



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**Análise da adsorção de diclofenaco e naproxeno na matriz
polimérica de ureasil-poli(óxido de etileno) por dinâmica
molecular**

Hari Candana Cesconetto Calderón

Florianópolis
Dezembro/2025

Hari Candana Cesconetto Calderón

Análise da adsorção de diclofenaco e naproxeno na matriz polimérica de ureasil-poli(óxido de etileno) por dinâmica molecular

Relatório apresentado ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial da disciplina de Estágio II (QMC 5512)

Giovanni Finoto Caramori

Florianópolis
Dezembro/2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo apoio, em especial à minha mãe que sempre me incentivou e permitiu que eu fosse atrás do que eu quero. Ao professor Giovanni pelas aulas, orientação e paciência. Aos professores do departamento de matemática, Marianna Ravara Vago, Leonardo Silveira Borges, Francisco Carlos Caramello Junior e Alexandre do Nascimento Oliveira Sousa, pelas maravilhosas aulas durante o PAM. Ao professor Luis Henrique da Silveira Lacerda, pela administração do laboratório, os momentos descontraídos no laboratório e o maravilhoso bolo de fubá. À doutora Elenice Hass Caetano Lacerda, por todas as vezes em que você preparou um prato vegano nas confraternizações do grupo. À doutora Alechania Misturini, que me auxiliou e foi extremamente atenciosa com minhas eventuais dúvidas. Aos mestres, Amanda Krauskopf Jacobs, Matheus Cachoeira Colaço, Renan da Fonseca Bez, Vinícius Acir Glitz e Vinícius Capriles Port, por todos os momentos gostosos de baixo da goiabeira, por todos os conselhos, por toda inspiração, por todo carinho, pela amizade. Ao doutor Felipe Silveira de Souza Schneider e a quase doutora Letícia Maria Pequeno Madureira, os quais tive o imenso prazer de conhecer no GEEM, as conversas com vocês sempre são incríveis e vocês me inspiram muito. À minha namorada, Maria Julia Abdo, pelo apoio, carinho e todas as tardes de fim de semana que passamos juntos. Aos membros do GEEMM, pelo ambiente em que podemos fazer amigos e arqui-inimigos. Aos amigos e colegas que fiz durante a graduação, em especial, Bia, Carol Giroto, Lucas Irion, Aline Santos, Aline Soares, Fabrício Ramos, Isabela Cytrangelo, Gabriel José, Mailson e Camila. Aos amigos fora da ufsc, Higor "wryng"Vieira, Gustavo "sluvie"Rocha, Thyago "Moscovium"Ferreira, Frávia Vinadé, Ju "lizzie", Matheus Marquem, Letícia Costa, João "Henormos"Henrique(aka John from Brazil), Gabriel Medeiros e Erick. Agradeço também a todos os piratas que disponibilizam livros e artigos acadêmicos na internet. À toda a equipe da BU e da setorial pelos livros, atendimento e manutenção dos espaços.

“One of the principal objects of theoretical research is to find the point of view from which the subject appears in the greatest simplicity.”

— *Josiah Willard Gibbs*, Letter accepting the Rumford Medal (1881)

RESUMO

Métodos convencionais de tratamento de esgoto são ineficientes na remoção de poluentes farmacêuticos. Como consequência, fármacos como diclofenaco e naproxeno são cada vez mais detectados em rios, oceanos e até em água de abastecimento ao redor do mundo. O desenvolvimento de materiais avançados para a remediação desses poluentes emergentes é, portanto, uma necessidade urgente. Nesse contexto, ureasil-poli(óxido de etileno) tem se destacado como um candidato promissor para processos avançados de purificação. Neste trabalho, simulações de dinâmica molecular atomística foram realizadas para investigar o comportamento da adsorção de diclofenaco e naproxeno na matriz de UPEO800 em solução aquosa. Simulações foram conduzidas usando o pacote AMBER, com o campo de força GAFF, cargas atômicas RESP e o modelo de água explícita TIP3P. A análise das funções de distribuição radial revelou interações preferenciais entre os grupos hidroxila de silanol dos polímeros e os grupos carboxilatos dos fármacos. Esses resultados fornecem evidências em nível molecular para o mecanismo de adsorção e reforçam o potencial do UPEO800 como um material eficiente na remoção de resíduos farmacêuticos da água.

Palavras-chave: dinâmica molecular; adsorção; diclofenaco; naproxeno;

ABSTRACT

Conventional wastewater treatment methods are inefficient in removing pharmaceutical pollutants. As a consequence, pharmins such as diclofenac and naproxen are increasingly detected in rivers, oceans, and even drinking water worldwide. The development of advanced materials for the remediation of these emerging pollutants is therefore an urgent necessity. In this context, Ureasil–poly(ethylene oxide) (UPEO800) has emerged as a promising candidate for advanced purification processes. In this study, atomistic molecular dynamics simulations were employed to investigate the adsorption behavior of diclofenac and naproxen on the UPEO800 matrix in an aqueous solution. Simulations were performed using the AMBER package with the GAFF force field, RESP atomic charges, and the TIP3P explicit water model. The analysis of radial distribution functions revealed preferential interactions between the silanol hydroxyl groups of the polymer and the carboxylate moieties of the drugs. These findings provide molecular-level evidence for the adsorption mechanism and support the potential of UPEO800 as an efficient material for the removal of pharmaceutical residues from water.

Keywords: molecular dynamics; adsorption; diclofenac; naproxen;

Lista de Figuras

Figura 1 - Fórmulas estruturais dos fármacos (a) diclofenaco e (b) naproxeno. Fonte: Elaborado pelo autor	14
Figura 2 - Fórmula estrutural geral do UPEO, onde n é o número de unidades de repetição de polióxido de etileno. Fonte: Adaptado de Misturini et al. ¹	16
Figura 3 - Representação esquemática do procedimento de geração das simulações com DM. Fonte: Adaptado de Misturini et al. ²	23
Figura 4 - Gráfico do potencial Lennard-Jones, em magenta, e de suas componentes atrativas e repulsivas, em azul e vermelho, respectivamente Fonte: Adaptado de Misturini et al. ²	25
Figura 5 - Representação de uma molécula considerando-a um sistema massa-mola, onde m refere-se às massas das partículas i, j, k e l , r_{ij} à distância, θ_{ijk} e ϕ_{ijkl} aos ângulos de ligação e torcional entre os átomos do índice Fonte: Adaptado de Misturini et al. ²	26
Figura 6 - Exemplo de caixa de simulação 100 moléculas de UPEO800, e 60.203 moléculas de água. Águas omitidas para melhor visualização. Fonte: Elaborado pelo autor	28
Figura 7 - Exemplo de caixa de simulação 50 moléculas de UPEO800, e 63.492 moléculas de água. Águas omitidas para melhor visualização. Fonte: Elaborado pelo autor	28
Figura 8 - Exemplo de caixa com estrutura aglomerada de 50 moléculas UPEO800 em ciano com 25 moléculas de fármaco em magenta ao redor. Águas omitidas para melhor visualização Fonte: Elaborado pelo autor	29
Figura 9 - Exemplo de CPC, com cópias do sistema na direção do eixo x . Caixa original delimitada em azul escuro. Águas e cópias nos eixos y e z omitidas para clareza Fonte: Elaborado pelo autor	29
Figura 10 - Critérios geométricos para formação de ligações de hidrogênio. r_{DA} é a distância entre os átomos de oxigênio e θ_{DHA} é o ângulo O–H...O. Fonte: Adpatado de Gowers et al. ³	32
Figura 11 - Exemplo de função de distribuição radial Fonte: Elaborado pelo autor	34
Figura 12 - Gráfico da minimização da energia potencial para caixa com 100 moléculas de UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	35
Figura 13 - Gráfico das energias cinética, potencial e total do sistema durante a termalização para caixa com 100 moléculas de UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	36

Figura 14 -Gráficos da equilibração de pressão da caixa com 100 moléculas de UPEO800: (a) energias e (b) densidade. Fonte: Elaborado pelo autor	37
Figura 15 -Visualização da caixa com 100 UPEO800 em diferentes etapas: (a) após a equilibração de <i>NPT</i> e (b) após aglomeração. Fonte: Elaborado pelo autor	37
Figura 16 -Gráfico das energias cinética, potencial e total do sistema durante a termalização para caixa com 100 moléculas de UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	38
Figura 17 -Caixa remodelada para evitar artefatos com a CPC Fonte: Elaborado pelo autor	39
Figura 18 -Ligações de hidrogênio durante os 110 ns da caixa remodelada com 100 UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	39
Figura 19 -Configurações iniciais das matrizes contendo 100 moléculas de UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	40
Figura 20 -Gráficos de relaxamento da: (a) energia potencial, (b) energia total durante termalização, (c) energia total durante equilibração e (d) densidade durante equilibração. Fonte: Elaborado pelo autor .	41
Figura 21 -Configuração no último frame após os 510 ns no ensemble <i>NPT</i> da caixa com 50 UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	42
Figura 22 -Ligações de hidrogênio durante os 510 ns da caixa com 50 UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	42
Figura 23 -Ligações de hidrogênio durante os 330 ns da caixa com 50 UPEO800 ⁴⁺ Fonte: Elaborado pelo autor	43
Figura 24 -Visualização da caixa com 50 UPEO800 ⁴⁺ em diferentes etapas: (a) após a equilibração de <i>NPT</i> e (b) após aglomeração. Esferas verdes representam os 200 íons Cl ⁻ Fonte: Elaborado pelo autor	43
Figura 25 -Evolução das ligações de hidrogênio entre UPEO800 e os dois fármacos analisados (DFC e NPX) para todas as proporções estudadas. Cada linha corresponde a uma condição de concentração, com DFC à esquerda e NPX à direita. Fonte: Elaborado pelo autor	46
Figura 26 -Configuração inicial e final para os sistemas com 50 UPEO800 (ciano) e diferentes quantidades de DFC (magenta). Íons de sódio em azul Fonte: Elaborado pelo autor	47
Figura 27 -Configuração inicial e final para os sistemas com 50 UPEO800 (ciano) e diferentes quantidades de NPX (vermelho). Íons de sódio em azul Fonte: Elaborado pelo autor	48

Figura 28 -Configuração inicial e final para os sistemas com 100 UPEO800 (ciano) e 10 DFC (magenta). Íons de sódio em azul Fonte: Elaborado pelo autor	50
Figura 29 -Configuração inicial e final para os sistemas com 100 UPEO800 (ciano) e 10 NPX (vermelho). Íons de sódio em azul Fonte: Elaborado pelo autor	51
Figura 30 -Evoluções e funções de autocorrelação das ligações de hidrogênio entre UPEO800 e DFC nas três réplicas do sistema. Fonte: Elaborado pelo autor	52
Figura 31 -Evoluções e funções de autocorrelação das ligações de hidrogênio entre UPEO800 e DFC nas três réplicas do sistema. Fonte: Elaborado pelo autor	52
Figura 32 -Configuração das moléculas de DFC das 3 cópias da caixa 1 sobrepostas. Moléculas de DFC com a mesma cor são equivalentes entre as cópias. Fonte: Elaborado pelo autor	53
Figura 33 -Configuração das moléculas de NPX das 3 cópias da caixa 1 sobrepostas. Moléculas de NPX com a mesma cor são equivalentes entre as cópias. Fonte: Elaborado pelo autor	54
Figura 34 -Funções de distribuição radial calculadas das nove trajetórias com DFC Fonte: Elaborado pelo autor	55
Figura 35 -Funções de distribuição radial calculadas das 9 trajetórias com NPX Fonte: Elaborado pelo autor	56
Figura 36 -Funções de distribuição radial médias dos sistemas com DFC e NPX. Fonte: Elaborado pelo autor	57

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais ensembles estatísticos e suas variáveis termodinâmicas de controle.	21
Tabela 2 - Composições das caixas de simulação, onde X representa DFC ou NPX	28
Tabela 3 - Composição das caixas usadas para simular os sistemas com NPX e DFC. Cada linha contém o número de moléculas de fármaco, a quantidade de água, o número de íons Na ⁺ adicionados (equivalente ao número de fármacos) e o tempo simulado em ns. Todas as caixas contém 50 moléculas de UPEO800 Fonte: Elaborado pelo autor	44
Tabela 4 - Composição das 6 caixas usadas para simular os sistemas de 100 moléculas de UPEO800 interagindo com 10 moléculas de DFC ou NPX. Cada linha corresponde a uma caixa equilibrada. Fonte: Elaborado pelo autor	49

LISTA DE ABREVIATURAS

DFC	Diclofenaco
NPX	Naproxeno
PE	Poluentes Emergentes
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
UPEO	Ureasil-poli(óxido de etileno)
UPEO800	Ureasil-poli(óxido de etileno) com 18 unidades monoméricas de óxido de etileno
GAFF	Campo de Força geral do Amber ,do inglês, <i>Generalized Amber Force Field</i>
DM	Dinâmica Molecular
ESP	Potencial eletrostático, do inglês, <i>Eletrostatic Potential</i>
RESP	Potencial eletrostático restringido, do inglês, <i>Restrained Eletrostatic Potential</i>
B3LYP	Funcional híbrido da teoria do funcional da densidade de três parâmetros de Becke com correlação de Lee–Yang–Parr; do inglês, Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr
HF	<i>Hartree-Fock</i>
CPC	Condições Periódicas de Contorno
FDR	Função de Distribuição Radial

Sumário

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	ÁGUA E POLUENTES EMERGENTES	13
2.1.1	Anti-inflamatórios não Esteroides como Poluentes Emergentes .	13
2.1.2	Diclofenaco	14
2.1.3	Naproxeno	14
2.2	MATERIAIS HÍBRIDOS COMO POSSÍVEIS AGENTES REMEDIADO- RES AMBIENTAIS	15
2.2.1	Matriz polimérica de UPEO800	15
2.3	DINÂMICA MOLECULAR	17
2.3.1	Mecânica clássica	17
2.3.2	Ensembles	20
2.3.3	Amostragem (<i>Sampling</i>) do espaço de fase	21
2.3.4	Integração numérica das trajetórias	23
3	OBJETIVOS	24
3.1	Gerais	24
3.2	Específicos	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	Campo de força e Parametrização	25
4.2	Montagem das caixas	27
4.2.1	Relaxação das caixas	29
4.2.2	Estabilidade das simulações e melhora no sampleamento	31
4.3	Tratamento de dados	31
4.3.1	Autocorrelação das Ligações de Hidrogênio	31
4.3.2	Função de Distribuição Radial	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1	Da obtenção das estruturas aglomeradas	35
5.1.1	Simulação 100 UPEO800 em água	35
5.1.2	Simulação 50 UPEO800 em água	40
5.1.3	Simulação com 50 UPEO800 ⁴⁺	42
5.2	Das simulações com os fármacos	44
5.2.1	Simulações com 50 UPEO800 e variando a concentração dos fármacos	44
5.2.2	Simulações com 100 UPEO800 e 10 moléculas de fármaco	49

6 CONCLUSÕES	58
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1 INTRODUÇÃO

A poluição dos recursos hídricos está entre os problemas mais graves enfrentados atualmente. Nesse contexto, os fármacos são uma das classes de moléculas que mais contaminam os ambientes aquáticos, e sua presença nesses sistemas tem aumentado. Reduzir a quantidade desses poluentes que entram no meio ambiente tornou-se uma meta essencial para sua preservação.

