6-31G para calcular a energia de Gibbs no estado gasoso de todas as espécies envolvidas na reação entre o antirretroviral e o radical •OH. A equação da reação (7), independentemente do átomo de hidrogênio removido, está esquematizada a seguir:



na qual o elétron desemparelhado no produto obtido é referente ao átomo que perdeu o hidrogênio, que pode ser qualquer átomo em princípio. Forma-se no produto, então, a molécula de água e uma espécie radicalar derivada do Tenofovir.

O cálculo de G para as espécies envolvidas no estado gasoso é uma das etapas envolvidas para avaliar a viabilidade na abstração dos átomos de hidrogênio.

Entretanto, faz-se necessário também calcular a variação da energia de Gibbs na solvatação das espécies envolvidas pois, por se tratar da análise de Processos Avançados de Oxidação, a reação ocorre em meio aquoso. Para realizar esse cálculo foi utilizado o funcional B3LYP e a função de base 6-31G, assim como foi feito para o estado gasoso. Além disso, foi empregado o modelo PCM para calcular a variação da energia de Gibbs envolvida na solvatação das espécies envolvidas na reação.

A avaliação, pelo método descrito, da abstração de todos os átomos de H pelo radical $\bullet\text{OH}$ seria de grande custo computacional, além é claro de demandar muito tempo para ser realizada. Dessa forma, optou-se por calcular a energia de Gibbs de reação para 3 hidrogênios diferentes, que pudessem representar ao menos boa parte desses átomos no antirretroviral. É importante reforçar que, muito embora os cálculos sejam possíveis de serem efetuados para todos os hidrogênios presentes na molécula, isso não foi feito pelos motivos já expostos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CÁLCULO DAS PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DO RADICAL •OH NO ESTADO GASOSO

Os cálculos obtidos para o radical •OH (Fig. 9) no estado gasoso estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

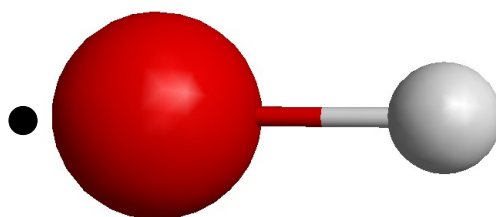


Fig. 9: Representação do radical OH

Tabela 1: Valores da função partição e do logaritmo natural da função partição para o •OH

	Q	LN Q
ELE.	2,00000E+00	0,693147
TRANS.	2,75570E+06	14,829182
ROT.	1,14592E+01	2,438794
VIB.	1,00000E+00	0,000000
TOT.	6,31563E+07	17,961123

Tabela 2: Valores das propriedades termodinâmicas obtidas para o radical •OH a 298,15 K

	E	H	G	CV	CP	S
	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol	cal/mol K	cal/mol K	cal/mol K
ELE.	0,000	0,000	-0,411	0,000	0,000	1,377
TRANS.	0,889	1,481	-8,786	2,981	4,968	34,436
ROT.	0,592	0,592	-1,445	1,987	1,987	6,834
VIB.	4,968	4,968	4,968	0,000	0,000	0,000
TOTAL	6,449	7,041	-5,674	4,968	6,955	42,647

Os valores calculados para o radical •OH, conforme mostrados na Tabela 2, estão muito próximos dos valores obtidos experimentalmente. A entropia, por exemplo,

cujo valor obtido foi de 42,647 cal/mol K, está muito próxima do valor experimental disponibilizado pelo banco de dados “Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase”⁸³ do NIST (“National Institute of Standards and Technology”), que é de 43,914 cal/mol K. Os valores de C_p também estão próximos pois, pelos cálculos efetuados, o valor é 6,955 cal/mol K, enquanto que o obtido experimentalmente disponibilizado por aquele banco de dados é 7,143 cal/mol K. Dessa forma, a utilização do nível B3LYP/6-311G (d,p) para os cálculos da energia e das propriedades termodinâmicas foi satisfatório, como evidenciado pela proximidade entre os valores experimentais e os obtidos com os cálculos efetuados.

5.2 CÁLCULO DA SOLVATAÇÃO DO RADICAL \bullet OH EM ÁGUA

Para qualquer processo de degradação de contaminantes orgânicos que utilizem Processos Oxidativos Avançados, é de grande relevância a compreensão do comportamento dos radicais \bullet OH em meio aquoso. Já existem diversos estudos relatando a presença e importância desse radical na atmosfera⁸⁴⁻⁸⁷. Essa espécie é formada na troposfera e contribui para diversas reações nesse ambiente. Conforme Atkinson et al.⁸⁶ e Horowitz et al.⁸⁷, a fotólise do ozônio é uma das fontes do radical \bullet OH na troposfera. Entretanto, não possui somente importância nas reações atmosféricas. Em ambiente aquoso, em particular na degradação de contaminantes via Processos Avançados de Oxidação, o entendimento do seu comportamento em solução aquosa é de grande relevância. Estudos já foram realizados para entendimento da interação OH-H₂O e influência em reações atmosféricas⁸⁸⁻⁹¹, mas se faz necessário o aprofundamento de estudos sobre o radical \bullet OH em solução.

No modelo PCM, utilizado inicialmente, o soluto é representado por uma distribuição de cargas e o solvente por um meio dielétrico sem estrutura definida⁹². Essa investigação permite avaliar a influência termodinâmica na solvatação do \bullet OH das forças eletrostáticas e outras interações que controlam a dinâmica do radical \bullet OH, em solução aquosa, se constituindo em uma primeira abordagem para influência da solução sobre o radical.

O radical \bullet OH, numa solução utilizando o modelo PCM, pode ter a polarização representada pela Figura 10 (entretanto nos cálculos outras influências para a solvatação foram avaliadas). Os cálculos obtidos para a solvatação do radical \bullet OH nesse modelo estão sintetizados na Tabela 3.

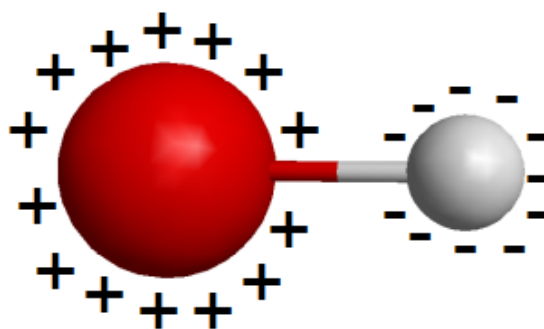


Fig. 10: Representação da polarização do solvente na superfície do radical $\bullet\text{OH}$

Tabela 3: Valores obtidos para a solvatação do radical $\bullet\text{OH}$ no modelo contínuo

Energia interna no solvente	-47503,33 kcal/mol
Interação eletrostática	-5,10 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	4,45 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-4,06 kcal/mol
Energia livre de repulsão	0,92 kcal/mol
Interação total	-3,79 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-47507,12 kcal/mol
Varição do estado gasoso e no solvente	-3,258 kcal/mol

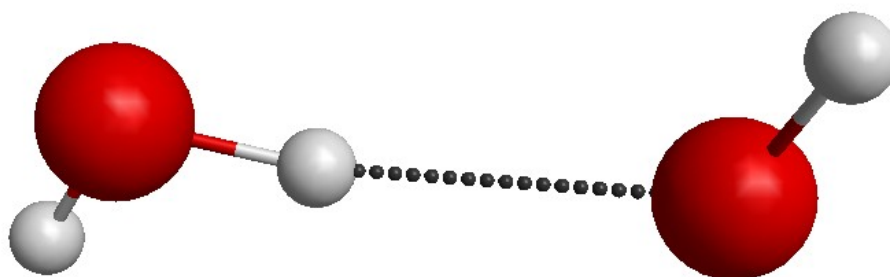
Os valores para as contribuições eletrostática, cavitação, repulsão e dispersão estão na Tabela 3. A energia referente à repulsão é muito baixa (0,92 Kcal/mol) e portanto exerce pouca influência para a solubilização ou não do radical em água. Em contrapartida, as forças eletrostáticas possuem o maior valor absoluto, o que já é esperado, sendo a maior contribuição para a solvatação do composto.

A análise da Tabela 3 permite evidenciar que, embora os valores das propriedades termodinâmicas não tenham valores absolutos grandes, os valores do $\bullet\text{OH}$ em solução evidenciam que, embora pequenos, esse radical é solúvel em água. Isso pode ser explicado pela interação total soluto-solvente, cujo valor é de -3,79 kcal/mol. Embora pequeno, vê-se que o radical sofreu estabilização na solução, o que é corroborado pela variação da energia livre do $\bullet\text{OH}$ no estado gasoso para esse mesmo radical em solução, que tem o valor de -3,258 kcal/mol, ligeiramente negativa.

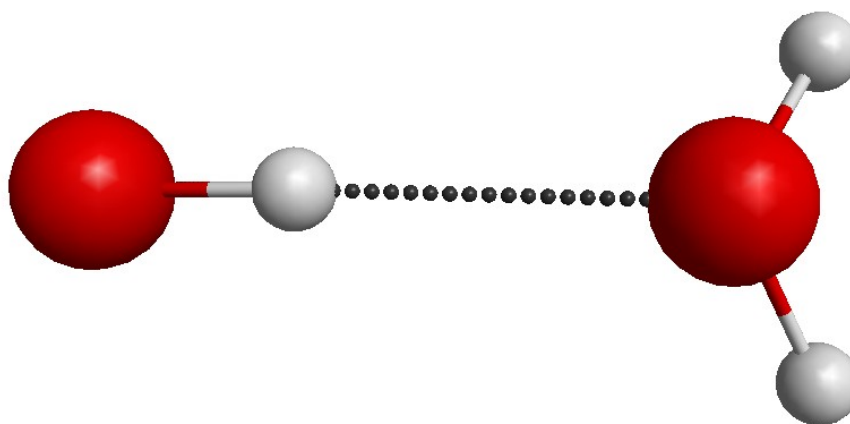
O modelo PCM, entretanto, não representa completamente a interação soluto-solvente, que depende das interações intermoleculares presentes entre as moléculas, que não são descritas por esse método. O soluto está envolto pelas moléculas do solvente, interagindo com este por forças intermoleculares. Para realizar a inclusão dessa abordagem, nos cálculos, foi necessário a inclusão do modelo EFP para avaliar essas contribuições na solvatação do radical $\bullet\text{OH}$ em água.

Conforme mencionado anteriormente, para essa análise, foi empregado o modelo EFP1, disponível no software de cálculo de estrutura eletrônica GAMESS. Essa modelagem utiliza fragmentos de água no nível B3LYP/DZP para possibilitar estudos de interações moleculares entre soluto e solvente, ausentes na ferramenta PCM utilizada. Justifica-se a utilização do solvente com o funcional B3LYP pois para o próprio radical $\bullet\text{OH}$ em fase gasosa foram calculadas sua energia e propriedades termodinâmicas utilizando esse funcional híbrido, além de ter sido utilizado esse próprio funcional para simular o soluto nesses cálculos.