O diclofenaco (DFC) e o naproxeno (NPX) são fármacos amplamente utilizados pela população no tratamento de dores e inflamações. Suas propriedades farmacocinéticas aumentam a entrada desses compostos no meio ambiente. Ambos são considerados poluentes emergentes devido a eventos e pesquisas que mostraram sua toxicidade à fauna e à flora. Os processos de tratamento de esgoto atuais não são eficazes em removê-los da água e, portanto, sua presença em diversos locais no mundo tem acionado um sinal de alerta à comunidade científica internacional. Infelizmente, as legislações brasileiras atuais não preveem quantidades toleráveis para esses dois fármacos na água.

Dentre os métodos para o tratamento de resíduos, o uso de materiais para adsorção de poluentes na água tem se tornado atraente na literatura científica pela sua simplicidade e eficiência. Assim, a busca por materiais eficazes e com capacidade de remover diversos poluentes da água tem aumentado.

A capacidade de um material adsorver uma molécula está diretamente ligada à estrutura química do adsorvente e da molécula a ser adsorvida. Além disso, entender quais interações predominam no processo de adsorção fornece informações valiosas para a modulação da adsorção no material. A dinâmica molecular fornece uma maneira de simular a interação entre adsorvente e adsorvato, possibilitando extrair informações sobre as interações moleculares entre essas espécies em nível atômico. Portanto, as simulações de dinâmica molecular tem se tornado uma técnica importante no entendimento e no design de materiais para adsorção de poluentes.

Os materiais híbridos de ureasil-poli(óxido de etileno) apresentam diferentes sítios de interação, possibilitando a interação com moléculas distintas. Trata-se de um material que demonstra eficácia em processos de separação em meio aquoso, por meio de estudos experimentais e simulações de dinâmica molecular.

Assim, se propôs o estudo da adsorção de DFC e NPX no material híbrido de ureasil-poli(óxido de etileno), com o objetivo de observar a adsorção, se existe alguma interação que predomina entre o polímero e o fármaco, e como o pH do meio e a concentração dos fármacos afetam a adsorção.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ÁGUA E POLUENTES EMERGENTES

A água é o recurso natural mais importante, essencial para a manutenção da vida, produção agrícola e os processos industriais. Paradoxalmente, os efluentes gerados pela urbanização, industrialização e pelo uso indiscriminado de agrotóxicos na agricultura são os principais poluentes da água.^{4,5} Nesse sentido, é inegável que a qualidade dos recursos hídricos em todo o mundo está em crise.^{4,5}

Nesse contexto, destaca-se a crescente atenção dada aos chamados *poluentes emergentes* (PE). Os PE correspondem a compostos naturais, sintéticos ou subprodutos de processos industriais que não eram tradicionalmente monitorados, regulamentados ou reconhecidos como ameaças ambientais, mas que hoje são identificados como potenciais riscos devido à sua persistência, presença em diferentes ambientes e efeitos adversos à saúde humana ou aos ecossistemas.⁶ Grande parte dos PE não apresenta diretrizes regulatórias ou valores máximos permitidos na água.⁷ Na classe de PE destacam-se os agrotóxicos, fármacos, hormônios, produtos de beleza, surfactantes e agentes industriais, os quais podem ser detectados no solo, na atmosfera e, principalmente, nas águas.⁷⁻⁹ É comum que os PE apresentem baixas concentrações no ambiente, geralmente na faixa de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$, o que dificulta tanto a detecção analítica quanto a avaliação de seus impactos toxicológicos. Assim, muitas moléculas só foram classificadas como PE recentemente, devido aos avanços nas técnicas instrumentais.⁶

2.1.1 Anti-inflamatórios não Esteroides como Poluentes Emergentes

Dentre os fármacos, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os PE mais detectados nos ecossistemas aquáticos.^{10,11} Os AINEs apresentam características analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, sendo utilizados para tratar dores e inflamações em humanos e em terapias veterinárias.¹⁰ Infelizmente, esses compostos não são removidos pelos métodos convencionais utilizados nas estações de tratamento de esgoto.¹² O tratamento ineficaz aliado às suas propriedades farmacocinéticas, bem como o uso indiscriminado ao redor do mundo, faz com que os AINEs sozinhos representem 15% dos fármacos quantificados nos ecossistemas aquáticos,^{10,13} sendo os fármacos mais detectados no meio ambiente. Dentre os AINEs, o DFC e o NPX, cujas fórmulas estruturais encontram-se representadas na Figura 1, destacam-se por estarem entre os compostos mais detectados.^{10,14} Ambos estão presentes na lista de 16 substâncias detectadas em água potável, lençóis freáticos e águas superficiais de todos os 5 grupos regionais da ONU.^{10,14}

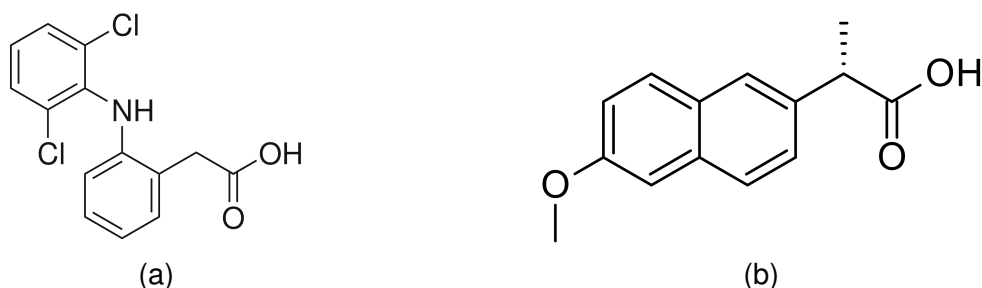


Figura 1: Fórmulas estruturais dos fármacos (a) diclofenaco e (b) naproxeno.

Fonte: Elaborado pelo autor

Ao redor do mundo, essas duas moléculas tem sido detectadas nos ambientes aquáticos em concentrações que variam de ng L^{-1} até $\mu\text{g L}^{-1}$.^{6,15,16} Esse é um cenário alarmante, onde se faz necessária a busca por maneiras de amenizar e/ou reverter essa situação.

2.1.2 Diclofenaco

O DFC é utilizado desde a década de 1970 para tratamento humano e veterinário, com venda autorizada sem prescrição médica.^{17,18} No entanto, apenas no início dos anos 2000 preocupações surgiram quanto à sua presença no meio ambiente.¹⁶ Um evento que chamou muita atenção foi a quase extinção de várias espécies de abutres na Ásia.^{19,20} Essas aves se alimentaram das carcaças de gado tratado com DFC, ocasionando falha renal e eventualmente morte.²⁰ Desde esse evento, a presença desse PE passou a ser monitorada em diferentes ambientes.

Apesar do curto tempo de meia-vida em água doce (aproximadamente 8 dias),²¹ a entrada contínua desse composto nos ambientes aquáticos provocou a concentração detectável de DFC nos ambientes marinhos, sobre os quais faltam informações sobre tempo de meia-vida e toxicidade.¹⁶ A entrada de DFC no meio ambiente ocorre principalmente por meio dos efluentes domésticos e hospitalares. Cerca de 75% do DFC utilizado atualmente acaba chegando ao solo e à água,^{15,22} onde sua presença tende a ser persistente devido à sua hidrofiliabilidade e estabilidade.^{23,24} Por conta de seu uso contínuo e resistência a degradação pelos métodos convencionais de tratamento de água, o DFC foi determinado como o fármaco mais detectado no meio ambiente.^{14,16,25} Estudos mostraram que esse composto apresenta bioacumulação em frutas e vegetais além de ser um potencial risco toxicológico principalmente para fauna e flora aquática.^{26,27}

2.1.3 Naproxeno

O NPX começou a ser comercializado na década de 1970, tendo sua venda autorizada sem prescrição médica a partir da década de 1990.^{6,28} O NPX também tem sua

entrada no meio ambiente por meio de efluentes domésticos e hospitalares, sendo que 95% do NPX e seus metabólitos podem ser detectados na urina após ingestão oral do fármaco.^{6,29} Estudos evidenciam que o NPX é capaz de afetar negativamente o comportamento, desenvolvimento e a expressão de genes antioxidantes em peixes.^{6,30,31} No entanto, dados sobre a ecotoxicidade crônica do NPX ainda são escassos, assim como dados sobre sua capacidade de atuar como desregulador endócrino em exposições prolongadas com concentrações compatíveis às detectadas nas águas.^{6,32}

2.2 MATERIAIS HÍBRIDOS COMO POSSÍVEIS AGENTES REMEDIADORES AMBIENTAIS

A melhor maneira de regenerar o meio ambiente é diminuir a geração de poluentes.³³ Outra abordagem é a de diminuir a entrada de poluentes no meio ambiente utilizando medidas de tratamento de resíduos.³³ Diferentes materiais vêm sendo estudados para remover diversos poluentes, geralmente focando em processos de adsorção, catálise.³³

Dentre os materiais que se destacam como possíveis remediadores, podemos citar as estruturas metal-orgânicas (*Metal-Organic Framework*), Óxidos/Hidróxidos, materiais carbonáceos, nanomateriais baseados em metais, materiais baseados em argilas e aerogéis/criogéis, xerogéis.^{29,33-48}

Uma das propostas principais para eliminação de NPX no tratamento de água foi a aplicação de foto-transformações^{6,49,50} e processos de oxidação avançadas.^{6,51-54} No entanto, foi verificado posteriormente que os produtos gerados nessas reações apresentavam toxicidade maior que a do próprio NPX.^{49,55-57} Tendo em vista esse problema em utilizar processos de degradação, uma abordagem avaliada recentemente é a de remover PE por processos de adsorção utilizando os chamados materiais híbridos.⁵⁸

Os materiais híbridos são definidos pela IUPAC⁵⁹ como materiais compostos por uma mistura íntima de componentes inorgânicos, componentes orgânicos ou ambos tipos de componentes. Sendo assim, materiais híbridos apresentam alta capacidade de interação por causa de suas características orgânicas e inorgânicas. Materiais híbridos à base de bio-polímeros e enzimas foram avaliados para remoção de DFC e NPX mostrando resultados promissores na adsorção desses compostos em meio aquoso.⁵⁸

2.2.1 Matriz polimérica de UPEO800

Dentre os materiais híbridos, os compostos de ureasil-poli(óxido de etileno) (UPEO), Figura 2, vêm se destacando pela sua gama de aplicações, e em especial pela sua capacidade de efetuar processos avançados de separação, como troca de íons, fil-

tragem por membrana e adsorção.^{1,60,61} Trata-se de uma matriz polimérica híbrida caracterizada como um xerogel.⁶⁰

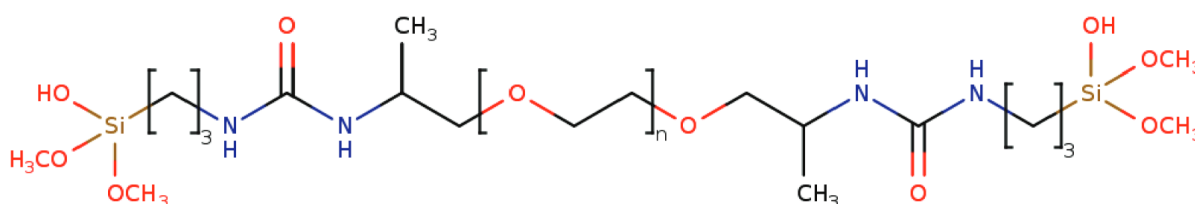


Figura 2: Fórmula estrutural geral do UPEO, onde n é o número de unidades de repetição de polióxido de etileno.

Fonte: Adaptado de Misturini et al.¹

No processo de síntese do UPEO, uma solução contendo a cadeia polimérica de polióxido de etileno com as pontas funcionalizada, (O,O'-bis(2-aminopropil)-poli(óxido de etileno)), reage com 3-(isocianatopropil)-trietoxissilano numa razão molar 1 : 2, formando os grupo ureia ligando a porção orgânica com a porção inorgânica. Em seguida o pH do meio é reduzido, proporcionando a hidrólise da porção trietoxissilano, iniciando o processo de condensação dos grupos silanol, formando um gel. O Xerogel é obtido após secagem desse gel em vácuo a 70°C por 24 horas.⁶⁰ Com a saída do solvente, o xerogel adquire uma alta área superficial devido aos poros formados, tornando-o um material ótimo para processos de adsorção.⁴⁸

Estudos experimentais e teóricos demonstram sua capacidade de separar seletivamente corantes,⁶⁰ íons,⁶⁰ bisfenol A⁶¹ e glifosato¹ em meio aquoso. O potencial de separação deste material é consequência de sua estrutura química, a qual apresenta diferentes sítios de interação. Nas extremidades, as porções inorgânicas do polímero, formadas por grupos silanol, permitem a coordenação com as hidroxilas e a formação de agregados quando os siloxanos sofrem condensação. Os grupos ureia fazem a conexão entre a porção inorgânica e a cadeia polimérica orgânica, além de permitirem a formação de ligações de hidrogênio e a coordenação de espécies catiônicas e aniônicas. Em pH menor que 6 os grupos ureia apresentam a protonação dos átomos de nitrogênio, promovendo fortes interações eletrostáticas com espécies aniônicas.¹ Por fim, a cadeia polimérica formada por polióxido de etileno permite a interação do material com compostos pouco polares.

No estudo teórico em que se avaliou a capacidade de remover glifosato da água utilizando UPEO800 (UPEO com 18 unidades de repetição de polióxido de etileno), Misturini *et al.*¹ foram capazes de parametrizar os termos ligados e não-ligados para a porção silanol do UPEO, permitindo a utilização do campo de força GAFF⁶² na execução das simulações de dinâmica molecular (DM) atomística, possibilitando, portanto, a investigação das capacidades de adsorção desse material em nível molecular.

A capacidade de adsorção da matriz polimérica formada por UPEO800 é inegável,

como evidenciado por estudos teóricos e experimentais.^{1,60,61} Tendo em vista o atual cenário de contaminação das águas por poluentes emergentes, principalmente por AINEs, a investigação da capacidade de adsorção da matriz polimérica formada por UPEO800 frente à esses fármacos se faz extremamente necessária.

2.3 DINÂMICA MOLECULAR

A DM clássica é um método computacional onde moléculas interagem por meio de uma função de energia potencial, da qual as forças de interação são extraídas e o movimento das partículas é computado. Isso permite que a evolução temporal de um sistema seja acompanhada, fornecendo informações sobre o movimento a nível atômico. Essa capacidade de extrair informações à nível atomístico tem aumentado a popularidade das simulações de DM em estudos de adsorção de poluentes.