Para esse estudo, foram investigadas duas hipóteses: interação entre o átomo de oxigênio do radical e um átomo de hidrogênio da água e, outra possibilidade, interação entre o H do radical e o O da molécula de água. Inicialmente, os valores termodinâmicos são referentes ao radical no estado gasoso. A interação pode ser vista na Figura 11, com os resultados para cada hipótese apresentados nas Tabela 4.



a)



b)

Fig. 11: Modelagem das interações intermoleculares: a) Oxigênio do radical e hidrogênio da água; b) Hidrogênio do radical e oxigênio da água

Tabela 4: Resultados obtidos como modelo EFP1: a) Oxigênio do radical e hidrogênio da água; b) Hidrogenio do radical e oxigênio da água

a)

	E	H	G	CV	CP	S
	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol	cal/mol k	cal/mol k	cal/mol k
ELE.	0,000	0,000	-0,411	0,000	0,000	1,377
TRANS.	0,889	1,481	-9,428	2,981	4,968	36,590
ROT.	0,889	0,889	-5,213	2,981	2,981	20,465
VIB.	8,403	8,403	5,222	8,602	8,602	10,669
TOTAL	10,180	10,773	-9,830	14,564	16,551	69,101

b)

	E	H	G	CV	CP	S
	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol	cal/mol-k	cal/mol-k	cal/mol-k
ELE.	0,000	0,000	-0,411	0,000	0,000	1,377
TRANS.	0,889	1,481	-9,428	2,981	4,968	36,590
ROT.	0,889	0,889	-5,220	2,981	2,981	20,490
VIB.	8,910	8,910	6,620	7,877	7,877	7,679
TOTAL	10,687	11,280	-8,439	13,839	15,826	66,136

Pode-se ver que os valores translacionais sofreram alterações iguais nos dois modelos, em comparação com resultados anteriores. A parte rotacional sofreu mudanças, mas bem parecidas na comparação entre as duas situações. É possível

notar uma diferença maior entre os dois modelos na contribuição vibracional, como era de se esperar. Isso se deve ao fato de ocorrerem mudanças no modo de vibração do radical dependendo do átomo no qual ocorrem as interações. Isso pode ser evidenciado na comparação dos valores da energia de Gibbs obtidos. A comparação entre as duas situações, utilizando o valor dessa mesma energia, conduz a conclusão de que a situação 1 (interação entre o O do radical e H da água) é mais favorável do que a outra hipótese.

É importante avaliar também o efeito do contínuo dielétrico sobre as duas estruturas obtidas com o modelo EFP. Essa análise foi realizada e os resultados obtidos se encontram na Tabela 5.

Tabela 5: Valores para a solvatação do radical $\bullet\text{OH}$ utilizando o modelo PCM + 1 fragmento EFP: a) Oxigênio do radical e hidrogênio da água; b) Hidrogênio do radical e oxigênio da água

a)

Energia interna no solvente	-47508,71 kcal/mol
Interação eletrostática	-10,08 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	8,42 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-8,05 kcal/mol
Energia livre de repulsão	1,57 kcal/mol
Interação total	-8,14 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-47516,85 kcal/mol
Variação do estado gasoso e no solvente	-7,802 kcal/mol

b)

Energia interna no solvente	-47510,80 kcal/mol
Interação eletrostática	-9,42 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	8,31 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-7,84 kcal/mol
Energia livre de repulsão	1,52 kcal/mol
Interação total	-7,43 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-47518,23 kcal/mol
Variação do estado gasoso e no solvente	-7,653 kcal/mol

É possível perceber novamente que o melhor resultado, nesse caso a solvatação do radical $\bullet\text{OH}$, é quando a interação intermolecular ocorre entre o oxigênio do radical e o hidrogênio da molécula de água. Isso fica evidenciado pelos valores obtidos para a

interação total e a variação da energia livre do radical no estado gasoso para o solvente.

5.3 CÁLCULO DA SOLVATAÇÃO DO AGREGADO OH-H₂O EM ÁGUA

Conforme visto nas etapas anteriores, foram calculadas as energias de solvatação do radical •OH. Entretanto, outra análise de grande importância foi efetuada: verificar a energia e estabilidade do agregado formado pela interação da molécula de água com o radical •OH. O agregado OH-H₂O já foi objeto de análise em outros estudos^{88,89,91,93-97}. É de grande importância o desenvolvimento contínuo de pesquisas voltadas para um maior entendimento desse agregado em sistemas atmosféricos, embora já existam pesquisas sobre o tema. Em sistemas aquosos, muito embora o radical •OH esteja cercado por moléculas de água e interagindo com elas, pode auxiliar no entendimento da dinâmica do •OH em soluções aquosas. Dessa forma, a elucidação do comportamento desse composto, em solução aquosa, além de permitir uma avaliação da solubilidade do próprio •OH, permite uma abordagem para entendimento dos Processos Avançados de Oxidação.

Para avaliar o efeito da aplicação de sucessivos fragmentos na solvatação do •OH, a abordagem utilizada foi avaliar o agregado em sistemas aquosos. O agregado menos estável obtido na etapa anterior foi aquele com interação intermolecular entre o hidrogênio do radical e o oxigênio da molécula de água. Entretanto, essa análise foi feita utilizando o modelo EFP, não considerando a energia do agregado OH-H₂O como um todo. Generalizando, na prática, o radical estará cercado por inúmeras moléculas de água que também possuem energia.

Para realizar essa análise, foram feitos cálculos, similares aos efetuados anteriormente, para elucidação do comportamento desse agregado no estado gasoso. Inicialmente, os cálculos foram feitos na ausência de solução aquosa, somente para a estrutura nas condições ambiente, o que também pode contribuir para corroborar estudos sobre a presença desse composto na atmosfera. Em síntese, não foram utilizados os modelos PCM e EFP1 nessa análise, o que será realizado posteriormente.

A representação da estrutura otimizada e os resultados obtidos estão na Figura 12 e Tabelas 6 e 7, respectivamente. Pela análise dos resultados obtidos, vê-se que, contrariamente ao esperado pelos resultados obtidos para o •OH, a estrutura

mais estável é aquela em que ocorre interação entre o oxigênio da água e o hidrogênio do radical hidroxila. Isso é, conforme dito, o oposto ao que era esperado pela análise do radical com o fragmento de potencial efetivo, evidenciando que muito embora o $\bullet\text{OH}$ seja mais estabilizado interagindo com o H da água, o composto de menor energia é aquele em que o oxigênio da água interage com o H do radical.

Entretanto, essa maior estabilidade é para essa espécie no estado gasoso, o que não significa uma maior estabilidade em solução aquosa. Na verdade, conforme resultados obtidos na etapa anterior, ficou demonstrado que, em relação somente ao $\bullet\text{OH}$, o composto mais estabilizado na presença de uma solução aquosa é o oposto, no qual existe interação entre o oxigênio do radical e o hidrogênio da água.

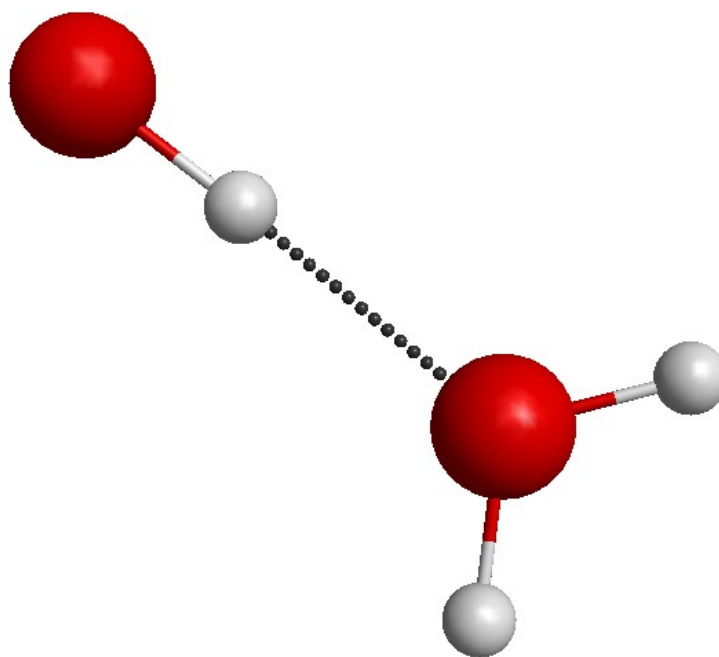


Figura 12: Estrutura do agregado OH-H₂O otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p)

Tabela 6: Valores da função partição e do logaritmo natural da função partição para o OH-H₂O

	Q	LN Q
ELE.	2,00000E+00	0,693147
TRANS.	8,14335E+06	15,912713
ROT.	5,79066E+03	8,664001
VIB.	6,98972E+00	1,944440
TOT.	6,59205E+11	27,214301

Tabela 7: Valores obtidos para o agregado OH-H₂O

	E	H	G	CV	CP	S
	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol	cal/mol k	cal/mol k	cal/mol k
ELEC.	0,000	0,000	-0,411	0,000	0,000	1,377
TRANS.	0,889	1,481	-9,428	2,981	4,968	36,590
ROT.	0,889	0,889	-5,133	2,981	2,981	20,198
VIB.	21,748	21,748	19,284	7,435	7,435	8,263
TOTAL	23,526	24,118	4,312	13,397	15,384	66,428

Para verificar a estabilidade desse composto numa solução aquosa, conforme anteriormente mencionado, foi empregado o modelo PCM, utilizando os mesmos parâmetros (interações eletrostáticas, cavitação, repulsão e dispersão) empregados para as outras espécies. A estrutura desse agregado em um contínuo aquoso, com as cargas de polarização na superfície do soluto, está representado na Fig. 13. Os resultados dessa análise são mostrados na Tabela 8.

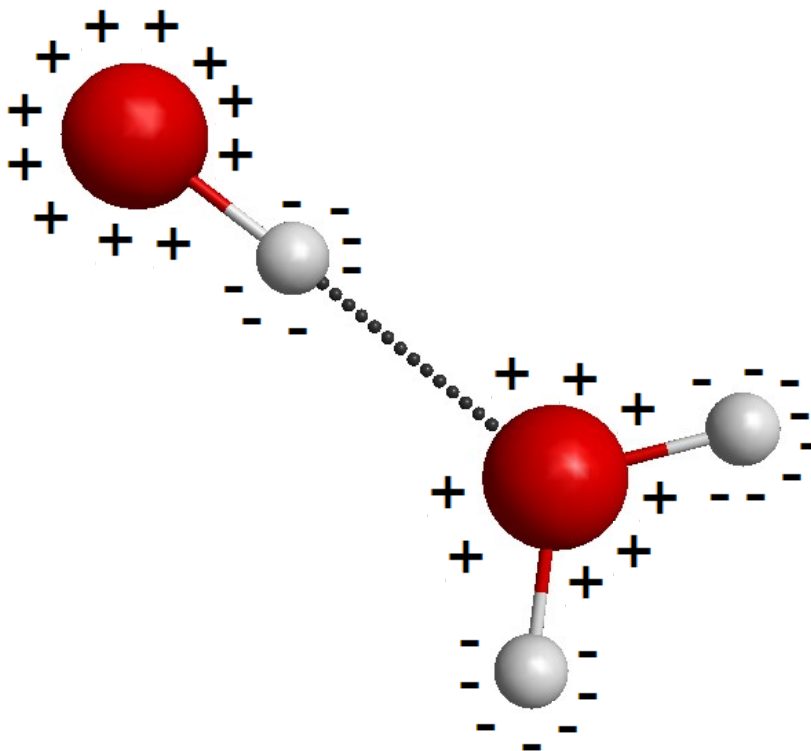


Figura 13: Estrutura do agregado OH-H₂O otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com representação da interação eletrostática

Tabela 8: Valores para a solubilização do agregado OH-H₂O no modelo contínuo

Energia interna no solvente	-95442,84 kcal/mol
Interação eletrostática	-12,37 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	8,23 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-7,85 kcal/mol
Energia livre de repulsão	1,51 kcal/mol
Interação total	-10,48 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-95453,32 kcal/mol
Variação do estado gasoso e no solvente	-9,468 kcal/mol

O agregado OH-H₂O, no qual a interação ocorre entre o oxigênio da água e o hidrogênio do radical, foi o que apresentou a menor energia no estado gasoso. Para simular uma situação de solução, em que o composto estará cercado por moléculas de água, foi empregado, inicialmente, o método PCM. O composto, pela análise da Tabela 8, foi estabilizado devido às forças eletrostáticas e de dispersão causadas pelo solvente. Percebe-se uma situação similar ao efeito observado no modelo PCM para o radical •OH, entretanto a estabilização causada pela presença da solução aquosa foi maior para o agregado (-3,79 no •OH contra -10,48 kcal/mol no OH-H₂O), o que indica, mesmo indiretamente, o efeito positivo das interações intermoleculares da molécula de água para a solubilização do radical. Para avaliar de modo mais direto esse efeito, foi empregado conjuntamente ao modelo PCM os fragmentos de potencial efetivo utilizando a técnica EFP1. Para melhor visualização de um possível efeito positivo que as interações intermoleculares causam no radical •OH, foram feitos estudos empregando um, dois e por último três fragmentos, conforme descrito anteriormente.

É possível perceber que na situação de solvatação do agregado OH-H₂O, utilizando fragmentos de potencial efetivo, o composto foi ainda mais estabilizado em relação ao modelo que empregou somente o PCM, com aumento progressivo da estabilização à medida que são aumentados os fragmentos de potencial efetivo. Essa estabilização ocorre pela inclusão das interações intermoleculares entre o soluto e o solvente, ausentes no modelo contínuo de solvatação. As estruturas, para cada uma das situações, estão representadas nas Figuras 14, 15 e 16. Os valores obtidos para cada situação são apresentados, respectivamente, nas tabelas 9, 10 e 11.

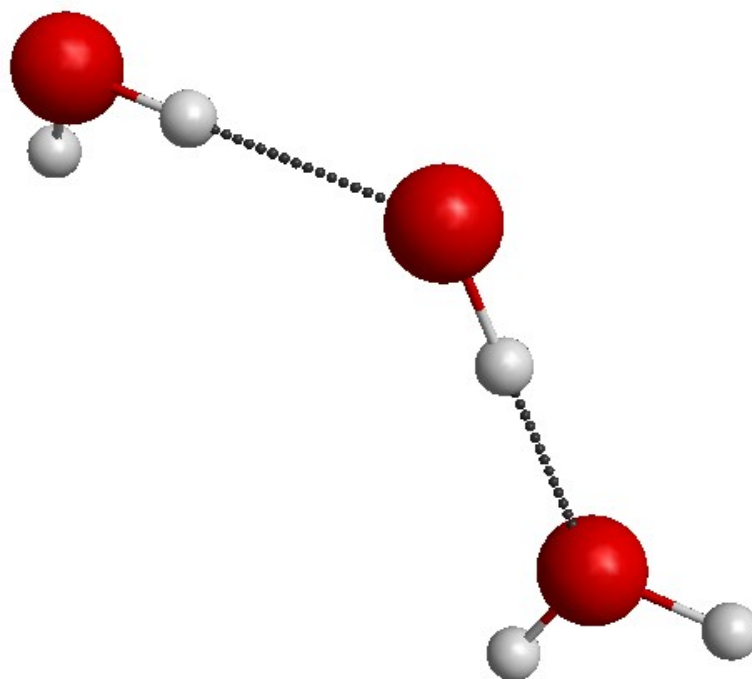


Figura 14: Estrutura do agregado OH-H₂O otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com modelo PCM e 1 EFP

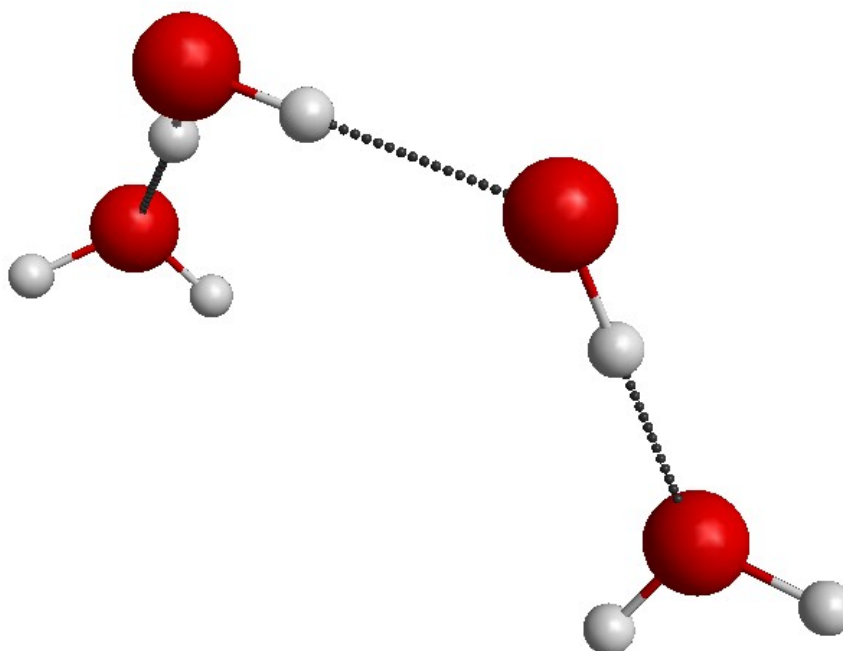


Figura 15: Estrutura do agregado OH-H₂O otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com modelo PCM e 2 EFP

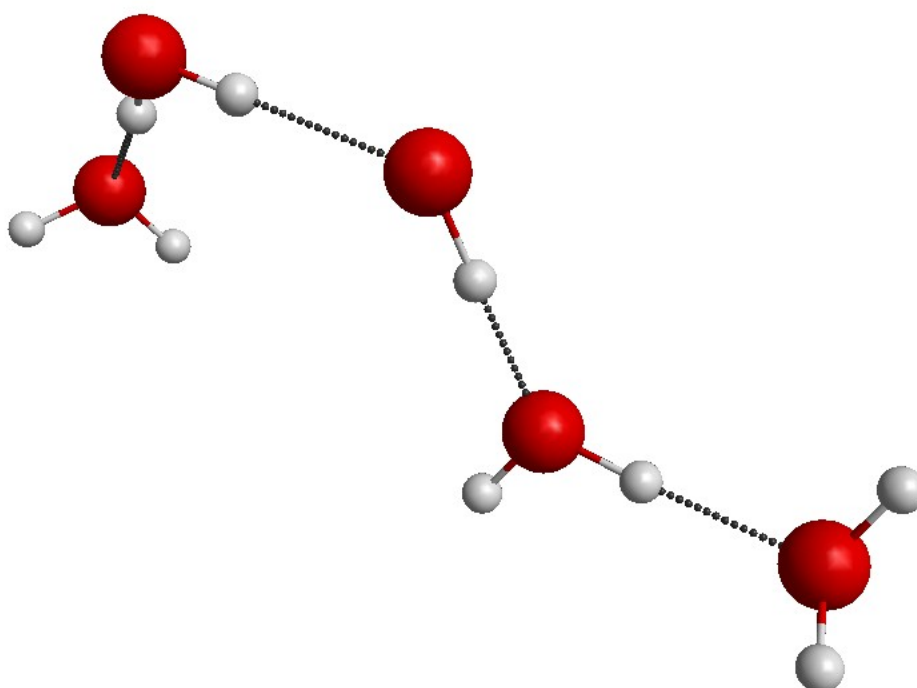


Figura 16: Estrutura do agregado OH-H₂O otimizado no nível B3LYP/6-311G (d,p) com modelo PCM e 3 EFP

Tabela 9: Valores obtidos para a solvatação do OH-H₂O com métodos PCM + 1 EFP

Energia interna no solvente	-95450,05 kcal/mol
Interação eletrostática	-16,55 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	12,32 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-11,07 kcal/mol
Energia livre de repulsão	2,04 kcal/mol
Interação total	-13,27 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-95463,31 kcal/mol
Variação do estado gasoso e no solvente	-12,408 kcal/mol

Tabela 10: Valores obtidos para a solvatação do OH-H₂O com métodos PCM + 2 EFP

Energia interna no solvente	-95454,77 kcal/mol
Interação eletrostática	-23,16 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	16,22 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-13,75 kcal/mol
Energia livre de repulsão	2,45 kcal/mol
Interação total	-18,23 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-95473,00 kcal/mol
Variação do estado gasoso e no solvente	-18,003 kcal/mol

Tabela 11: Valores obtidos para a solvatação do OH-H₂O com métodos PCM + 3 EFP

Energia interna no solvente	-95465,85 kcal/mol
Interação eletrostática	-25,19 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	19,89 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-16,96 kcal/mol
Energia livre de repulsão	2,95 kcal/mol
Interação total	-19,31 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-95485,15 kcal/mol
Variação do estado gasoso e no solvente	-19,924 kcal/mol

Pela análise dos valores obtidos, é possível perceber que, quanto maior o número de fragmentos utilizados, maior é a estabilidade do agregado OH-H₂O em solução aquosa. Isso evidencia o efeito positivo que as interações intermoleculares têm para a solvatação do radical •OH.

5.4 CÁLCULO DAS PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DO TENOFOVIR NO ESTADO GASOSO

A estrutura do Tenofovir otimizada no nível B3LYP/6-31G (d,p) pode ser vista na Fig. 17, com os valores da energia, propriedades termodinâmicas e população eletrônica total de Mulliken e Lowdin mostradas nas Tabelas 12 a 14.