As simulações de DM tem se tornado uma ferramenta valiosa para estudar as complexidades funcionais de adsorventes e moléculas poluentes, contribuindo para a compreensão dos processos de adsorção.^{63,64} Várias investigações foram feitas empregando a técnica de simulação de DM para explorar a eficácia de diferentes materiais adsorventes, como argilas,³⁸ óxidos de alumínio⁶⁵ e até membranas baseadas em oligossacarídeos.⁶⁶ As informações fornecidas por essas simulações tem sido usadas para descoberta e design de melhores materiais adsorventes.^{63,67}

Para entender como e quais informações podem ser extraídas dessas simulações, será feita uma breve síntese das bases teóricas que fundamentam a DM e da função de distribuição radial.

2.3.1 Mecânica clássica

Para estudar o movimento de um sistema de várias partículas, é comum utilizar o formalismo lagrangiano como base teórica.^{68,69} Nesse formalismo é definida a função lagrangiana \mathcal{L} , sendo esta a diferença entre a energia cinética \mathcal{K} e a energia potencial \mathcal{U} , isto é

$$\mathcal{L} \equiv \mathcal{K} - \mathcal{U} \quad (1)$$

A energia cinética de uma partícula é definida por

$$\mathcal{K}(\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}) = \frac{m}{2} \cdot (\dot{x}^2 + \dot{y}^2 + \dot{z}^2) \quad (2)$$

onde m é sua massa e a notação do ponto em cima das coordenadas indica a derivada temporal da posição, dessa forma \dot{x} é a velocidade da partícula na direção x do sistema cartesiano, $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$. É comum, para simplificar as equações, definir o vetor posição de uma partícula como $r_i = (x_i, y_i, z_i)$, onde se tem então que o módulo

da velocidade dessa partícula será dada por $|\dot{r}_i| = \sqrt{\dot{x}_i^2 + \dot{y}_i^2 + \dot{z}_i^2}$. A energia cinética total de N partículas será dada, portanto, pela equação

$$\mathcal{K}(r_1, \dots, r_N) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i |\dot{r}_i|^2 \quad (3)$$

A energia potencial do sistema é comumente definida como dependente apenas da configuração das partículas, isto é, dependente apenas das posições.^{68,69} Dessa forma, podemos escrever a lagrangiana de um sistema de N partículas como sendo

$$\mathcal{L}(r_1, \dots, r_N, \dot{r}_1, \dots, \dot{r}_N) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i \dot{r}_i^2 - \mathcal{U}(r_1, \dots, r_N) \quad (4)$$

A equação do movimento de Newton para a i -ésima partícula pode ser escrita em termos da função energia potencial, tendo a forma

$$F_i = m_i \ddot{r}_i = -\frac{\partial \mathcal{U}}{\partial r_i}$$

agora, é possível escrever essa equação Newtoniana a partir da lagrangiana. Primeiro, veja que

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{r}_i} = \frac{\partial \mathcal{K}}{\partial \dot{r}_i} = m_i \dot{r}_i \quad (5)$$

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial r_i} = -\frac{\partial \mathcal{U}}{\partial r_i} \quad (6)$$

diferenciando a equação (5) pelo tempo e igualando à equação (6) tem-se

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{r}_i} \right) = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial r_i} \quad (7)$$

Essa é a famosa *Equação de Euler-Lagrange*. Há duas grandes vantagens em escrever as equações do movimento na forma dessa equação. A primeira vantagem vem de um teorema fantástico que garante que a equação de Euler-Lagrange é invariante por transformações de coordenadas.^{68,69} Isso significa que é possível pegar as coordenadas cartesianas do sistema, (r_1, \dots, r_N) , e utilizar algum outro conjunto de coordenadas, (q_1, \dots, q_N) , que melhor descreva as características e simetrias do sistema, por isso elas são chamadas de *coordenadas genéricas*. Feita essa mudança de coordenadas, obtem-se, pelo teorema da invariância do sistema de coordenadas, que a equação de Euler-Lagrange fica

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} \right) = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_i} \quad (8)$$

A segunda vantagem desfruta da primeira. É muito mais simples escrever uma expressão para a energia potencial de um dado sistema empregando um conjunto de coordenadas adequado do que reconhecer todas as várias forças atuando no sistema. Fica mais simples calcular as forças por meio das derivadas da energia potencial através das coordenadas adequadas. Será falado mais sobre as coordenadas que melhor descrevem o sistema na parte de parametrização.

Assim, na abordagem lagrangiana, as equações do movimento de N partículas são escritas como um sistema de $3N$ equações diferenciais ordinárias de segunda ordem. Dessa forma, é necessário especificar um conjunto de $3N$ posições iniciais e $3N$ velocidades iniciais. As $3N$ equações diferenciais e as $6N$ condições iniciais formam um problema de valor inicial que descreve completamente a trajetória do sistema.^{68,69}

Apesar da beleza que esse formalismo apresenta, é comum nas simulações de DM aplicar uma variação da abordagem Lagrangiana. A conexão entre o formalismo lagrangiano e essa variante é a chamada transformada de Legendre. Não será falado sobre os detalhes dessa transformada porque deixaria essa síntese muito extensa e desnecessariamente complexa. Mas é preciso enfatizar que essa transformada mantém as duas principais vantagens do formalismo lagrangiano, preservando a invariância das coordenadas escolhidas e a facilidade do cálculo das forças por meio de uma função de energia potencial adequada. Para obter o novo formalismo, é necessário primeiro definir o momento conjugado p_i por

$$p_i = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} = m_i \dot{q}_i \quad (9)$$

diz-se que p_i é o momento *conjugado* à q_i , pois é o momento associado a essa coordenada. Essa equação é rearranjada e escrita como $\dot{q}_i = p_i/m_i$. Reescrevendo as velocidades na função Lagrangiana em termos dos momentos conjugados, é possível aplicar a transformada de Legendre e obter uma nova função que por hora será chamada de $\tilde{\mathcal{L}}$. Essa nova função, para um sistema de N partículas, é expressa por

$$\tilde{\mathcal{L}}(q_1, \dots, q_N, p_1, \dots, p_N) = \mathcal{L}(q_1, \dots, q_N, \dot{q}_1(p_1), \dots, \dot{q}_N(p_N)) - \sum_{i=1}^N p_i \cdot \dot{q}_i(p_i) \quad (10)$$

substituindo a expressão da função lagrangiana

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i \left(\frac{p_i}{m_i} \right)^2 - \mathcal{U}(q_1, \dots, q_N) - \sum_{i=1}^N p_i \cdot \frac{p_i}{m_i} \\ &= - \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} - \mathcal{U}(q_1, \dots, q_N) \end{aligned} \quad (11)$$

portanto, a função $-\tilde{\mathcal{L}}(q_1, \dots, q_N, p_1, \dots, p_N)$ é uma expressão para a soma da energia

cinética e da energia potencial do sistema. Essa função $-\tilde{\mathcal{L}}$ é central no estudo de DM e é chamada de Hamiltoniano,⁶⁸⁻⁷⁰ sendo ela denotada por

$$\mathcal{H}(q_1, \dots, q_N, p_1, \dots, p_N) = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + \mathcal{U}(q_1, \dots, q_N) \quad (12)$$

Assim como no formalismo lagrangiano, as equações do movimento são escritas usando o Hamiltoniano do sistema. Diferenciando o Hamiltoniano em termos das coordenadas têm-se

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_i} = \frac{\partial \mathcal{U}}{\partial q_i} = -\dot{p}_i \quad (13)$$

que é justamente a equação da força Newtoniana. Por outro lado, se diferenciando o Hamiltoniano em termos do momento conjugado resulta em

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} = \frac{\partial}{\partial p_i} \left(\sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} \right) = \frac{p_i}{m_i} = \dot{q}_i \quad (14)$$

que é a expressão para velocidade. As equações (13) e (14) são as equações do movimento de Hamilton. Assim, tomando as equações de Lagrange, que constituem um sistema de $3N$ equações diferenciais ordinárias de segunda ordem, elas são transformadas em um sistema de $6N$ equações diferenciais ordinárias de primeira ordem. Além disso, as equações de Lagrange são escritas em termos das coordenadas q_i e das velocidades conjugadas \dot{q}_i , enquanto que no formalismo Hamiltoniano são usadas as coordenadas q_i e os momentos conjugados, p_i . Apesar dessas diferenças entre os dois formalismos, se utilizando o mesmo conjunto de valores iniciais, isto é, mesmas posições e mesmas velocidades iniciais, as trajetórias geradas pelas equações de Lagrange e de Hamilton são idênticas.⁶⁹

É claro que não é possível de resolver analiticamente as equações de movimento de Hamilton, isto é, encontrar uma expressão que contenha toda a informação da trajetória do sistema, mas é relativamente simples computar a solução numérica.^{69,70} Para extrair informações do sistema utilizando as trajetórias obtidas das equações do movimento de Hamilton, é preciso antes falar um pouco do conceito de *Ensembles* e *Espaço de Fase*.

2.3.2 Ensembles

Um *ensemble* é uma coleção imaginária de vários microssistemas, todos semelhantes entre si.^{68,71} A semelhança normalmente se dá por 3 variáveis termodinâmicas que podem ser utilizadas para descrever o macrossistema que os microssistemas representam. Dessa forma, cada microssistema pertencente ao *ensemble* apresenta o mesmo valor dessas 3 variáveis termodinâmicas. Gibbs formalizou esse conceito

e postulou que poderíamos obter informações sobre quantidades termodinâmicas do macrossistema a partir de uma média dessa quantidade tomada de todos os microsistemas dentro do *ensemble*, a chamada *média de ensemble*.⁶⁸ Dessa forma, dada uma propriedade termodinâmica qualquer A que é de nosso interesse, calcula-se seu equivalente microscópico, a , para cada um dos microsistemas do *ensemble* e tomamos a média desses valores obtidos. Gibbs postulou que o macrossistema em equilíbrio termodinâmico tem igual probabilidade de estar em qualquer uma das microconfigurações do *ensemble*, e portanto o peso estatístico de cada a de cada microsistema deve ser igual.⁶⁸ A média do *ensemble* será denotada por $\langle a \rangle$, então do postulado de Gibbs tem-se que $A \equiv \langle a \rangle$. É possível que alguns microsistemas do *ensemble* possuam valores de a maiores ou menores que $\langle a \rangle$, e é dito que isso são flutuações.

O exemplo mais elementar de 3 variáveis que podem ser utilizadas para descrever o *ensemble* é o do número de partículas N , volume V e energia E . Historicamente, esse *ensemble* foi chamado de *Ensemble Microcanônico*,⁶⁸⁻⁷¹ mas será evitado usar esse nome e nomes similares para outros *ensembles*, referindo-se ao mesmo por "*ensemble NVE*". No limite termodinâmico, isto é, quando o número de partículas (ou moléculas) N no sistema e o valor de energia E do sistema forem muito grandes, mas com uma razão E/N finita, as flutuações nos valores de $\langle a \rangle$ ficam extremamente pequenas, e isso vale para todos os *ensembles*.⁶⁸ Dessa forma, apesar de existir uma coleção de *ensembles* diferentes, todos os *ensembles* são equivalentes no limite termodinâmico.

Tabela 1: Principais ensembles estatísticos e suas variáveis termodinâmicas de controle.

Nome histórico	Sigla	Variáveis constantes
Microcanônico	NVE	Número de partículas (N), Volume (V), Energia (E)
Canônico	NVT	Número de partículas (N), Volume (V), Temperatura (T)
Grand canônico	$N\mu T$	Potencial químico (μ), Volume (V), Temperatura (T)
Isotrópico isobárico	NPT	Número de partículas (N), Pressão (P), Temperatura (T)

É claro que na prática nós não podemos fazer o número de moléculas numa simulação de DM ser arbitrariamente grande, mas com algumas milhares de partículas as flutuações já começam a diminuir.⁷⁰ Também é impossível computar todos os valores de a de todos os microsistemas do *ensemble*, mas quanto mais microsistemas nós utilizarmos para computar $\langle a \rangle$, melhor será nossa estimativa.

2.3.3 Amostragem (*Sampling*) do espaço de fase

O espaço de fase é um objeto matemático. Especificamente, é um conjunto que contém todas as configurações possíveis de um sistema de várias partículas. Para um

sistema de uma única partícula, seu espaço de fase é o conjunto $\{q_1, q_2, q_3, p_1, p_2, p_3\}$ (onde q_i é uma coordenada de posição e p_i é o momento conjugado a ele). É possível representar esse conjunto como um espaço euclidiano \mathbb{R}^6 . Dessa maneira, o espaço de fase de um sistema de N partículas pode ser representado como um espaço euclidiano de $6N$ dimensões.⁶⁹ Cada ponto desse espaço euclidiano representa uma microconfiguração dessas N partículas, e dentro desse espaço estão todas as configurações possíveis de um cristal com as N partículas, bem como também todas as configurações possíveis de um gás ideal com as N partículas.^{68,69} Mas dentro da ideia de *ensemble*, formalizada por Gibbs, é preciso analisar apenas aos pontos do espaço de fase que sejam consistentes com as 3 variáveis termodinâmicas do *ensemble*. Assim, fixados 3 valores para o *ensemble* NVE , deseja-se obter microconfigurações em que se tenha

$$\mathcal{H}(p^{6N}, q^{6N}) - E = 0 \quad (15)$$

ou seja, apenas as microconfigurações nas quais a energia total do sistema seja a mesma definida pelo *ensemble* (a notação (p^{6N}, q^{6N}) representa $(p_1, \dots, p_{6N}, q_1, \dots, q_{6N})$). Dentro do espaço de fase há uma infinidade de pontos que satisfazem essa restrição. Esses pontos formam uma nuvem dentro do espaço de fase, a qual chamamos de *hiperssuperfície*.

Nosso objetivo com a DM é utilizar as equações do movimento da mecânica clássica para gerar uma trajetória dentro dessa hiperssuperfície. Em seguida, são tomados pontos dessa trajetória para computar médias de propriedades de interesse, como a função de distribuição radial, para estimar a média de *ensemble* dessas propriedades, e assim tirar informações em termos atômicos do macrossistema de interesse.

O ato de tomar esses pontos da trajetória é que se denomina amostrar ou *sampling*. Também é comum em texto técnicos da área o uso do termo *samplear*, que é empregado com o mesmo significado. Portanto, a partir desse ponto será usado tanto amostrar quanto *samplear*, bem como os substantivos amostragem e *sampleamento*, como termos equivalentes.

Em simulações por DM, primeiro monta-se um sistema modelo que consiste em N moléculas do sistema de interesse. Então, resolvem-se as equações de movimento até que as propriedades do sistema não variem drasticamente, isto é, até que o sistema atinja um estado de equilíbrio. Depois que o sistema atinge o equilíbrio é que as medições são feitas.

Uma das questões mais complicadas na hora de processar os resultados da DM é garantir a qualidade do *sampleamento* da trajetória. Um *sampleamento* não é bom quando ele não é representativo do *ensemble*. Isso ocorre se: (i) são utilizadas configurações antes que o equilíbrio do sistema seja, de fato, atingido; (ii) configurações com espaço de tempo muito curto entre si; ou (iii) se o sistema fica preso numa con-

figuração em um mínimo de energia muito grande. Quando toma-se configurações com pouco espaçamento de tempo, elas apresentam muita correlação entre si e isso faz com que as propriedades delas sejam muito parecidas. Agora, olhando para a questão do mínimo de energia potencial, isso faz com que o sistema não explore suficientemente o *ensemble*. Nesses dois casos, na hora de efetuar a média do ensemble será dado maior peso estatístico a uma única configuração, violando o postulado dos pesos estatísticos iguais de Gibbs.