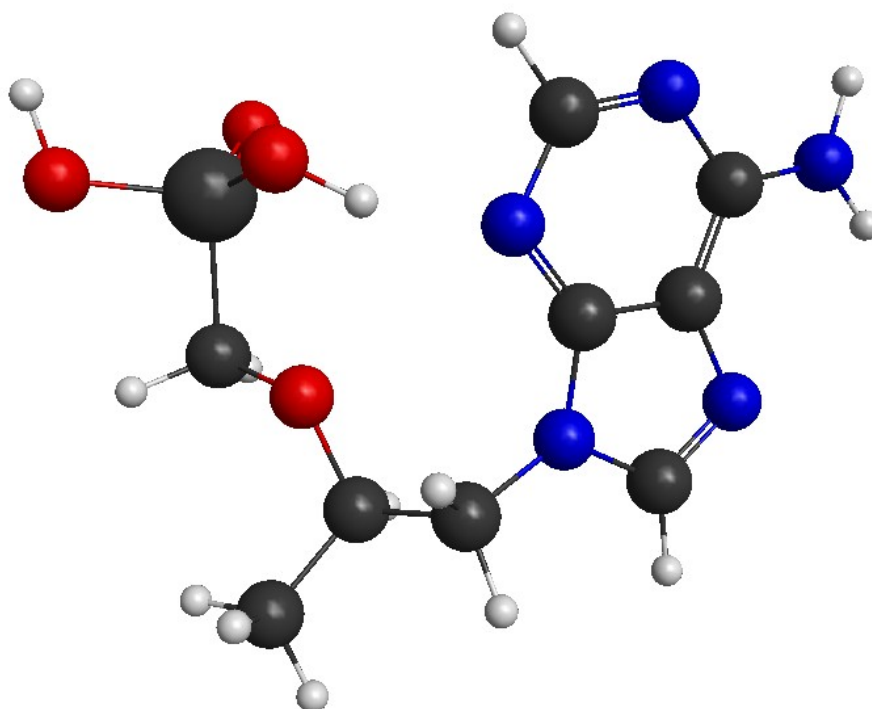


Figura 17: Estrutura do Tenofovir otimizado no nível B3LYP/6-31G (d,p)

Tabela 12: Valores da função partição e do logaritmo natural da função partição para o Tenofovir

	Q	LN Q
ELE.	1,00000E+00	0,000000
TRANS.	1,91185E+08	19,068753
ROT.	5,84468E+06	15,581043
VIB.	4,42780E+06	15,303414
TOT.	4,94770E+21	49,953211

Tabela 13: Resultados obtidos para o Tenofovir

	E	H	G	CV	CP	S
	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol	cal/mol k	cal/mol k	cal/mol k
ELE.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
TRANS.	0,889	1,481	-11,298	2,981	4,968	42,861
ROT.	0,889	0,889	-9,231	2,981	2,981	33,943
VIB.	169,381	169,381	150,619	63,239	63,239	62,928
TOTAL	171,159	171,751	130,090	69,200	71,188	139,733

De acordo Ramkumaar et al.⁸², a energia da molécula do Tenofovir é -1267,25 u.a. utilizando o funcional híbrido B3LYP com função de base 6-31G (d,p). A energia calculada nesse estudo foi de 1266,50 u.a., uma concordância maior do que 99%. Comparando os valores de entropia, o resultado obtido por Ramkumaar et al.⁸² com o nível B3LYP/6-31G (d,p) foi de 146,784 kcal/mol. Nesse estudo o valor da entropia obtido com o mesmo nível foi de 139,733 kcal/mol, uma concordância entre os valores maior que 95%.

A Tabela 14 fornece as cargas dos átomos pelos métodos de Mulliken e Lowdin. Apesar de serem valores para a molécula no estado gasoso e sujeitos a variações a depender do modelo utilizado, os resultados obtidos se constituem em uma primeira abordagem para o entendimento dos possíveis mecanismos de reação desse antirretroviral com o radical •OH.

Os átomos de hidrogênio, por exemplo, pelos valores obtidos, possuem variações significativas em suas cargas, o que indica aqueles átomos de hidrogênio preferenciais para serem abstraídos pelo radical. Entretanto, não se pode assumir que a abstração desses átomos de hidrogênio dependa somente das cargas. Diversos fatores cinéticos e termodinâmicos influenciam nessas reações e, por isso, é possível que um átomo com carga positiva menor ser preferencialmente abstraído em relação a outro com maior carga positiva.

Tabela 14: População atômica total de Mulliken e Lowdin para o Tenofovir no nível B3LYP/6-31G

Átomo	Pop. Mull.	Carga	Pop. Low.	Carga
1 P	13,729627	1,270373	13,720909	1,279091
2 O	8,535342	-0,535342	8,316183	-0,316183
3 O	8,758928	-0,758928	8,638763	-0,638763
4 O	8,712523	-0,712523	8,607457	-0,607457
5 O	8,615807	-0,615807	8,674151	-0,674151
6 N	7,667168	-0,667168	7,097641	-0,097641
7 N	7,408658	-0,408658	7,181119	-0,181119
8 N	7,503272	-0,503272	7,229302	-0,229302
9 N	7,411625	-0,411625	7,220241	-0,220241
10 N	7,743514	-0,743514	7,333423	-0,333423
11 C	5,863571	0,136429	5,942203	0,057797
12 C	6,087939	-0,087939	6,088425	-0,088425
13 C	5,466443	0,533557	5,911245	0,088755
14 C	6,418605	-0,418605	6,332358	-0,332358
15 C	5,933374	0,066626	6,081557	-0,081557
16 C	5,736632	0,263368	5,994673	0,005327
17 C	6,294686	-0,294686	6,242234	-0,242234
18 C	5,569767	0,430233	5,850003	0,149997
19 C	5,824804	0,175196	5,951692	0,048308
20 H	0,860497	0,139503	0,901298	0,098702
21 H	0,798614	0,201386	0,856573	0,143427
22 H	0,842693	0,157307	0,877179	0,122821
23 H	0,844408	0,155592	0,877591	0,122409
24 H	0,857993	0,142007	0,882236	0,117764
25 H	0,837586	0,162414	0,875498	0,124502
26 H	0,824164	0,175836	0,867499	0,132501
27 H	0,816668	0,183332	0,870378	0,129622
28 H	0,793961	0,206039	0,861296	0,138704
29 H	0,812675	0,187325	0,862205	0,137795
30 H	0,650007	0,349993	0,745345	0,254655
31 H	0,658600	0,341400	0,747321	0,252679
32 H	0,525674	0,474326	0,677610	0,322390
33 H	0,594176	0,405824	0,684392	0,315608

5.5 CÁLCULO DA SOLVATAÇÃO DO TENOFOVIR EM ÁGUA

A estrutura do Tenofovir otimizada no nível B3LYP/6-31G (d,p), com modelo PCM, pode ser vista na Fig. 18, com os valores da energia e propriedades termodinâmicas mostradas na Tabela 15.

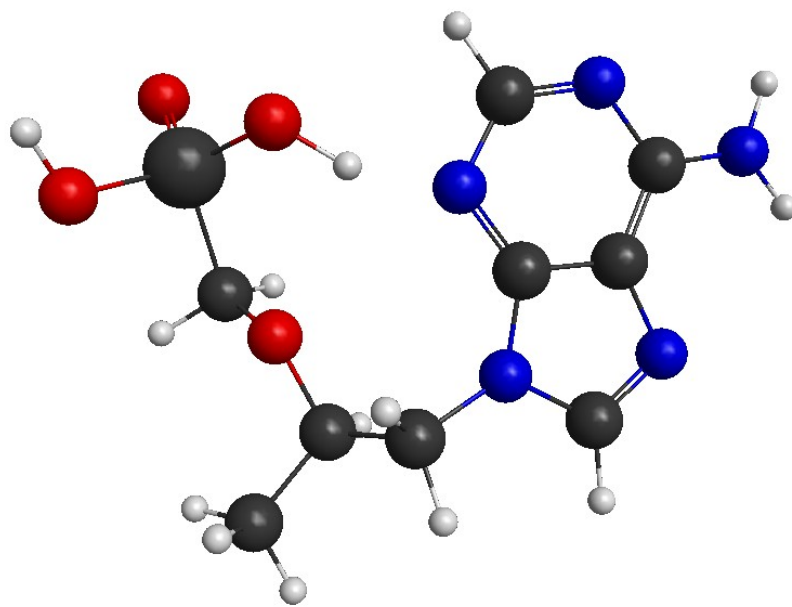


Figura 18: Estrutura do Tenofovir otimizado no nível B3LYP/6-31G (d,p) com modelo PCM

Tabela 15: Valores para a solubilização do Tenofovir no modelo contínuo

Energia interna no solvente	-794736,89 kcal/mol
Interação eletrostática	-31,24 kcal/mol
Energia de cavitação de Pierotti	35,57 kcal/mol
Energia livre de dispersão	-32,71 kcal/mol
Energia livre de repulsão	4,44 kcal/mol
Interação total	-23,93 kcal/mol
Energia livre total no solvente	-794760,82 kcal/mol
Varição do estado gasoso e no solvente	-19,882 kcal/mol

É possível perceber pelos valores da Tabela 15 que uma solubilização do Tenofovir possui um alto valor para a energia de cavitação de Pierotti (-35,57 kcal/mol), ao menos em comparação com a solvatação das espécies até então estudadas. Isso se justifica pois a molécula desse antirretroviral é maior e possui mais átomos que os outros compostos analisados anteriormente. Em compensação, as energias das contribuições eletrostática e de dispersão favorecem a solvatação da molécula.

A análise da Tabela 15 permite concluir que o Tenofovir é solúvel em água, isso fica evidenciado, em especial, pelo valor da interação total (-23,93 kcal/mol) e também pelo valor obtido para a variação de energia livre no estado gasoso para a solução (-19,882 kcal/mol). Ambos os valores demonstram a solvatação do antirretroviral em solvente aquoso, o que corrobora o valor experimental de 13,4 mg/ml²⁶ que, apesar de não ser um valor muito alto para solubilidade, até mesmo comparado a outros antirretrovirais, demonstra que a espécie se solubiliza em água.

Os valores obtidos, caso tivesse sido realizado o estudo de solvatação do Tenofovir empregando em conjunto ao modelo contínuo o método discreto de solvente, certamente teriam sido obtidos valores ainda mais favoráveis para a solubilidade desse composto em água.

É importante avaliar a população eletrônica total de Mulliken e Lowdin, pois fornecem informações úteis sobre as cargas líquidas dos elementos na molécula, o que pode contribuir para estudos que investiguem os mecanismos da degradação desse antirretroviral em meio aquoso. Os valores para a população de Mulliken, de Lowdin e as respectivas cargas se encontram na Tabela 16.

Comparando as cargas dos átomos com e sem solvente, pelos modelos de Mulliken e Lowdin, vê-se que os átomos de hidrogênio, mais susceptíveis ao ataque do radical •OH, tiveram suas cargas positivas sensivelmente aumentadas no solvente. Isso indica que o ataque do radical nesses átomos, na presença de um meio aquoso, é mais favorecido se comparado à molécula no estado gasoso. O átomo de fósforo também teve sua carga aumentada em comparação com os valores obtidos para esse átomo na molécula de Tenofovir no estado gasoso. Isso indica, assim como para o hidrogênio, um favorecimento para o ataque do radical •OH nesse elemento. Conforme dito anteriormente, isso não significa que necessariamente o ataque ocorrerá nesse meio, mas tão somente que o aumento da carga indica que esse parâmetro é favorecido em solvente aquoso.

Para uma análise mais completa da possibilidade de ataque do radical •OH ao átomo de fósforo, faz-se necessário analisar os diversos aspectos cinéticos e termodinâmicos envolvidos para que essa reação ocorra. De qualquer forma, as reações mais prováveis são entre o radical •OH e os átomos de hidrogênio presentes no Tenofovir.

Tabela 16: População atômica total de Mulliken e Lowdin para o Tenofovir no modelo PCM no nível B3LYP/6-31G

Átomo	Pop. Mull.	Carga	Pop. Low.	Carga
1 P	13,706271	1,293729	13,712291	1,287709
2 O	8,547720	-0,547720	8,331086	-0,331086
3 O	8,809447	-0,809447	8,702946	-0,702946
4 O	8,740997	-0,740997	8,628553	-0,628553
5 O	8,708527	-0,708527	8,753236	-0,753236
6 N	7,666901	-0,666901	7,084883	-0,084883
7 N	7,450071	-0,450071	7,208784	-0,208784
8 N	7,576394	-0,576394	7,235682	-0,235682
9 N	7,451593	-0,451593	7,244966	-0,244966
10 N	7,739534	-0,739534	7,315377	-0,315377
11 C	5,881916	0,118084	5,940153	0,059847
12 C	6,094994	-0,094994	6,087176	-0,087176
13 C	5,417116	0,582884	5,901313	0,098687
14 C	6,419224	-0,419224	6,329409	-0,329409
15 C	5,939840	0,060160	6,076397	-0,076397
16 C	5,727347	0,272653	5,978115	0,021885
17 C	6,309844	-0,309844	6,242398	-0,242398
18 C	5,558823	0,441177	5,846635	0,153365
19 C	5,806513	0,193487	5,951167	0,048833
20 H	0,832237	0,167763	0,885292	0,114708
21 H	0,793427	0,206573	0,854459	0,145541
22 H	0,806751	0,193249	0,858305	0,141695
23 H	0,838787	0,161213	0,874541	0,125459
24 H	0,836880	0,163120	0,871134	0,128866
25 H	0,837994	0,162006	0,875516	0,124484
26 H	0,780307	0,219693	0,846662	0,153338
27 H	0,786513	0,213487	0,856693	0,143307
28 H	0,783094	0,216906	0,854016	0,145984
29 H	0,806456	0,193544	0,859993	0,140007
30 H	0,628814	0,371186	0,732130	0,267870
31 H	0,635771	0,364229	0,733385	0,266615
32 H	0,513788	0,486212	0,660845	0,339155
33 H	0,566109	0,433891	0,666460	0,333540

5.6 CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE DE GIBBS NA ABSTRAÇÃO DE ÁTOMOS DE H DO TENOFOVIR PELO RADICAL $\bullet\text{OH}$

Os hidrogênios que foram utilizados para a realização dos cálculos estão mostrados na Figura 19.

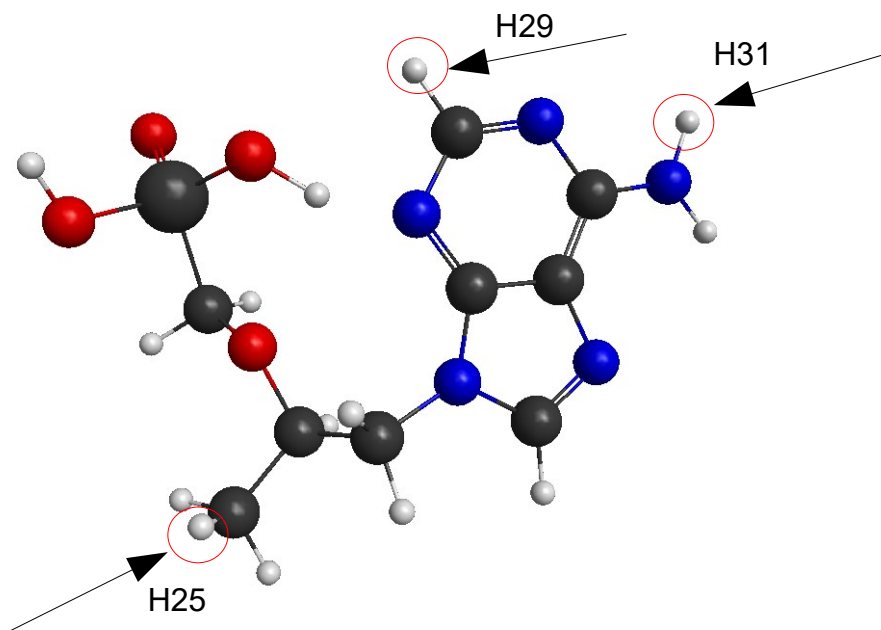


Figura 19: Hidrogênios analisados na reação com o radical $\bullet\text{OH}$ em meio aquoso

Os hidrogênios mostrados na Figura 19 foram selecionados pois possuem certa representatividade com outros hidrogênios presentes na molécula, isso não significa que os valores obtidos para outros H's serão próximos e nem mesmo que, caso um dos átomos selecionados seja termodinamicamente favorecido, seus assemelhados também o serão. Entretanto, pode evidenciar um parâmetro, além de permitir verificar o comportamento dos átomos selecionados.

O hidrogênio H25 apresenta diversos átomos similares, ou seja, aqueles que estão ligados diretamente a um carbono que possui somente ligações simples em sua estrutura. Esses hidrogênios são a maioria no composto. O hidrogênio H29 representa aqueles H's ligados a um carbono mas que não possuem somente ligações simples. Já o H31 representa aqueles ligados a átomos de nitrogênio. Os resultados obtidos estão nas Figuras 20, 21 e 22.

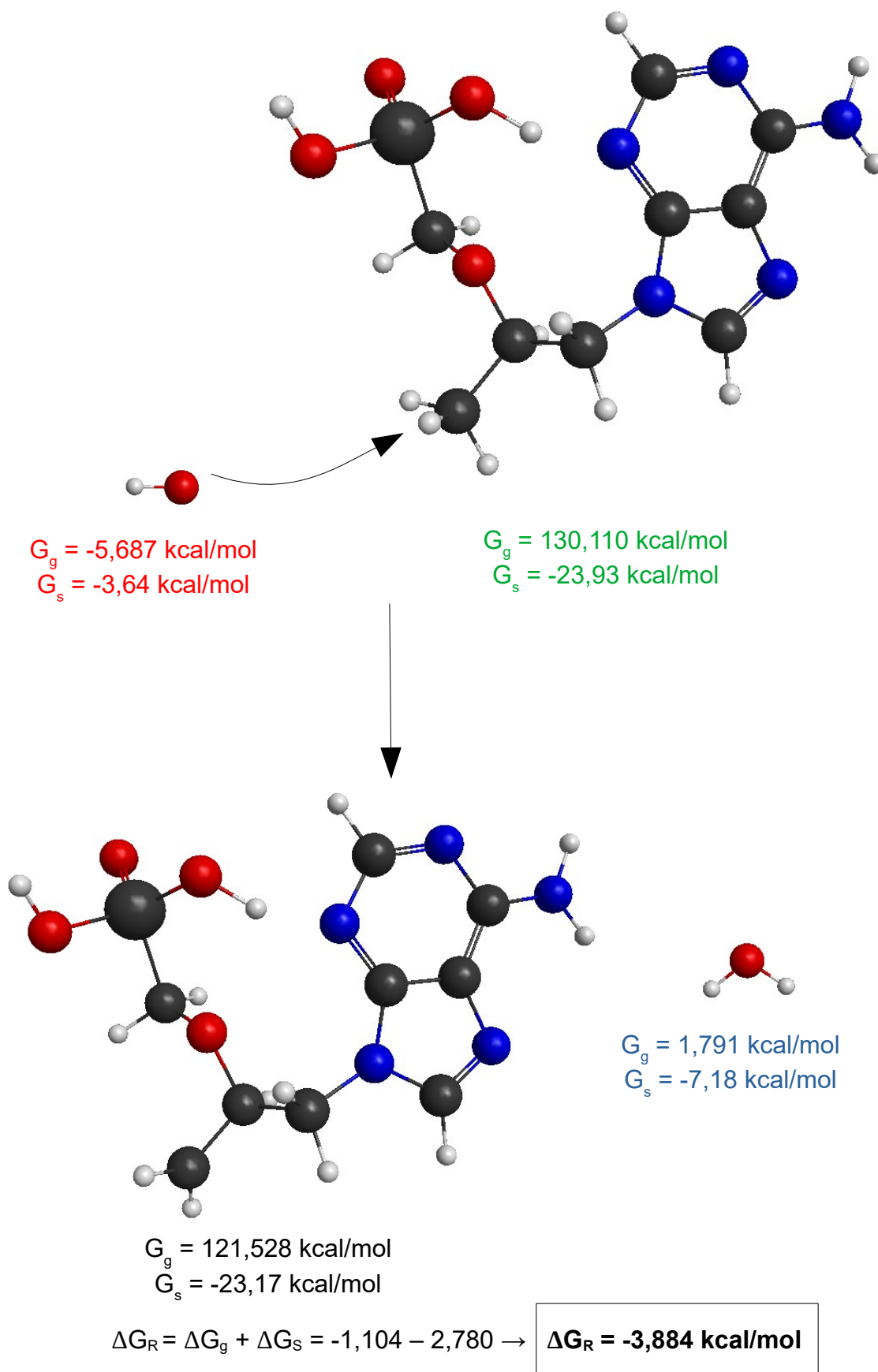


Figura 20: Energia de Gibbs de reação entre o radical $\bullet\text{OH}$ e o hidrogênio H25 a 298 K