2.3.4 Integração numérica das trajetórias

As trajetórias da DM são calculadas por meio de pequenas evoluções temporais dt . É feito assim porque é inviável tentar encontrar uma solução analítica para um sistema de equações diferenciais com muitos átomos. Cada passo de evolução no tempo é uma iteração que o computador faz. Em cada iteração as forças atuando nos átomos do sistema são calculadas a partir das derivadas da função de energia potencial \mathcal{U} . As forças F_i atuantes em cada átomo são calculadas utilizando-se a equação 16, na qual a função de energia potencial \mathcal{U} será descrita na metodologia.

$$F_i(r) = -\frac{\partial \mathcal{U}}{\partial r} \quad (16)$$

Assim, um algoritmo de integração pode utilizar a velocidade $v_i(r)$ e a posição atual $r_i(t)$, para calcular a posição e a velocidade no próximo instante $t + dt$, onde dt é chamado de passo de integração. A Figura 3 ilustra esquematicamente esse algoritmo. Esse procedimento é repetido quantas vezes for desejado, gerando o movimento das partículas do sistema. Para dar uma perspectiva, cada dt está na ordem de 0.002 ps, ou seja, cada iteração evolui temporalmente o sistema em 0.002 ps. Assim, uma trajetória de DM de 1 ns foi gerada por 500.000 repetições do ciclo da figura 3.

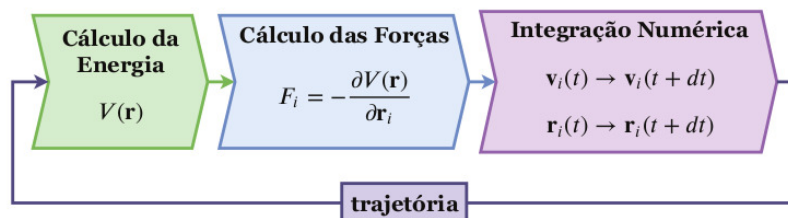


Figura 3: Representação esquemática do procedimento de geração das simulações com DM.

Fonte: Adaptado de Misturini et al.²

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

Compreender, por meio de simulações de dinâmica molecular atomística, os mecanismos e como os fatores físico químicos influenciam a adsorção do **diclofenaco** e do **naproxeno** na matriz polimérica de Ureasil-poli(óxido de etileno) com 18 unidades monoméricas de Polióxido de etileno, **UPEO800**, em solução aquosa.

3.2 Específicos

- Verificar a ocorrência de adsorção dos fármacos na matriz polimérica durante as simulações;
- Determinar as conformações, modos e tipos de interações entre os fármacos e a matriz polimérica;
- Determinar o efeito da concentração dos fármacos na formação das interações;
- Avaliar o efeito do pH na adsorção dos fármacos

4 METODOLOGIA

4.1 Campo de força e Parametrização

O campo de força de uma simulação de DM consiste em um conjunto de equações que descreve as energias potenciais de ligações e interações entre átomos e moléculas. Esse conjunto de equações compõe a função $\mathcal{U}(q_1, \dots, q_N)$ na equação (12). São essas equações que serão utilizadas para calcular as forças atuando no sistema. Foi utilizado o campo de força GAFF⁶² (*Generalized Amber Force Field*), disponível no pacote AMBER24.⁷² No GAFF a energia potencial total é decomposta da seguinte maneira:

$$\mathcal{U}_{tot}^{GAFF} = \mathcal{U}_{vdW} + \mathcal{U}_{elstat} + \mathcal{U}_{ligação} + \mathcal{U}_{ângulo} + \mathcal{U}_{torção} \quad (17)$$

O termo \mathcal{U}_{vdW} corresponde ao potencial empírico de Lennard-Jones (LJ). O potencial \mathcal{U}_{LJ} é dado pela equação (18), onde r_{ij} é a distância entre os átomos interagentes i e j , ε_{ij} é a profundidade do poço de potencial e σ_{ij} é a distância onde o potencial é nulo e A_{ij} e B_{ij} são parâmetros específicos de cada átomo. O perfil desse potencial pode ser visto na figura 4. Nessa descrição, as moléculas estão submetidas à um potencial atrativo elevado à sexta potência (tracejado azul) e um potencial repulsivo elevado à décima segunda potência (tracejado vermelho). Desse modo, moléculas inicialmente separadas são atraídas até que a contribuição de repulsão mantenha-as numa distância próxima do poço de energia da figura 4.

$$\mathcal{U}_{LJ}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (18)$$

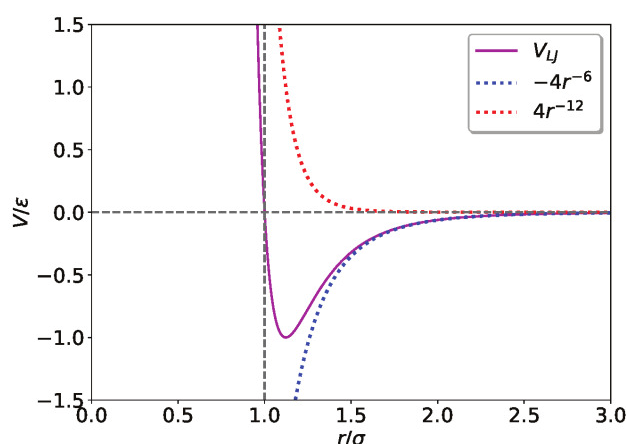


Figura 4: Gráfico do potencial Lennard-Jones, em magenta, e de suas componentes atrativas e repulsivas, em azul e vermelho, respectivamente

Fonte: Adaptado de Misturini et al.²

O termo de energia eletrostática se dá pela lei de Coulomb, $\mathcal{U}_{Coulomb}$, equação (19), onde q é a carga pontual definida para cada átomo e ϵ_0 é a permissividade do vácuo.

$$\mathcal{U}_{Coulomb} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (19)$$

Esses dois termos, \mathcal{U}_{vdW} e $\mathcal{U}_{Coulomb}$, são chamados de termos não ligados, pois descrevem interações interatômicas e intermoleculares. Os demais termos, os chamados termos ligados, são responsáveis por manter a estrutura molecular dos componentes do sistema ao longo da simulação. A figura 5 esquematiza os parâmetros ligados descritos pelo GAFF. Para os termos ligados o GAFF utiliza um tratamento clássico, onde as moléculas são descritas como simples sistemas de massa-mola. Dessa forma os estiramentos de ligações e dobramento de ângulos de ligação são descritos como potenciais harmônicos, equações (20a) e (20b) respectivamente. Essas oscilações são descritas pela lei de Hooke e, portanto, os parâmetros k_r e k_θ são as constantes de mola e r_{eq} e θ_{eq} são os valores de equilíbrio.

$$\mathcal{U}_{Ligação} = \frac{1}{2}k_r(r_{ij} - r_{eq})^2 \quad (20a)$$

$$\mathcal{U}_{ângulo} = \frac{1}{2}k_\theta(\theta_{ijk} - \theta_{eq})^2 \quad (20b)$$

$$\mathcal{U}_{Torção} = \sum_n \frac{V_n}{2} \cdot [1 + \cos(n\phi_{ijkl} - \gamma)] \quad (20c)$$

O termo $\mathcal{U}_{torção}$ é expresso por uma série de Fourier truncada que descreve a rotação do ângulo ϕ_{ijkl} , equação (20c), onde V_n é a barreira torcional, n é a periodicidade da barreira rotacional e γ é o ângulo de fase.

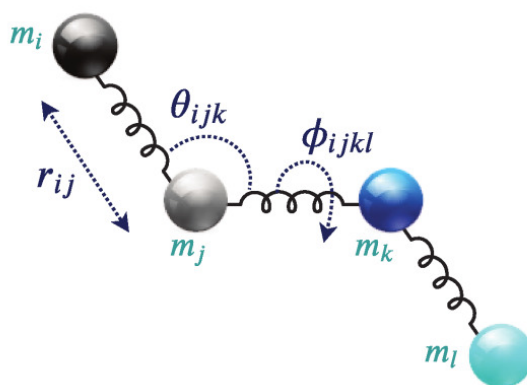


Figura 5: Representação de uma molécula considerando-a um sistema massa-mola, onde m refere-se às massas das partículas i, j, k e l , r_{ij} à distância, θ_{ijk} e ϕ_{ijkl} aos ângulos de ligação e torcional entre os átomos do índice

Fonte: Adaptado de Misturini et al.²

Em todas as simulações o parâmetro de distância mínima de interação entre 2

átomos foi de 9 Å, isto é, átomos separados por uma distância maior ou igual à 9 Å não interagem. As interações são somadas par a par, e a forma final do campo de força se dá pela seguinte equação:

$$U_{tot}^{GAFF} = \sum_{\text{ligação}} k_r (r - r_{eq})^2 \quad (21a)$$

$$+ \sum_{\text{ângulo}} k_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \quad (21b)$$

$$+ \sum_{\text{torção}} \frac{V_n}{d} \times [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \quad (21c)$$

$$+ \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right] \quad (21d)$$

Todos os parâmetros considerados pelo campo de força podem ser obtidos por resultados experimentais e/ou cálculos com Mecânica Quântica. O GAFF já possui valores tabelados para os parâmetros ligados envolvendo átomos mais comuns em moléculas orgânicas, como C, N, O, H, S, P, F, Cl, Br e I. Para os átomos de Si presentes no polímero serão utilizados os parâmetros obtidos por Misturini *et al.*¹ As cargas moleculares parciais do polímero e dos fármacos foram calculadas utilizando o método do Potencial Eletrostático Restringido (RESP).⁷³ As cargas RESP do UPEO foram calculadas previamente por Misturini *et al.*¹ Para calcular as cargas dos fármacos, as geometrias foram otimizadas utilizando o nível de teoria B3LYP^{74–77}/6-31G*^{78–82} disponíveis no software ORCA 5.0.4,^{83,84} enquanto os pontos de potencial eletrostático (ESP) foram calculados com o modelo HF^{85,86}/6-31G* utilizando o software Gaussian16.⁸⁷ Para derivar as cargas RESP foi utilizado o método implementado pelo software Antechamber, que está disponível no pacote AmberTools.⁸⁸

4.2 Montagem das caixas

As caixas de simulação foram montadas utilizando o software Packmol⁸⁹ e o pacote AmberTools23.⁸⁸ Essas caixas têm como objetivo avaliar como ocorre a adsorção conforme a concentração dos fármacos aumenta na matriz polimérica e avaliar como a adsorção ocorre em uma solução com pH menor que 7, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Composições das caixas de simulação, onde X representa DFC ou NPX

	Polímero	Substrato
1	50 UPEO	10 [X] ¹⁻
2	50 UPEO	25 [X] ¹⁻
3	50 UPEO	50 [X] ¹⁻
4	50 UPEO	75 [X] ¹⁻
5	50 UPEO	100 [X] ¹⁻
6	100 UPEO	10 [X] ¹⁻
7	50 [UPEO] ⁴⁺	10 [X] ¹⁻
8	50 [UPEO] ⁴⁺	25 [X] ¹⁻
9	50 [UPEO] ⁴⁺	50 [X] ¹⁻

Cada caixa foi montada de forma a conter aproximadamente 200.000 átomos ao todo. A configuração inicial de cada caixa pode ser exemplificada pelas Figuras 6, 7 e 8. Nas figuras 6 e 7 os polímeros em sua forma aberta foram coloridos de ciano, onde cada molécula está completamente solvatada por água e as arestas da caixa estão em azul escuro. Essas configurações iniciais foram utilizadas para obter as estruturas do aglomerado de polímeros. Nessa primeira configuração, a DM rodou até que a aglomeração dos polímeros fosse observada. A Figura 8 é um exemplo de caixa montada onde foi tomada uma configuração do aglomerado de polímeros e posicionamos as moléculas de fármaco ao redor.

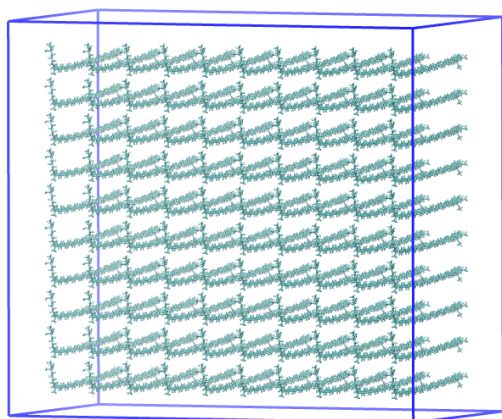


Figura 6: Exemplo de caixa de simulação 100 moléculas de UPEO800, e 60.203 moléculas de água. Águas omitidas para melhor visualização.

Fonte: Elaborado pelo autor

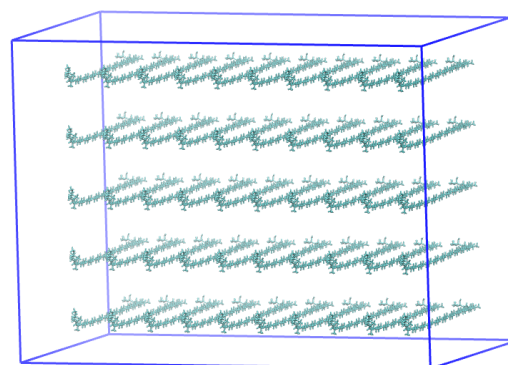


Figura 7: Exemplo de caixa de simulação 50 moléculas de UPEO800, e 63.492 moléculas de água. Águas omitidas para melhor visualização.

Fonte: Elaborado pelo autor

Em todas as simulações foram utilizadas as Condições Periódicas de Contorno(CPC). A CPC adiciona cópias virtuais da caixa de simulação em posições adjacentes do sistema original. Essa é uma maneira prática de eliminar a interação das moléculas com

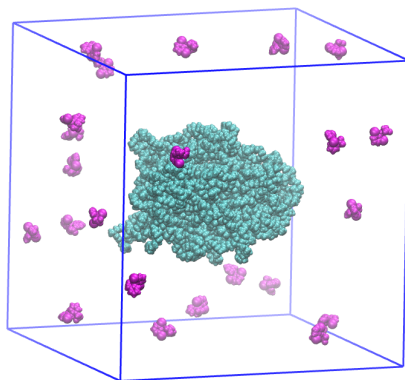


Figura 8: Exemplo de caixa com estrutura aglomerada de 50 moléculas UPEO800 em ciano com 25 moléculas de fármaco em magenta ao redor. Águas omitidas para melhor visualização

Fonte: Elaborado pelo autor

uma superfície sólida. Se uma molécula atravessar a face de um dos lados da caixa de simulação, ela aparecerá entrando pela face oposta à face que foi atravessada. Assim, a restrição de N fixo é mantida para o ensemble e o sistema se comporta como no bulk de um líquido. A figura 9 mostra uma caixa com as cópias da CPC.