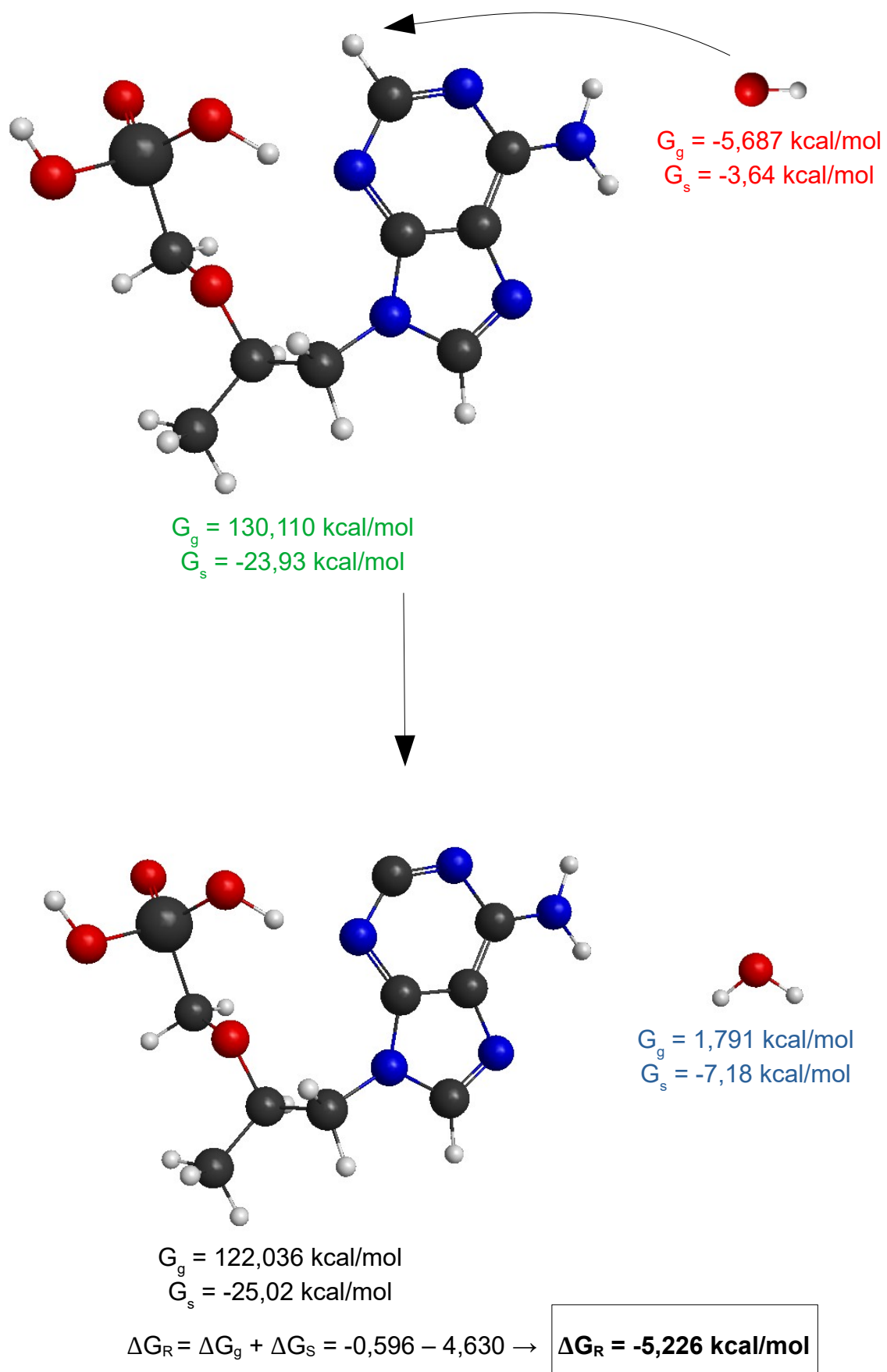


Figura 21: Energia de Gibbs de reação entre o radical $\bullet\text{OH}$ e o hidrogênio H_2 a 298 K

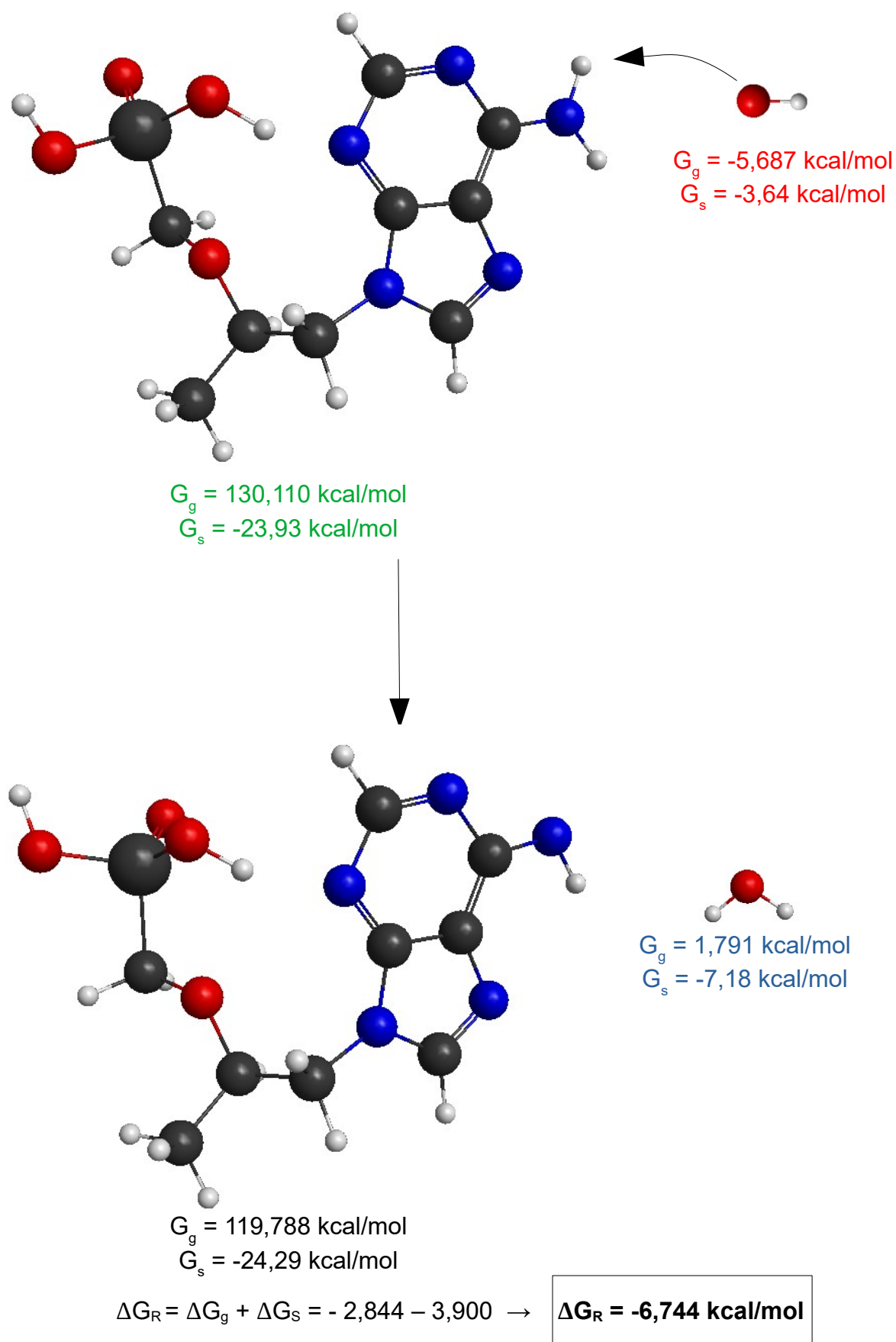


Figura 22: Energia de Gibbs de reação entre o radical $\cdot\text{OH}$ e o hidrogênio H31 a 298 K

Pelos resultados obtidos, é possível perceber que todos os hidrogênios analisados podem ser abstraídos pelo radical $\bullet\text{OH}$ em reações de Processos Avançados de Oxidação, de acordo com o modelo utilizado, pois essas reações apresentam variação negativa da energia livre de Gibbs, sendo o mais termodinamicamente favorecido, a 298 K, o hidrogênio H31, que possui o menor valor obtido dentre os três. O H31 apresenta a segunda menor energia de Gibbs de solvatação e, observando os valores de reação nas espécies gasosas, é o que apresenta a menor energia de Gibbs, tornando esse átomo de hidrogênio o mais favorecido termodinamicamente para remoção.

Além disso, como os átomos escolhidos representam a grande maioria dos hidrogênios presentes no Tenofovir, é esperado que boa parte desses átomos também possam ser abstraídos pelo radical. Faz-se necessário, entretanto, verificar posteriormente os valores para cada um dos hidrogênios desse antirretroviral. De qualquer forma, pelo modelo utilizado, a reação pode ser iniciada por qualquer um dos três hidrogênios estudados e, em princípio, cada uma pode ter um mecanismo próprio de reação, mesmo que os produtos finais sejam os mesmos.

6 CONCLUSÃO

O trabalho teve como foco efetuar cálculos utilizando o DFT para obtenção de valores de espécies relevantes num processo de oxidação de ARV, utilizando como modelo o Tenofovir, por espécies altamente oxidantes como o radical hidroxila, em meio aquoso. Foi estudado o radical $\bullet\text{OH}$, que é uma espécie gerada em processos de oxidação e que é capaz de iniciar a degradação de diversos contaminantes aquosos, entre eles os antirretrovirais.

Para o radical ficou evidenciado as energias e propriedades termodinâmicas da espécie isolada, além de ter sido possível verificar a influência das interações intermoleculares com a molécula de água nas propriedades termodinâmicas do radical, pela aplicação do método EFP. Os estudos mostraram também que o radical, no estado gasoso, pode formar agregados estáveis com a molécula de água, especialmente quando a interação ocorre entre o átomo de hidrogênio desse radical com o oxigênio da molécula de água.

Pela aplicação do método PCM, foi possível verificar que o $\bullet\text{OH}$ é solvatado na presença de um solvente aquoso. Combinando-se os modelos PCM e EFP, com até 3 fragmentos, para o agregado mais estável formado pela interação entre o radical e a molécula de água, foi possível verificar que o agregado $\text{OH-H}_2\text{O}$ é solvatado pelo solvente aquoso, em todos os casos, com maior solubilização na utilização de três fragmentos. Isso permite concluir que o radical $\bullet\text{OH}$ tem sua solvatação ainda mais favorecida quando é incluído o modelo EFP, que inclui as interações moleculares soluto-solvente.

O estudo envolveu também os cálculos para a molécula do Tenofovir, um exemplo de antirretroviral, que são contaminantes emergentes que devem ser continuamente estudados para aperfeiçoar sua degradação em meio aquoso. Para o Tenofovir, foram calculadas as energias e propriedades termodinâmicas do composto isolado, que foram similares a pesquisas já realizadas nesse sentido. Foi verificado também a possibilidade de solvatação desse ARV utilizando a água como solvente. Assim como para o radical $\bullet\text{OH}$, foi empregado o método PCM, que verificou que a molécula desse antirretroviral pode ser solvatada em meio aquoso. Além disso, pela aplicação do modelo PCM, foi possível verificar a espontaneidade na reação de abstração de 3 hidrogênios específicos do Tenofovir pelo radical $\bullet\text{OH}$. Isso demonstra que, com base no modelo utilizado, a reação pode ser iniciada por

qualquer um dos hidrogênios investigados. Outros mecanismos de reação podem ser investigados termodinamicamente em estudos futuros.

Estudos futuros podem avaliar também, assim como foi feito para o radical, o método EFP para avaliar a influência das interações intermoleculares na solvatação desse e de outros antirretrovirais que atuem na contaminação de efluentes. Além disso, os próximos estudos teóricos voltados para o entendimento do Tenofovir podem, conhecendo-se seu comportamento termodinâmico em meio aquoso, propor mecanismos para a degradação dessa substância, com base em modelos cinéticos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 LI, G.; HOU, Y.; WU, A. Fourth industrial revolution: technological drivers, impacts and coping methods. **Chinese Geographical Science**, v. 27, ed. 4, p. 626-637, ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11769-017-0890-x>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 2 FARJANA, S. H.; HUDA, N.; MAHMUD, M. A. P. Environmental impact assessment of european non-ferro mining industries through life-cycle assessment. **2018 7th International Conference on Clean and Green Energy-Iccge 2018**, v. 154, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/154/1/012019>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 3 Vergilio, C.D.S. et al. Metal concentrations and biological effects from one of the largest mining disasters in the world (Brumadinho, Minas Gerais, Brazil). **Sci. Rep.**, v. 10, p. 5936, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62700-w>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 4 FENG, X.; CHU, K. H. Cost optimization of industrial wastewater reuse systems. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 82, ed. B3, p. 249-255, maio 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1205/095758204323066019>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 5 BOER, J.; BLAGA, P. Optimizing production costs by redesigning the treatment process of the industrial waste water. **9th International Conference Interdisciplinarity in Engineering, Inter-Eng 2015**, v. 22, p. 419-424, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2016.01.071>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 6 RAFATULLAH, M. et al. Adsorption of methylene blue on low-cost adsorbents: a review. **Journal of Hazardous Materials**, v. 177, ed. 1-3, p. 70-80, 15 maio 2010. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.12.047>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 7 ARSLAN-ALATON, I. A review of the effects of dye-assisting chemicals on advanced oxidation of reactive dyes in wastewater. **Coloration Technology**, v. 119, ed. 6, p. 345-353, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.14784408.2003.tb00196.x>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 8 CRINI, G. Recent developments in polysaccharide-based materials used as adsorbents in wastewater treatment. **Progress in Polymer Science**, v. 30, ed. 1, p. 38-70, jan. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2004.11.002>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 9 COMNINELLIS, C. et al. Advanced oxidation processes for water treatment: advances and trends for R&D. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 83, ed. 6, p. 769-776, jun. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jctb.1873>. Acesso em 05 jan. 2021.
- 10 GUO, Y.; QI, P. S.; LIU, Y. Z. A review on advanced treatment of pharmaceutical wastewater. **2017 International Conference on Environmental and Energy**

Engineering (Ic3e 2017), v. 63, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/63/1/012025>. Acesso em 05 jan. 2021.

11 DER BEEK, T. A. et al. Pharmaceuticals in the environment—global occurrences and perspectives. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, ed. 4, p. 823-835, abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/etc.3339>. Acesso em 05 jan. 2021.

12 ZRNCIC, M. et al. Analysis of anthelmintics in surface water by ultra high performance liquid chromatography coupled to quadrupole linear ion trap tandem mass spectrometry. **Chemosphere**, v. 99, p. 224-232, mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.10.091>. Acesso em 05 jan. 2021.

13 Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2008, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, ed. 7.

14 UNAIDS. Estatísticas. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em 15 jan. 2021.

15 NCUBE, S. et al. Environmental fate and ecotoxicological effects of antiretrovirals: a current global status and future perspectives. **Water Research**, v. 145, p. 231-247, 15 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.08.017>. Acesso em 15 jan. 2021.

16 ANDREOZZI, R. et al. Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. **Catalysis Today**, v. 53, ed. 1, p. 51-59, 15 out. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(99\)00102-9](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(99)00102-9). Acesso em 15 jan. 2021.

17 GOGATE, P. R.; PANDIT, A. B. A review of imperative technologies for wastewater treatment I: oxidation technologies at ambient conditions. **Advances in Environmental Research**, v. 8, ed. 3-4, p. 501-551, mar. 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1093-0191\(03\)00032-7](https://doi.org/10.1016/S1093-0191(03)00032-7). Acesso em 15 jan. 2021.

18 LUO, Y. et al. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. **Science of the Total Environment**, v. 473-474, p. 619-641, ISSN 0048-96971, mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065>. Acesso em 16 jan. 2021.

19 BOKARE, A. D.; CHOI, W. Review of iron-free fenton-like systems for activating H₂O₂ in advanced oxidation processes. **Journal of Hazardous Materials**, v. 275, p. 121-135, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.04.054>. Acesso em 17 jan. 2021.

20 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Phys. Rev.**, v. 136, 3B, p. B864-B871, nov. 1964. Disponível em: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>. Acesso em 20 jan. 2021.

- 21 GEERLINGS, P.; DE PROFT, F.; LANGENAEKER, W. Conceptual density functional theory. **Chemical Reviews**, v. 103, ed. 5, p. 1793-1873, maio 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr990029p>. Acesso em 20 jan. 2021.
- 22 Governo Federal, Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv>. Acesso em 20 jan. 2021.
- 23 Governo Federal, Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>. Acesso em 20 jan. 2021.
- 24 FIOCRUZ. Fiocruz obtém registro do antirretroviral Entricitabina+Tenofovir. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 8 nov. 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-obtem-registro-do-antirretroviral-entricitabinatenofovir>. Acesso em 20 jan. 2021.
- 25 EBSEERH, Governo Federal. Profilaxia à exposição ao HIV. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sul/husm-ufsm/saude/nveh/violencia-sexual/cartaz_profilaxia_hiv_2019.pdf/view. Acesso em 20 jan. 2021.
- 26 PUBCHEM. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 25 jan. 2021.
- 27 NGUMBA, E. et al. Multiresidue analytical method for trace level determination of antibiotics and antiretroviral drugs in wastewater and surface water using SPE – LC – MS/MS and matrix–matched standards. **Analytical Methods**, v. 8, ed. 37, p. 6720-6729, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C6AY01695B>. Acesso em: 25 jan. 2021.
- 28 K'OREJE, K. O. et al. Occurrence, fate and removal of pharmaceuticals, personal care products and pesticides in wastewater stabilization ponds and receiving rivers in the Nzoia Basin, Kenya. **Science of the Total Environment**, v. 637, p. 336-348, 1 out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.331>. Acesso em: 25 jan. 2021.
- 29 K'OREJE, K. O. et al. Occurrence patterns of pharmaceutical residues in wastewater, surface water and groundwater of Nairobi and Kisumu city, Kenya. **Chemosphere**, v. 149, p. 238-244, abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.095>. Acesso em: 25 jan. 2021.
- 30 WOOD, T. P.; DUVENAGE, C. S. J.; ROHWER, E. The occurrence of anti-retroviral compounds used for HIV treatment in South African surface water. **Environmental Pollution**, v. 199, p. 235-243, abr. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.01.030>. Acesso em: 30 jan. 2021.
- 31 BRASIL. Lei Nº 12.305, de 2 de Agosto de 2010. Brasília, 2 ago. 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/planalto/pt-br>. Acesso em: 30 jan. 2021.

32 BRASIL. Decreto 10388 de 05 de Junho de 2020. Brasília, 5 jun. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/planalto/pt-br>. Acesso em: 30 jan. 2021.

33 FIOCRUZ. Uso Correto de Medicamentos: Cartilha. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2013. Disponível em: <https://www.fiocruz.br>. Acesso em: 02 fev. 2021.

34 BRASIL. Ministério da Saúde. Cartilha para a promoção do uso racional de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 28 p. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br>. Acesso em: 02 fev. 2021.

35 PINTO, G. M. F. et al. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. **Eng. Sanit. Ambient.**, v. 19, n. 3, p. 219-224, set. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-41522014019000000472>. Acesso em 03 fev. 2021.

36 DALRYMPLE, O.K.; YEH, D.H.; TROTZ, M.A. Removing pharmaceuticals and endocrine-disrupting compounds from wastewater by photocatalysis. **J. Chem. Technol. Biotechnol.**, v. 82, p. 121-134. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jctb.1657>. Acesso em 03 fev. 2021.

37 ZHANG, T.; WANG, X.; ZHANG, X. Recent progress in TiO₂-mediated solar photocatalysis for industrial wastewater treatment. **International Journal of Photoenergy**, v. 2014, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/607954>. Acesso em: 04 fev. 2021.

38 Crini, G.; Lichtfouse, E. Advantages and disadvantages of techniques used for wastewater treatment. **Environ. Chem. Lett.**, v. 17, p. 145–155 (2019). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10311-018-0785-9>. Acesso em: 05 fev. 2021.

39 CONAMA. Ministério do Meio Ambiente. Resolução nº 357, de 17 de março de 2005. Brasília (DF): Ministério do Meio Ambiente, 2005. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/>. Acesso em: 05 fev. 2021.

40 CONAMA. Ministério do Meio Ambiente. Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011. Brasília (DF): Ministério do Meio Ambiente, 2011. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/>. Acesso em: 05 fev. 2021.

41 OLLER, I.; MALATO, S.; SÁNCHEZ-PÉREZ, J. A. Combination of advanced oxidation processes and biological treatments for wastewater decontamination: a review. **Science of the Total Environment**, v. 409, p. 4141-4166, 15 set. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.08.061>. Acesso em: 07 fev. 2021.

42 GRANDCLÉMENT, C. et al. From the conventional biological wastewater treatment to hybrid processes, the evaluation of organic micropollutant removal: a review. **Water Research**, v. 111, p. 297-317, 15 mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.01.005>. Acesso em: 07 fev. 2021.

43 COPASA/MG. Processos de tratamento. Belo Horizonte. Disponível em: <http://www.copasa.com.br/wps/portal/internet/esgotamento-sanitario/processos-de-tratamento>. Acesso em: 07 fev. 2021.

44 FEAM (Fundação Estadual do Meio Ambiente). Orientações básicas para operação de estações de tratamento de esgoto. Belo Horizonte: FEAM, 2015. Disponível em: <http://www.feam.br/biblioteca/-programa-minas-trata-esgoto>. Acesso em: 10 fev. 2021.

45 GUARDABASSI, L.; LO FO WONG, D. M.; DALSGAARD, A. The effects of tertiary wastewater treatment on the prevalence of antimicrobial resistant bacteria. **Water Res.**, v. 36, p. 1955-1964, abr. 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00429-8](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00429-8). Acesso em: 11 fev. 2021

46 SONUNE, A.; GHATE, R. Developments in wastewater treatment methods. **Desalination**, v. 167, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.desal.2004.06.113>. Acesso em: 11 fev. 2021.

47 GADIPELLY, C. et al. Pharmaceutical industry wastewater: review of the technologies for water treatment and reuse. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 53, ed. 29, p. 11571-11592, 23 jul. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ie501210j>. Acesso em: 15 fev. 2021.

48 KLAVARIOTI, M.; MANTZAVINOS, D.; KASSINOS, D. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. **Environment International**, v. 35, p. 402-417, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.07.009>. Acesso em: 15 fev. 2021.

49 Sirés, I. et al. Electrochemical advanced oxidation processes: today and tomorrow. a review. **Environ. Sci. Pollut. Res.**, v. 21, p. 8336–8367, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2783-1>. Acesso em: 18 fev 2021.

50 Esplugas, S. et al. Comparison of different advanced oxidation processes for phenol degradation. **Water Research**, v. 36, p. 1034-1042, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00301-3). Acesso em: 20 fev. 2021.

51 FRADE, V. M. F. et al. Environmental contamination by fluoroquinolones. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 50, p. 41-54, mar. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502011000100004>. Acesso em: 20 fev. 2021.