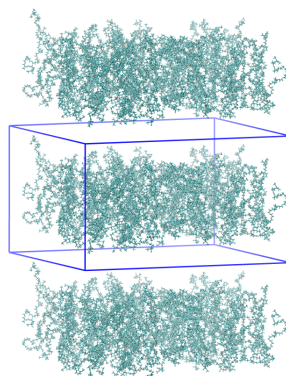


Figura 9: Exemplo de CPC, com cópias do sistema na direção do eixo x . Caixa original delimitada em azul escuro. Águas e cópias nos eixos y e z omitidas para clareza

Fonte: Elaborado pelo autor

4.2.1 Relaxação das caixas

Para cada caixa montada, uma etapa de relaxação do sistema foi realizada. A relaxação é necessária para que maus contatos entre átomos sejam removidos e permita que a estrutura caminhe pelo espaço de fase para uma configuração mais representativa do ensemble. É na etapa de relaxação que são obtidas as grandezas termodinâmicas que definem o ensemble.

A relaxação do sistema começa com uma minimização da energia potencial. As forças atuando no sistema são calculadas a partir das derivadas parciais da função

de energia potencial, \mathcal{U}_{tot}^{GAFF} , e as posições são atualizadas por um pequeno deslocamento na direção que a minimiza. O processo de calcular as forças e atualizar as posições é repetido até que a energia atinja um valor mínimo. Foram aplicadas 50.000 iterações desse processo, das quais os primeiros 5.000 foram utilizando o algoritmo da descida mais íngreme (do inglês, *Steepest Descent Algorithm*)⁷² e os restantes foram realizados utilizando o algoritmo do gradiente conjugado (do inglês, *Conjugate Gradient*),⁷² ambos disponíveis no pacote AMBER24. Tendo uma configuração com forças minimizadas, é possível adicionar energia cinética ao sistema.

É na etapa de termalização que a energia cinética é adicionada aos átomos do sistema. No primeiro passo, a energia cinética é distribuída aleatoriamente entre os átomos, obedecendo a uma distribuição gaussiana. Se somente energia cinética fosse adicionada ao sistema, o sistema estaria em um ensemble *NVE*. No entanto, é mais vantajoso trocar a energia constante por temperatura constante, pois ajuda o sistema a explorar melhor o espaço de fase. Um banho térmico pode ser simulado ao redor do sistema por meio do termostato de Langevin.⁹⁰ Esse termostato é uma pequena modificação nas equações do movimento de Newton em coordenadas cartesianas, apresentadas nas equações 22a e 22b

$$F_{tot} = F_{GAFF} + F_{visc} + F_{aleatoria} \quad (22a)$$

$$m\ddot{x} = -\frac{\partial \mathcal{U}}{\partial x} - \gamma\dot{x} + R(t) \quad (22b)$$

É possível perceber que, além das derivadas parciais da energia interna, um termo de força de viscosidade, o termo $-\gamma\dot{x}$, e um ruído estocástico $R(t)$ são adicionados. Essa modificação é suficiente para que as configurações sampleadas sejam do ensemble *NVT*.

Depois de obtida a temperatura T desejada, o ensemble sampleado é o *NVT*. Para obter uma pressão constante o sistema é acoplado ao barostato de Monte Carlo,⁹¹ para passar ao ensemble *NPT*. Nesse ensemble, é necessário amostrar diferentes valores de V . Para isso, o barostato de Monte Carlo propõe variações no volume da caixa em intervalos definidos pelo usuário. A proposta de mudança $V \rightarrow V'$ é então avaliada por um critério de aceitação. Se aceita, o volume da caixa é alterado para V' e as posições atômicas de todos os átomos são escaladas de forma correspondente, e a DM continua. Se a mudança é rejeitada, a DM continua com o mesmo volume V sem alteração nas posições atômicas.

O protocolo de relaxação utilizado inicia com a minimização de energia potencial, e então segue para uma termalização utilizando o termostato de Langevin. As caixas são aquecidas de 1 K até 298.15 K para todos os sistemas em um intervalo de 100 ps. Na relaxação da caixa com 100 moléculas de UPEO800 a termalização foi iniciada em 100 K, mas em outras caixas usar essa temperatura inicial fazia com que as simu-

lações dessem errado por alguns átomos receberem muita energia cinética de uma vez. Optou-se por começar por 1 K para que no primeiro passo a energia cinética inicial fosse menor e desse tempo suficiente para o sistema dissipar essa energia. Em seguida, todas as caixas foram acopladas ao barostato isotrópico de Monte Carlo com pressão igual a 1 bar por pelo menos 500 ps, esperando que a densidade do sistema se equilibrasse. O passo de integração utilizado foi de $dt = 0.001$ ps nos primeiros passos da termalização. Em seguida, durante a equilibrção e produção o passo de integração foi de $dt = 0.002$ ps.

4.2.2 Estabilidade das simulações e melhora no amostramento

Conforme o projeto avançava, optou-se por seguir as recomendações da literatura de melhores práticas em simulações de DM.⁹² Ao invés de usar uma única simulação longa para calcular as propriedades de interesse, é muito mais vantajoso usar várias simulações curtas. Isso favorece uma exploração maior no espaço de fase e, portanto, promove um amostramento mais rico em estruturas distintas. Além disso, optou-se por usar estruturas diferentes do aglomerado de UPEO da nossa simulação de 100 UPEO. Ao todo, essa simulação rodou por 440 ns no ensemble *NPT* e 3 configurações separadas por 50 ns dos últimos 100 ns dessa trajetória foram selecionadas. Em seguida, 10 moléculas de DFC ou NPX foram adicionadas ao sistema, similar ao da figura 8. Essas 3 caixas rodaram por 440 ns para equilibrção do sistema. Em seguida, para cada sistema, foram utilizadas 3 conjuntos de velocidades iniciais diferentes.

O software AMBER permite que velocidades iniciais aleatórias sejam atribuídas aos átomos. Como as trajetórias das DM são geradas pela solução numérica das equações diferenciais do movimento, atribuir diferentes velocidades iniciais estabelece diferentes problemas de valor inicial. Assim, dado tempo suficiente para que essas DM evoluam, obtem-se o sistema explorando outra porção do espaço de fase. Utilizando 3 velocidades iniciais distintas em cada sistema equilibrado, obtem-se, ao todo, 9 DM distintas. Cada uma rodou por pelo menos 70 ns no ensemble *NPT*, cortando os primeiros 15.5 ns para evitar redundância nas estruturas. As configurações dessas trajetórias foram salvas a cada 50 ps.

4.3 Tratamento de dados

4.3.1 Autocorrelação das Ligações de Hidrogênio

Para a frequência de salvamento das configurações, foi utilizada a função de Autocorrelação das ligações de hidrogênio^{3,93} para garantir consistência com o postulado das probabilidades iguais de Gibbs. Essa função pode ser interpretada como uma

medida de memória do sistema, quantificando a correlação entre as configurações consecutivas de uma trajetória em relação a uma configuração inicial arbitrária.

Optou-se pela correlação entre as ligações de hidrogênio pois é de interesse investigar as propriedades estruturais das interações entre fármaco e polímero. As ligações de hidrogênio foram definidas por um critério geométrico simples, como mostra a Figura 10.

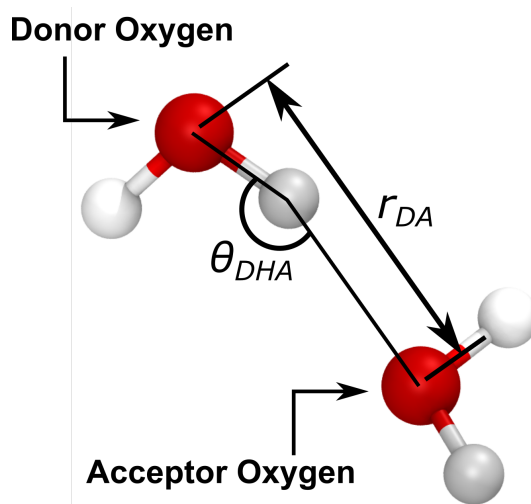


Figura 10: Critérios geométricos para formação de ligações de hidrogênio. r_{DA} é a distância entre os átomos de oxigênio e θ_{DHA} é o ângulo O–H...O.

Fonte: Adaptado de Gowers et al.³

Considera-se que há ligação de hidrogênio quando o ângulo doador-aceitador é superior a 150° e a distância entre eles é menor que 3 \AA . Como as ligações de hidrogênio fornecem informação estrutural relevante, utilizamos elas como critério para avaliar a correlação entre frames e, assim, estabelecer uma frequência adequada de salvamento dos frames, evitando redundâncias associadas a configurações altamente correlacionados.

A função de autocorrelação das ligações de hidrogênio ($C(t)$) é definida pela equação 23

$$C(t) = \left\langle \frac{h_{ij}(t_0)h_{ij}(t_0 + t)}{h_{ij}(t_0)^2} \right\rangle \quad (23)$$

onde, o termo $h_{ij}(t)$ assume o valor 1 quando há ligação de hidrogênio entre os átomos i e j , e 0 caso contrário. O cálculo é feito escolhendo diferentes tempos de referência t_0 ao longo da trajetória e avaliando se os pares ligados em t_0 permanecem ligados no instante $t_0 + t$.

Foi utilizada a definição contínua do pacote MDanalysis,³ ou seja, o software considera que a ligação acabou no primeiro frame em que ela se encontra quebrada entre t_0 e $t + t_0$. Valores de $C(t)$ próximos de 1 indicam alta correlação entre as ligações em t_0 e $t_0 + t$. Valores próximos de 0 indicam baixa correlação.

O último frame após a equilibração do sistema com os fármacos foi utilizado para produzir uma DM de 10 ns no ensemble NPT , salvando as configurações a cada 1 ps. As configurações foram salvas bem próximas uma das outras para captar com mais resolução a dinâmica de quebra e formação das ligações de hidrogênio. Isso permite que a $C(t)$ tenha maior confiança.

4.3.2 Função de Distribuição Radial

A função de distribuição radial (FDR) fornece a estrutura molecular local do sistema. Enquanto a densidade de bulk dá uma média da distribuição das partículas no espaço do sistema, a FDR dá uma ordem de organização entre pares atômicos em função da distância. Ela apresenta uma fundamentação teórica robusta, baseada em funções de distribuição tomadas a partir das integrais configuracionais,⁶⁸ mas essa abordagem será evitada. Na verdade, é mais simples entender conceitualmente o que ela fornece se analisada a fórmula utilizada para calculá-la a partir das trajetórias de DM. Dados dois tipos atômicos distintos, a e b , então a função de distribuição radial entre a e b , $g_{ab}(r)$ é dada pela equação 24

$$g_{ab}(r) = \frac{1}{N_a \cdot N_b} \sum_{i=1}^{N_a} \sum_{j=1}^{N_b} \langle \delta(|r_i - r_j| - r) \rangle \quad (24)$$

O termo $\delta(|r_i - r_j| - r)$ no somatório é uma *função delta de Dirac*. Ela é uma maneira matemática de selecionar valores específicos de alguma grandeza. Nesse caso, são selecionados apenas os átomos a_i e b_j que possuem distância entre eles igual a r . É dado o valor de 1 para os pares com distância igual a r e dado o valor de zero para todos os pares com distância diferente de r . Essa distância é verificada entre todos os pares possíveis, somando 1 ou 0. A notação de $\langle \cdot \rangle$ indica que esse processo é realizado para todos os frames da trajetória da DM.

Por fim, a função é normalizada pelo número total de átomos do tipo a multiplicado pelo número total de átomos do tipo b . Esse cálculo é feito para diferentes valores de r , que gera uma função com uma forma similar à figura 11.

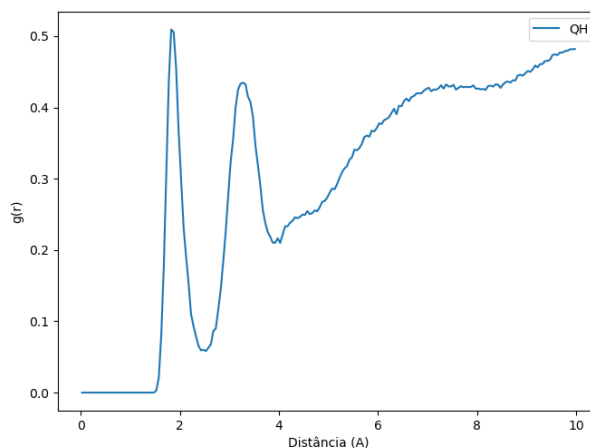


Figura 11: Exemplo de função de distribuição radial

Fonte: Elaborado pelo autor

Os picos deste gráfico mostram que existe uma maior quantidade de átomos a ao redor dos átomos b em 2 \AA e 3.5 \AA (a FDR é simétrica no sentido de que $g_{ab} = g_{ba}$, portanto, temos a mesma função quando olhamos a quantidade de átomos do tipo b ao redor dos átomos do tipo a). São esses picos definidos que fornecem a organização do sistema. A DM permite calcular a FDR entre diferentes pares atômicos e estimar quais pares são mais importantes por meio dos valores absolutos dos picos.

No tratamento das trajetórias o foco está voltado para as FDR entre o oxigênio do carboxilato dos fármacos e o oxigênio do silanol ou o nitrogênio da ureia do UPEO, pois são sítios de interação forte por ligação de hidrogênio.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Da obtenção das estruturas aglomeradas

5.1.1 Simulação 100 UPEO800 em água

Inicialmente, a caixa foi montada como mostra a Figura 6. Foram posicionadas 100 monômeros de UPEO800 em sua forma aberta num conjunto de "grade". Cada monômero do polímero estava distante o suficiente para não sentir a atração dos polímeros adjacentes. Em seguida, 60.303 moléculas de água foram adicionadas ao redor dos polímeros com o software *Leap* disponível no pacote AmberTools.⁸⁸ Ao fim, foi obtido uma caixa com dimensões de aproximadamente (90 Å, 149 Å, 165 Å). Uma etapa de minimização da energia potencial foi feita para iniciar o processo de relaxação da caixa. A Figura 12 mostra o perfil da energia potencial total do sistema durante a minimização

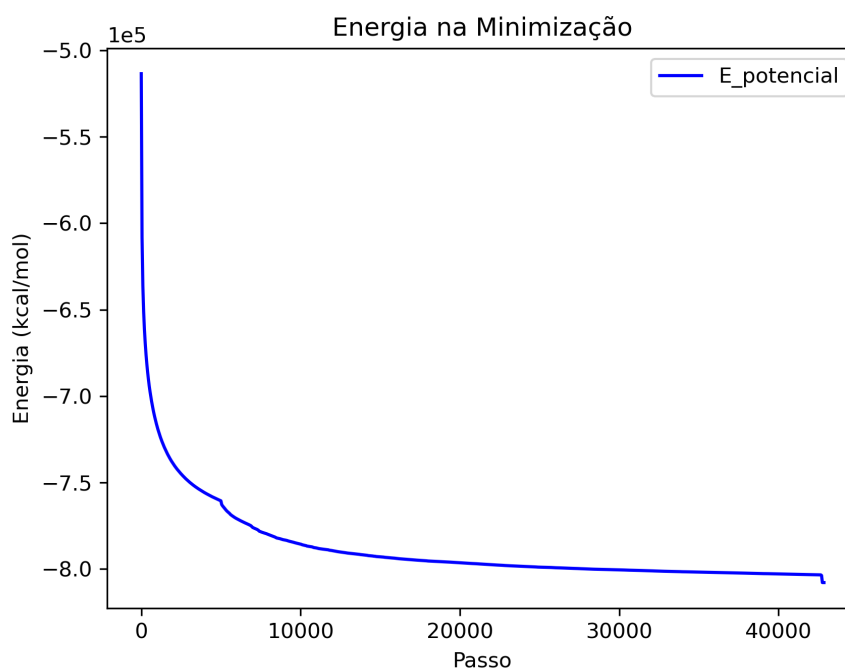


Figura 12: Gráfico da minimização da energia potencial para caixa com 100 moléculas de UPEO800

Fonte: Elaborado pelo autor

Após o passo 42850 o programa considerou que a energia havia atingido um mínimo e terminou o processo. Observa-se um decaimento rápido da energia potencial nos primeiros passos do processo. A porção do gráfico que parece um pico puco pronunciado por volta de 5000 passos é referente à troca do algoritmo de *descida mais íngreme* para o algoritmo do *gradiente conjugado*, por isso existe essa descontinui-

dade no gráfico.