52 HABER, F.; WEISS, J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. **Proc. R. Soc.**, v. 147, p. 332-351, 15 nov. 1934. Disponível em: <http://doi.org/10.1098/rspa.1934.0221>. Acesso em: 21 fev. 2021.

53 HUANG, C. P.; DONG, C.; TANG, Z. Advanced chemical oxidation: Its present role and potential future in hazardous waste treatment. **Waste Management**, v. 13, p. 361-377, 1993. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0956-053X\(93\)90070-D](https://doi.org/10.1016/0956-053X(93)90070-D). Acesso em: 22 fev. 2021.

54 NEYENS, E.; BAEYENS, J. A review of classic Fenton's peroxidation as an advanced oxidation technique. **Journal of Hazardous Materials**, v. 98, p. 33-50, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0304-3894\(02\)00282-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3894(02)00282-0). Acesso em: 23 fev. 2021.

55 GARRIDO-RAMÍREZ, E. G.; THENG, B. K. G.; MORA, M. L. Clays and oxide minerals as catalysts and nanocatalysts in Fenton-like reactions— a review. **Applied Clay Science**, v. 47, p. 182-192, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2009.11.044>. Acesso em: 23 fev. 2021.

56 YOON, J.; LEE, Y.; KIM, S. Investigation of the reaction pathway of OH radicals produced by Fenton oxidation in the conditions of wastewater treatment. **Water Sci. Technol.**, v. 44, ed. 5, p. 15-21. Disponível em: <https://doi.org/10.2166/wst.2001.0242>. Acesso em: 24 fev. 2021.

57 Hardwick, T. J. The rate constant of the reaction between ferrous ions and hydrogen peroxide in acid solution. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 35, ed. 5, p. 428-436. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/v57-062>. Acesso em 24 fev. 2021.

58 NOGUEIRA, R. F. P.; JARDIM, W. F. A fotocatalise heterogênea e sua aplicação ambiental. **Química Nova**, v. 21, p. 69-72, fev. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000100011>. Acesso em: 25 fev. 2021.

59 KADUK, B.; KOWALCZYK, T.; VOORHIS, T. V. Constrained density functional theory. **Chemical Reviews**, v. 112, ed. 1, p. 321-370, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr200148b>. Acesso em: 27 fev. 2021.

60 MELIN, J.; AYERS, P. W.; ORTIZ, J. V. The electron-propagator approach to conceptual density-functional theory. **J. Chem. Sci.**, v. 117, p. 387-400, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02708342>. Acesso em: 27 fev. 2021.

61 OBOT, I. B.; MACDONALD, D. D.; GASEM, Z. M. Density functional theory (DFT) as a powerful tool for designing new organic corrosion inhibitors, part 1: an overview. **Corrosion Science**, v. 99, p. 1-30, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2015.01.037>. Acesso em 01 mar. 2021.

62 ORIO, M.; PANTAZIS, D.A.; NEESE, F. Density functional theory. **Photosynth. Res.**, v. 102, p. 443-453, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11120-009-9404-8>. Acesso em 01 mar. 2021.

63 KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. Wiley, ed. 2, 12 jul. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/3527600043>. Acesso em 02 mar. 2021.

64 DRUT, J. E.; FURNSTAHL, R. J.; PLATTER, L. Toward ab initio density functional theory for nuclei. **Progress in Particle and Nuclear Physics**, v. 64, ed. 1, p. 120-168, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ppnp.2009.09.001>. Acesso em: 02 mar. 2021.

- 65 WITHNALL, R. et al. Computational chemistry using modern electronic structure methods. **Journal of Chemical Education**, v. 84, ed. 8, p. 1364, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ed084p1364>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- 66 ZHANG, I. Y.; WU, J.; XU, X. Extending the reliability and applicability of B3LYP. **Chemical Communications**, v. 46, ed. 18, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C000677G>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- 67 BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **J. Chem. Phys.**, v. 98, p. 5648, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.464913>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- 68 SMITH, N. O. **Elementary Statistical Thermodynamics- A Problems Approach**. Springer US, ed. 1, 230 p., 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9320-1>. Acesso em: 04 mar. 2021.
- 69 SIMONS, J. **An Introduction to Theoretical Chemistry**. Cambridge University Press, 476 p., 20 mar. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200385028>. Acesso em: 04 mar. 2021.
- 70 LUCAS, K. **Applied Statistical Thermodynamics**. Springer, ed. 1, 514 p., 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-01648-0>. Acesso em: 05 mar. 2021.
- 71 PLIEGO JR, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Quím. Nova**, v. 29, p. 535-542, jun. 2006 . Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300023>. Acesso em: 05 mar. 2021.
- 72 POMELLI, C.; TOMASI, J.; BARONE, V. An improved iterative solution to solve the electrostatic problem in the polarizable continuum model. **Theor. Chem. Acc.**, v. 105, p. 446–451, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s002140000239>. Acesso em 05 mar. 2021.
- 73 MIERTUS, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of *ab initio* molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Chemical Physics**, v. 55, p. 117-129, ISSN 0301-0104, fev. 1981. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2). Acesso em: 06 mar. 2021.
- 74 POMELLI, C. S.; TOMASI, J. Description of the solvent effects for large molecules: a linear scaling procedure. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 537, p. 97-105, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(00\)00666-7](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(00)00666-7). Acesso em: 06 mar. 2021.
- 75 COSSI, M. et al. *Ab initio* study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. **Chemical Physics Letters**, v. 255, p. 327-335, 1996. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(96\)00349-1](https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00349-1). Acesso em: 06 mar. 2021.

76 WANG, Y. et al. DFT study of solvent effects for some organic molecules using a polarizable continuum model. **J. Solution Chem.**, v. 35, p. 869–878, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10953-006-9034-0>. Acesso em: 07 mar. 2021.

77 BANDYOPADHYAY, P. Accelerating quantum mechanical/molecular mechanical sampling using pure molecular mechanical potential as an importance function: the case of effective fragment potential. **J. Chem. Phys.**, v. 122, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.1861890>. Acesso em 07 mar. 2021.

78 GORDON, M. S. et al. The effective fragment potential method: a qm-based mm approach to modeling environmental effects in chemistry. **J. Phys. Chem. A**, v. 105, ed. 2, p. 293-307, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp002747h>. Acesso em 08 mar. 2021.

79 BARCA, G. M. J. et al. Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system. **J. Chem. Phys.**, v. 152, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/5.0005188>. Acesso em: 10 mar. 2021.

80 LEHTOVAARA, L.; HAVU, V.; PUSKA, M. All-electron density functional theory and time-dependent density functional theory with high-order finite elements. **J. Chem. Phys.**, v. 131, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.3176508>. Acesso em 10 mar. 2021.

81 BODE, B. M.; GORDON, M. S. **J. Mol. Graphics Mod.**, 16, p. 133-138, 1998.

82 Ramkumaar, G. R. et al. Vibrational spectroscopic studies of Tenofovir using density functional theory method. **Journal of Chemistry**, v. 2013, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/126502>. Acesso em: 11 mar 2021.

83 NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database. **NIST Standard Reference Database Number 101**, 21, ago. 2020, JOHNSON III, R. D. Disponível em: <http://cccbdb.nist.gov/> e <https://doi.org/10.18434/T47C7Z>. Acesso em: 12 mar. 2021.

84 PRINN, R.G. et al. Atmospheric trends and lifetime of CH₃CCl₃ and global OH concentrations. **Science**, v.269, ed. 5221, p. 187-92, 14 jul. 1995. Disponível em <https://doi.org/10.1126/science.269.5221.187>. Acesso em: 12 mar. 2021.

85 LELIEVELD, J. et al. Atmospheric oxidation capacity sustained by a tropical forest. **Nature**, v. 452, 22 fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature06870>. Acesso em: 12 mar. 2021.

86 ATKINSON, R.; AREY, J. Gas-phase tropospheric chemistry of biogenic volatile organic compounds: a review. **Atmospheric Environment**, v. 37, p. 197-219, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1352-2310\(03\)00391-1](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(03)00391-1). Acesso em: 12 mar 2021.

87 HOROWITZ, L. W. et al. A global simulation of tropospheric ozone and related tracers: description and evaluation of MOZART, version 2. **Journal of Geophysical**

Research Atmospheres, 2003. Disponível em:
<https://doi.org/10.1029/2002JD002853>. Acesso em: 18 mar. 2021.

88 KAUR, G.; VIKAS. Exploring water catalysis in the reaction of thioformic acid with hydroxyl radical: a global reaction route mapping perspective. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 118, ed. 23, p. 4019-4029, 2014. Disponível em:
<https://doi.org/10.1021/jp503213n>. Acesso em: 18 mar. 2021.

89 JØRGENSEN, S. et al. The gas-phase reaction of methane sulfonic acid with the hydroxyl radical without and with water vapor. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 15, p. 5140-5150, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C3CP44034F>. Acesso em: 20 mar. 2021.

90 BONIN, J. et al. Reaction of the hydroxyl radical with phenol in water up to supercritical conditions. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 111, ed. 10, p. 1869-1878, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp0665325>. Acesso em: 21 mar. 2021.

91 TANG, S.; TSONA, N. T.; DU, L. Elucidating the mechanism and kinetics of the water-assisted reaction of nitrous acid with hydroxyl radical. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 21, p. 18071-18081, 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1039/C9CP02669J>. Acesso em: 21 mar. 2021.

92 LI, H.; JENSEN, J. H. Improving the efficiency and convergence of geometry optimization with the polarizable continuum model: new energy gradients and molecular surface tessellation. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, p. 1449-1462, set. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.20072>. Acesso em: 23 mar. 2021.

93 KARAKUS, N.; OZKAN, R. *Ab initio* study of atmospheric reactions of the hydroxyl radical–water complex (OH–H₂O) with saturated hydrocarbons (methane, ethane and propane). **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 724, p. 39-44, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.10.075>. Acesso em 24 mar. 2021.

94 DUBEY, M. K. et al. Isotope specific kinetics of hydroxyl radical (OH) with water (H₂O): testing models of reactivity and atmospheric fractionation. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 101, ed. 8, p. 1494-1500, 1997. Disponível em:
<https://doi.org/10.1021/jp962332p>. Acesso em: 26 mar. 2021.

95 WANG, B.; HOU, H.; GU, Y.. Density functional study of the hydrogen bonding: H₂O·HO. **Chemical Physics Letters**, v. 303, p. 96-100, 1999. Disponível em:
[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00190-6](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00190-6). Acesso em: 26 mar. 2021.

96 KIM, K. S. et al. Hydrogen bonding between the water molecule and the hydroxyl radical (H₂O·OH): The 2A' and 2A' minima. **Journal of Chemical Physics**, v. 94, ed. 3, p. 2057-2062, 1 fev. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.459927>. Acesso em: 27 mar. 2021.

97 XIE, Y. M.; SCHAEFER, H. F. Hydrogen bonding between the water molecule and the hydroxyl radical ($\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HO}$): The global minimum. **Journal of Chemical Physics**, v. 98, ed. 11, p. 8829-8834, 1 jun. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.464492>. Acesso em: 28 mar. 2021.