Na etapa de termalização, o sistema foi acoplado ao termostato de Langevin a uma temperatura de 100 K. Durante os primeiros 80 ps foi aplicada uma rampa de aquecimento para o sistema atingir 298.15 K. Esses primeiros 80 ps equivalem a 40000 passos de 0.002 ps. Assim, a cada passo a temperatura subiu aproximadamente 0.005 K. A Figura 13 mostra como as energias variaram durante essa rampa de aquecimento. Os 140 ps finais da termalização tiveram o objetivo de deixar o sistema evoluir um pouco e se ajustar à temperatura de 298.15 K. Com as energias estabilizadas, é garantido que as configurações amostradas são referentes ao ensemble *NVT*.

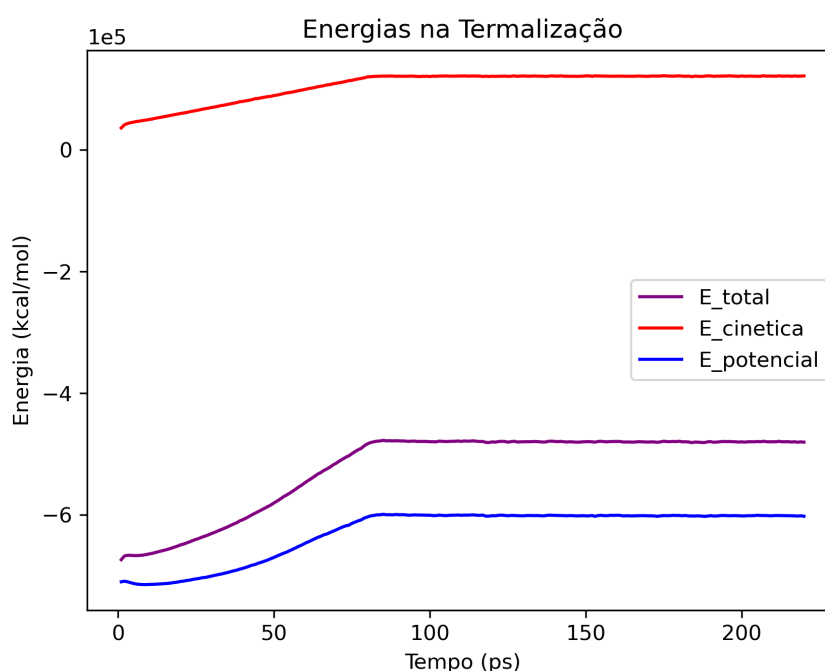


Figura 13: Gráfico das energias cinética, potencial e total do sistema durante a termalização para caixa com 100 moléculas de UPEO800

Fonte: Elaborado pelo autor

O sistema foi então acoplado ao barostato isotrópico de Monte Carlo com pressão de 1 bar por 500 ps. Foi possível observar que mudança nas energias durante a etapa de equilíbrio foi quase imperceptível, enquanto que a mudança na densidade do sistema foi pronunciada. No primeiro passo da equilíbrio, o sistema estava com densidade de aproximadamente 0.75 g mL^{-1} . A densidade do sistema aumentou por aproximadamente 200 ps, até atingir valores próximos de 1 g mL^{-1} , um valor consistente com sistemas em água à 298.15 K. A Figura 14 mostra como as energias e a densidade do sistema variaram durante a etapa de equilíbrio

É possível observar na Figura 15a que, apesar da temperatura e pressão atingirem os valores desejados, o sistema ainda se encontrava com as moléculas de polímero muito dispersas e solubilizadas e, portanto, numa configuração não representativa.

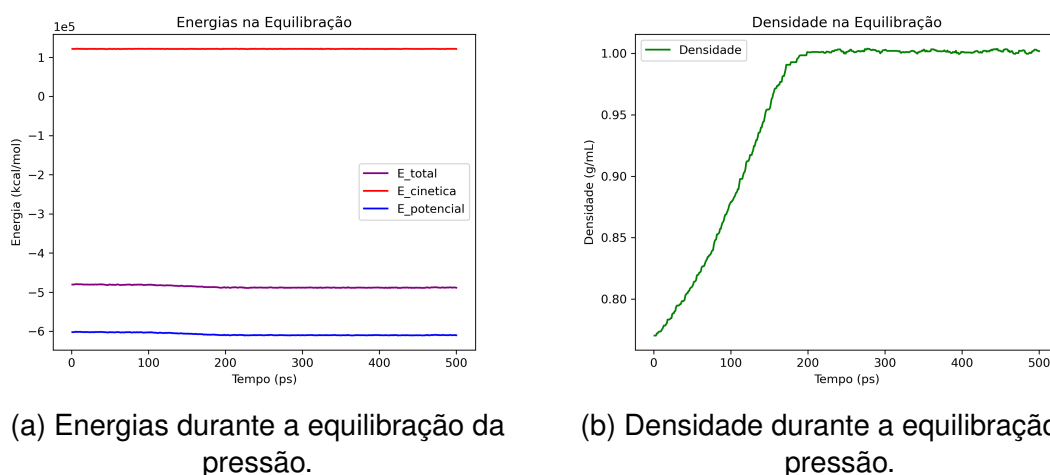


Figura 14: Gráficos da equilibração de pressão da caixa com 100 moléculas de UPEO800: (a) energias e (b) densidade.

Fonte: Elaborado pelo autor

A simulação continuou por mais 330 ns nas condições de *NPT* para dar tempo ao sistema atingir uma configuração mais representativa do ensemble.

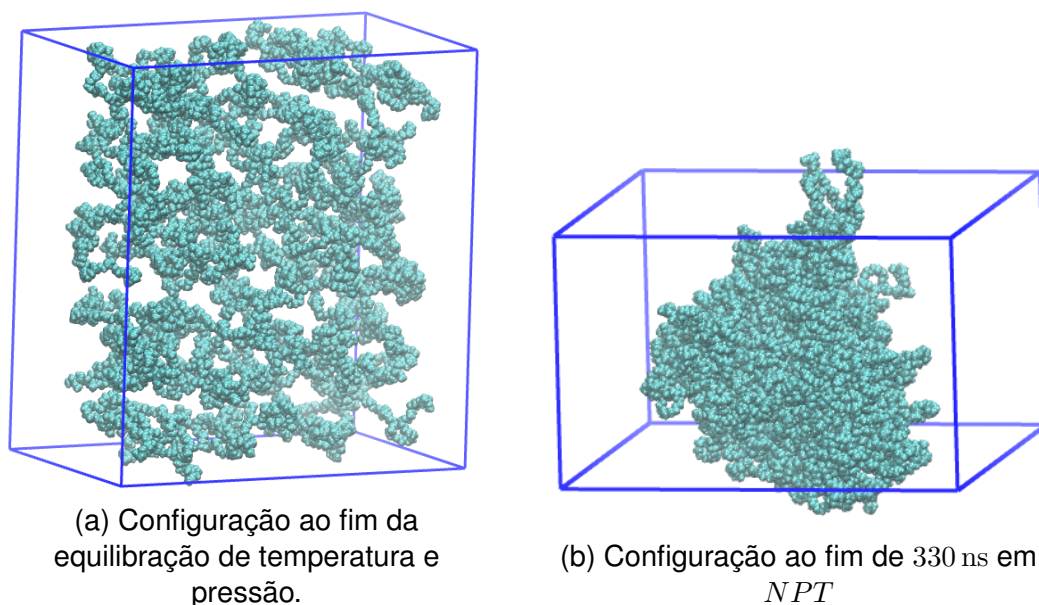


Figura 15: Visualização da caixa com 100 UPEO800 em diferentes etapas: (a) após a equilibração de *NPT* e (b) após aglomeração.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tomada essa trajetória de 330 ns, todas as moléculas de água foram removidas com o software *Cpptraj* para facilitar a manipulação nas análises. A trajetória sem as águas foi utilizada para contar as ligações de hidrogênio entre as moléculas de UPEO800 para avaliar a estabilidade do aglomerado formado, procurando saber se havia um equilíbrio. A Figura 16 mostra que durante os primeiros 50 ns da simulação,

a contagem nas ligações de hidrogênio aumentou rapidamente até atingir um valor médio de 117 ligações de hidrogênio, com algumas flutuações ao redor desse valor.

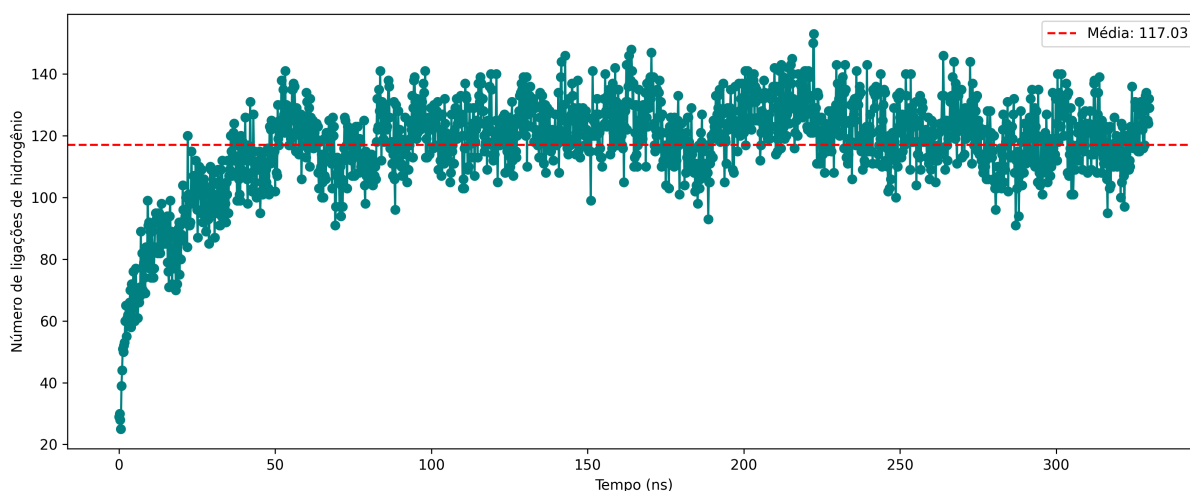


Figura 16: Gráfico das energias cinética, potencial e total do sistema durante a termalização para caixa com 100 moléculas de UPEO800

Fonte: Elaborado pelo autor

Outra coisa que é possível perceber ao fim dos primeiros 330 ns dessa simulação foi que um dos lados da caixa estava muito pequeno, permitindo que uma parte do polímero conseguisse interagir levemente com a outra porção do polímero por meio da CPC. Na Figura 15b há uma porção dos polímeros atravessando as faces verticais da caixa. O tamanho da caixa foi ajustado para evitar esses tipos de artefato nas simulações. Com a ajuda do *Cpptraj*, foi possível tomar todos os polímeros e todas as moléculas de água que estavam a uma distância de até 10 Å, que seriam as águas interagindo com o polímero, e colocá-las no centro de uma caixa com dimensões (127 Å, 127 Å, 127 Å). Com o software *Packmol* foram adicionadas águas ao redor dessa estrutura para completar o volume da caixa. Ao fim do processo, obteve-se a caixa mostrada na Figura 17, com 66.688 moléculas de água, 6.385 moléculas de água a mais que a caixa original.

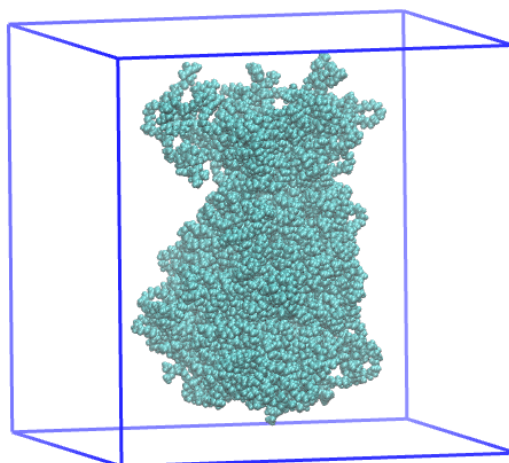


Figura 17: Caixa remodelada para evitar artefatos com a CPC

Fonte: Elaborado pelo autor

O mesmo protocolo para relaxação foi aplicado nessa nova caixa, para que então a simulação rodasse por mais 110 ns no ensemble *NPT*. A contagem das ligações de hidrogênio dessa segunda simulação foi avaliada para garantir a estabilidade da nova caixa.

Na Figura 18 tem-se a contagem das ligações durante a simulação. O número médio de ligações de hidrogênio nesses 110 ns foi de aproximadamente 122, bastante próximo do valor anterior com a caixa menor. Com isso, obteve-se 3 configurações para a matriz polimérica. A primeira configuração ao fim do relaxamento da caixa, a segunda após 50 ns do relaxamento e a terceira após 110 ns.

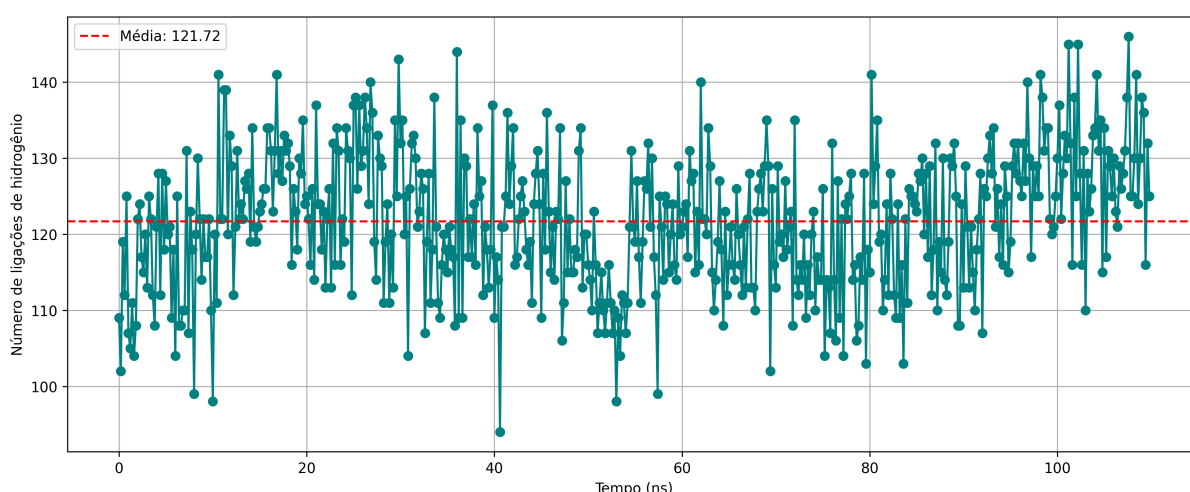


Figura 18: Ligações de hidrogênio durante os 110 ns da caixa remodelada com 100 UPEO800

Fonte: Elaborado pelo autor

As três configurações na Figura 19 correspondem às configurações iniciais que foram usadas para montar as caixas com 10 moléculas de DFC ou NPX.

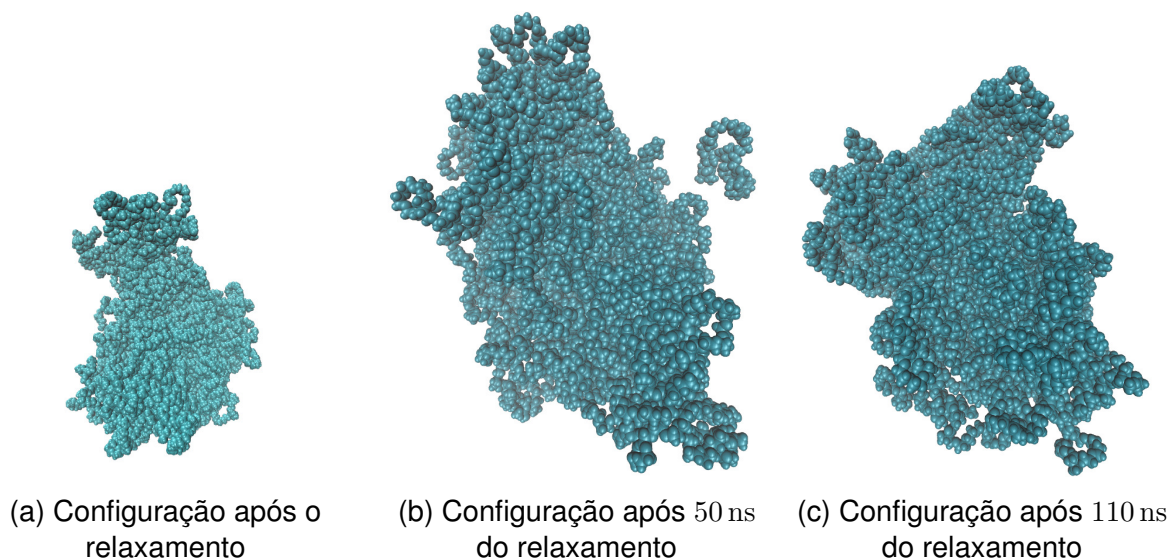
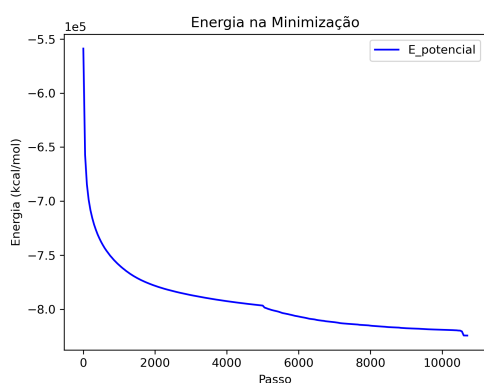


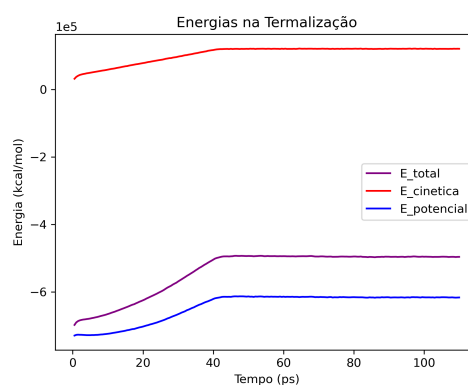
Figura 19: Configurações iniciais das matrizes contendo 100 moléculas de UPEO800
Fonte: Elaborado pelo autor

5.1.2 Simulação 50 UPEO800 em água

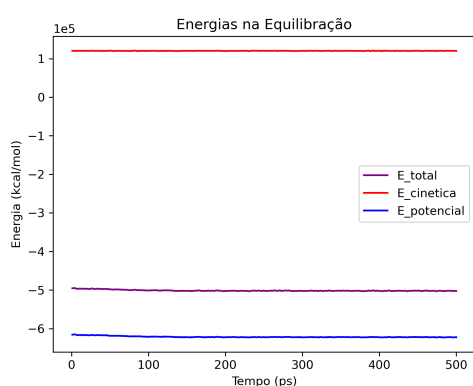
Para obter a configuração aglomerada de 50 moléculas de UPEO800, uma caixa foi montada como na Figura 7. A caixa, com dimensões (98 Å, 172 Å, 124 Å), continha 63.492 moléculas de água dentro. Foi aplicado o mesmo protocolo de relaxação da caixa com 100 UPEO800. Os gráficos referentes às etapas de relaxação desse sistema estão organizados na Figura 20. É possível verificar que a relaxação do sistema foi similar ao sistema com 100 UPEO800, com as energias e densidades convergidas para um valor médio ao fim da equilibração.



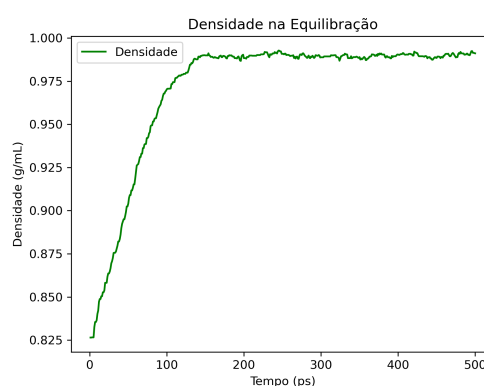
(a) Minimização.



(b) Termalização.



(c) Equilíbrio.



(d) Densidade.

Figura 20: Gráficos de relaxamento da: (a) energia potencial, (b) energia total durante termalização, (c) energia total durante equilíbrio e (d) densidade durante equilíbrio.

Fonte: Elaborado pelo autor

O sistema rodou no ensemble *NPT* por 510 ns, até que fosse observada a aglomeração dos polímeros, Figura 21, e as ligações de hidrogênio flutuando ao redor de uma média. A Figura 22 mostra que o número de ligações de hidrogênio flutuou ao redor da média de 56, indicando um equilíbrio químico. O último frame dessa dinâmica foi salvo para fazer simulações com os fármacos.

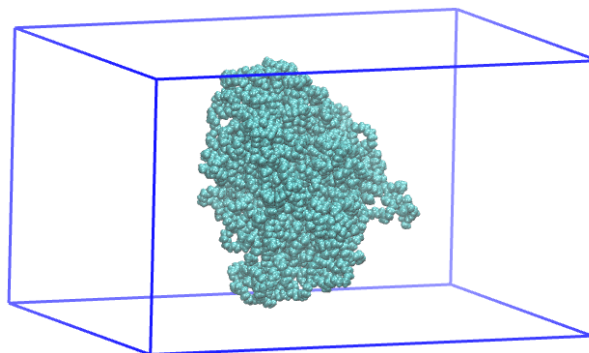


Figura 21: Configuração no último frame após os 510 ns no ensemble *NPT* da caixa com 50 UPEO800

Fonte: Elaborado pelo autor

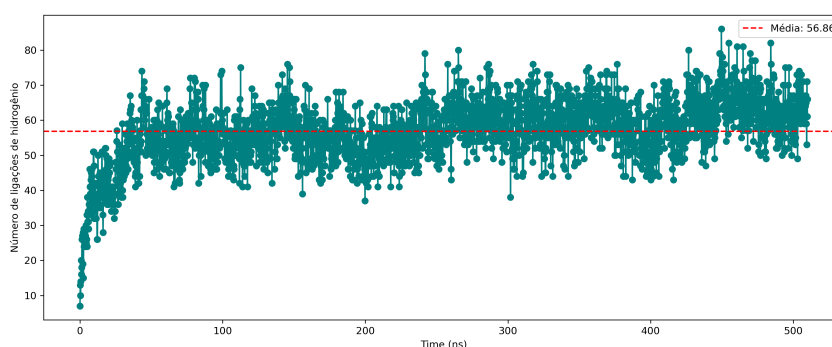


Figura 22: Ligações de hidrogênio durante os 510 ns da caixa com 50 UPEO800

Fonte: Elaborado pelo autor

5.1.3 Simulação com 50 UPEO800⁴⁺

Para esta caixa foram posicionadas 50 moléculas de UPEO800⁴⁺, 200 íons Cl⁻ para obter a neutralidade das cargas na simulação e 63619 moléculas de água. A Figura 24a mostra a configuração inicial dessa caixa. A caixa passou pelo protocolo de relaxamento até obter o sistema no ensemble *NPT* à 298.15 K e 1 bar. Ao todo a simulação durou 330 ns.

As ligações de hidrogênio já estavam começando a flutuar ao redor de um valor médio, como mostra a Figura 23, mas como é possível de observar na Figura 24b, as moléculas do polímero se encontravam muito dispersas, não indicando nenhum sinal de possível aglomeração. A opção de adicionar moléculas de fármaco ao sistema nessa configuração dispersa foi considerada para verificar um possível processo de aglomeração com os fármacos, mas decidiu-se por planejar as simulações com 50 UPEO800 variando a concentração dos fármacos.

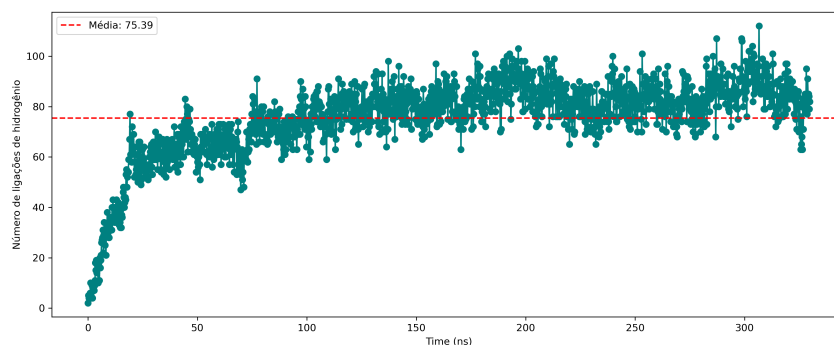


Figura 23: Ligações de hidrogênio durante os 330 ns da caixa com 50 UPEO800⁴⁺

Fonte: Elaborado pelo autor

Para estudar o efeito das porções de ureia protonadas na adsorção de poluentes, seria necessário, antes, estudar as interações entre moléculas de UPEO800 neutras e catiônicas, variando a proporção entre cadeias protonadas e neutras na caixa de simulação. Para isso, é necessário considerar também moléculas de UPEO800 parcialmente protonadas, mas isso demandaria uma adaptação do processo de parametrização feito por Misturini *et al.*,¹ tornando a tarefa mais complexa. Tendo em vista essas complexidades, as simulações com os polímeros catiônicos serão abordadas futuramente.

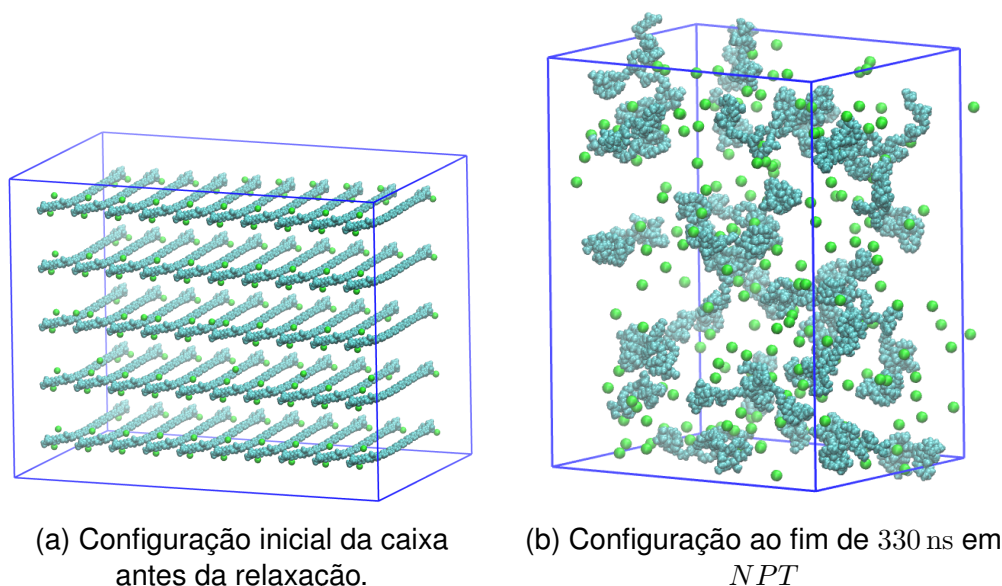


Figura 24: Visualização da caixa com 50 UPEO800⁴⁺ em diferentes etapas: (a) após a equilibração de *NPT* e (b) após aglomeração. Esferas verdes representam os 200 íons Cl⁻

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2 Das simulações com os fármacos

5.2.1 Simulações com 50 UPEO800 e variando a concentração dos fármacos

A Tabela 3 contém a composição e o tempo corrido de todas as caixas montadas para esse conjunto de simulações. Para todas elas foi aplicado o mesmo protocolo de relaxamento. O protocolo começou pela minimização de energia potencial até o software encontrar um mínimo local, seguido de 2 etapas de termalização, ambas utilizando o termostato de Langevin. A primeira etapa de termalização consistiu em 5 ps à 1 K com um passo no integrador de $dt = 0.001$ ps.

Quando tentamos utilizar um passo maior, ou uma temperatura inicial maior, o sistema "explodia", isto é, a energia cinética do sistema aumentava muito rapidamente e o software do AMBER dava um erro de **NaN** (*Not a Number*). Provavelmente isso se deve ao fato de as configurações iniciais terem os aglomerados de polímero, onde as interações são fortes, e o sistema precisa de passos menores e de um tempo maior em contato com o termostato nessa temperatura baixa para estabilizar. A segunda etapa de termalização, agora com o sistema à 1 K, consistiu em uma rampa de aquecimento de 1 K até 298.15 K em um intervalo de 80 ps, seguida de mais 140 ps de simulação no ensemble *NVT*. Por fim, o sistema foi acoplado ao barostato isotrópico de Monte Carlo com pressão alvo de 1 bar, por 500 ps. As caixas foram, então, simuladas no ensemble *NPT* pelo tempo que mostra a Tabela 3.

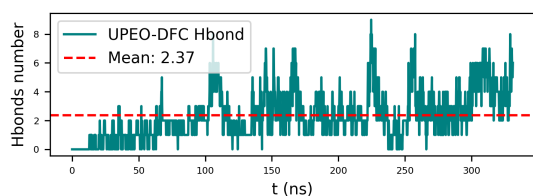
Fármaco	Nº fármaco	Água	Na ⁺	Tempo (ns)
NPX	10	66688	10	330
NPX	25	66688	25	440
NPX	50	66688	50	440
NPX	75	66688	75	480
NPX	100	66688	100	480
DFC	10	66688	10	330
DFC	25	66688	25	440
DFC	50	66688	50	440
DFC	75	66688	75	480
DFC	100	66688	100	480

Tabela 3: Composição das caixas usadas para simular os sistemas com NPX e DFC. Cada linha contém o número de moléculas de fármaco, a quantidade de água, o número de íons Na⁺ adicionados (equivalente ao número de fármacos) e o tempo simulado em ns. Todas as caixas contém 50 moléculas de UPEO800

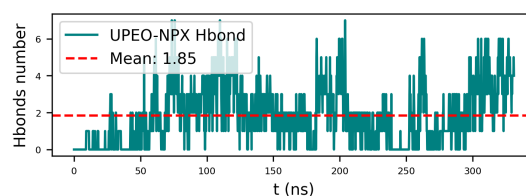
Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura 25 mostra as evoluções no número de ligações de hidrogênio dos sistemas apresentados na Tabela 3. A partir delas, é possível supor que os sistemas com 10 e 25 moléculas de fármaco (Figuras 25a, 25c, 25b e 25d) estão equilibrados,

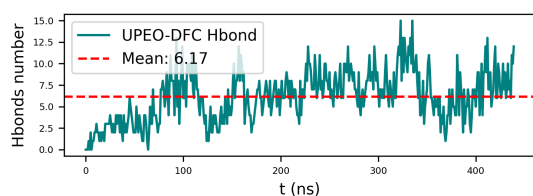
pois têm valores que flutuam ao redor da média pela maior parte da simulação. As outras simulações podem ainda estar em processo de atingir o equilíbrio químico, provavelmente pela maior complexidade do sistema e, portanto, é necessário estender o tamanho dessas simulações iniciais. Além disso, para estimar melhor a FDR desses sistemas, planeja-se rodar triplicatas dessas simulações.



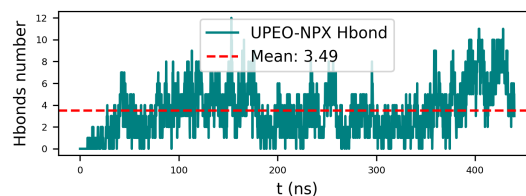
(a) DFC – 50:10



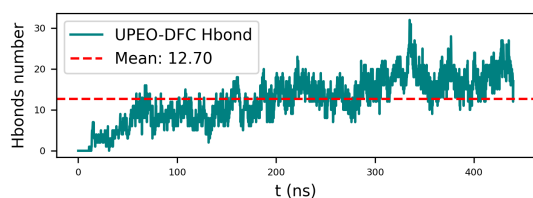
(b) NPX – 50:10



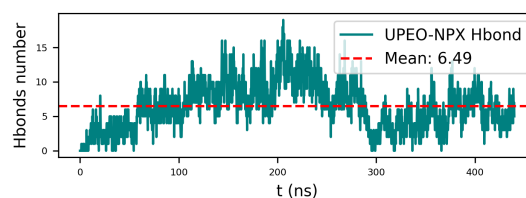
(c) DFC – 50:25



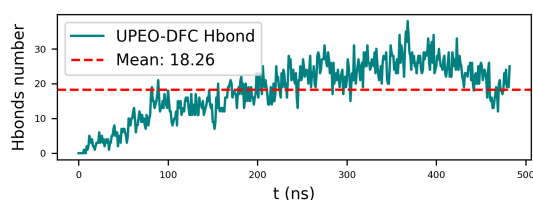
(d) NPX – 50:25



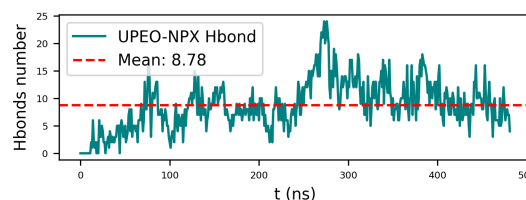
(e) DFC – 50:50



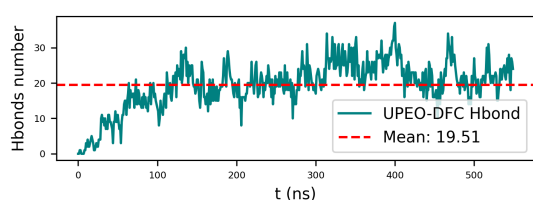
(f) NPX – 50:50



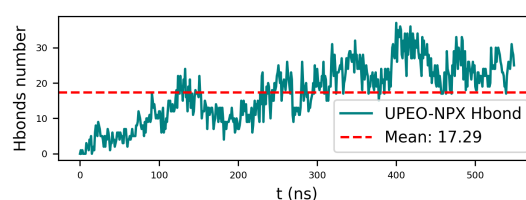
(g) DFC – 50:75



(h) NPX – 50:75



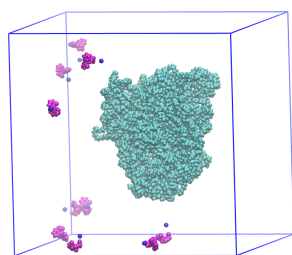
(i) DFC – 50:100



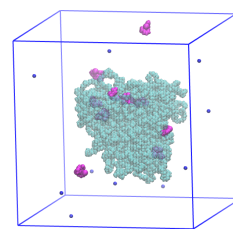
(j) NPX – 50:100

Figura 25: Evolução das ligações de hidrogênio entre UPEO800 e os dois fármacos analisados (DFC e NPX) para todas as proporções estudadas. Cada linha corresponde a uma condição de concentração, com DFC à esquerda e NPX à direita.

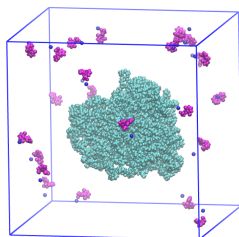
Fonte: Elaborado pelo autor



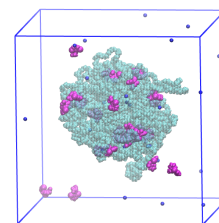
(a) 10 inicial



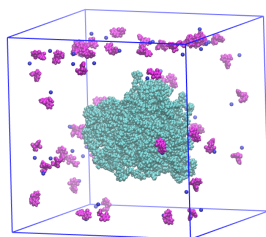
(b) 10 final



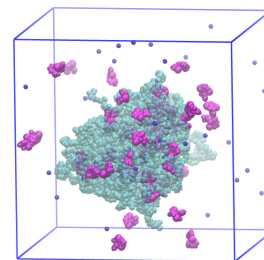
(c) 25 inicial



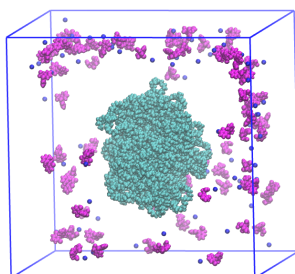
(d) 25 final



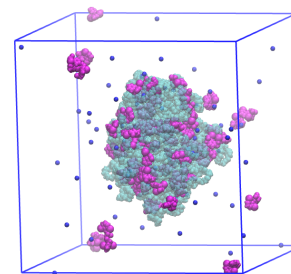
(e) 50 inicial



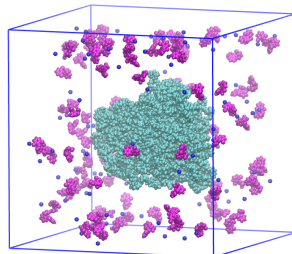
(f) 50 final



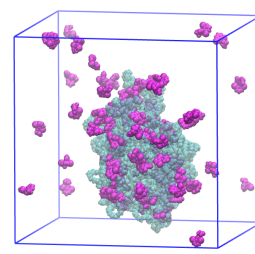
(g) 75 inicial



(h) 75 final



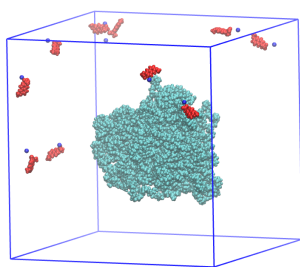
(i) 100 inicial



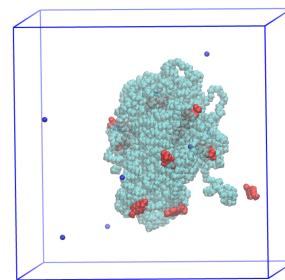
(j) 100 final

Figura 26: Configuração inicial e final para os sistemas com 50 UPEO800 (ciano) e diferentes quantidades de DFC (magenta). Íons de sódio em azul

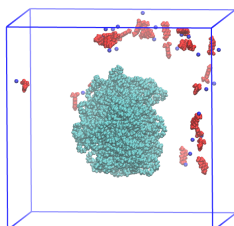
Fonte: Elaborado pelo autor



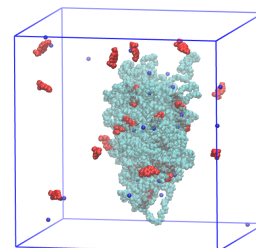
(a) 10 inicial



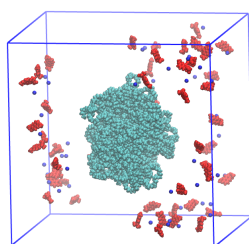
(b) 10 final



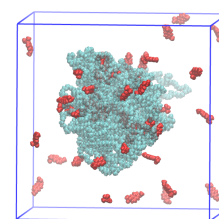
(c) 25 inicial



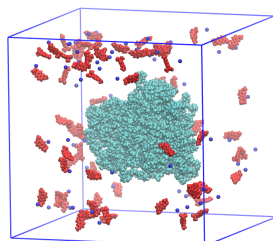
(d) 25 final



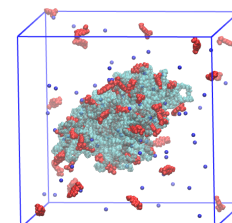
(e) 50 inicial



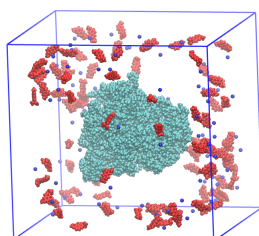
(f) 50 final



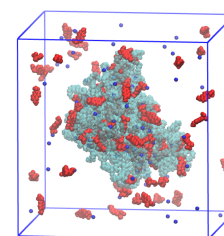
(g) 75 inicial



(h) 75 final



(i) 100 inicial



(j) 100 final

Figura 27: Configuração inicial e final para os sistemas com 50 UPEO800 (ciano) e diferentes quantidades de NPX (vermelho). Íons de sódio em azul

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.2 Simulações com 100 UPEO800 e 10 moléculas de fármaco

A Tabela 4 contém o número de cada componente e o tempo de simulação total de cada uma das 6 caixas montadas com as 3 estruturas de 100 moléculas de UPEO800 aglomeradas (Figura 19).

Sistema	UPEO800	Fármaco	Água	Na ⁺	Tempo (ns)
DFC	100	10	66678	10	440
DFC	100	10	66678	10	440
DFC	100	10	66678	10	440
NPX	100	10	66679	10	440
NPX	100	10	66679	10	440
NPX	100	10	66677	10	440

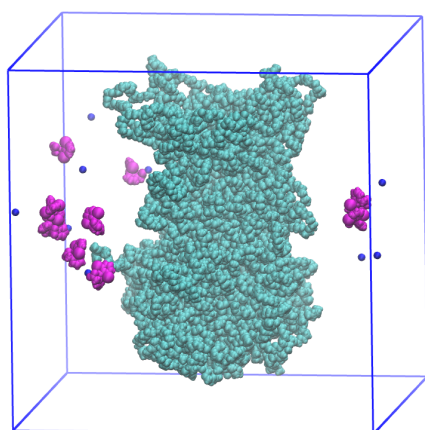
Tabela 4: Composição das 6 caixas usadas para simular os sistemas de 100 moléculas de UPEO800 interagindo com 10 moléculas de DFC ou NPX. Cada linha corresponde a uma caixa equilibrada.

Fonte: Elaborado pelo autor

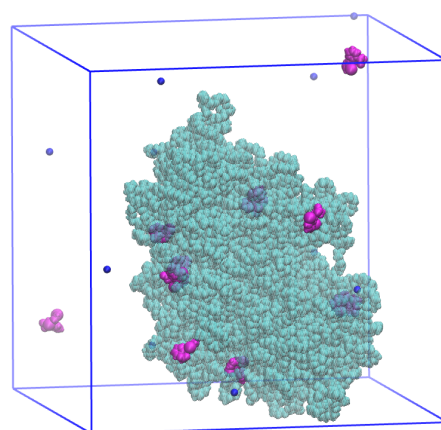
Para cada caixa, o mesmo protocolo das simulações com 50 UPEO800 com os fármacos foi utilizado. Foram feitas minimizações da energia potencial, seguida por uma etapa de termalização com termostato de Langevin à 1 K por 5 ps e uma rampa de aquecimento até 298.15 K em um intervalo de 80 ps, com mais 140 ps de dinâmica no ensemble *NVT*. Em seguida, as caixas foram acopladas ao barostato isotrópico de Monte Carlo à 1 bar por 500 ps para obter trajetórias no ensemble *NPT*.

Com as caixas relaxadas, cada uma foi simulada por 440 ns no ensemble *NPT* até observar a estabilidade no número de ligações de hidrogênio esperado do equilíbrio químico.

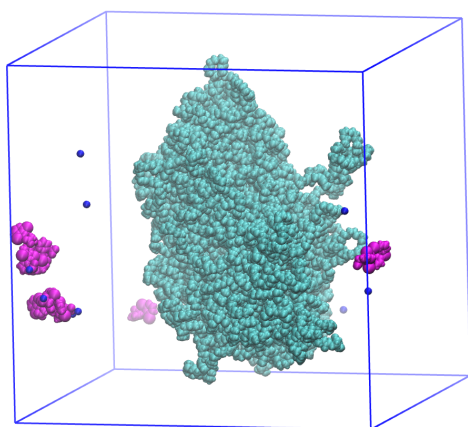
As Figuras 28 e 29 contêm as configurações iniciais e finais para as simulações com DFC e NPX, respectivamente.



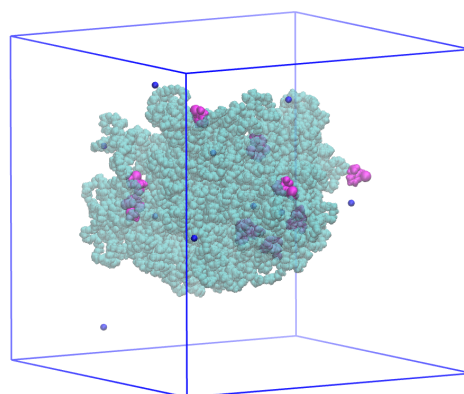
(a) caixa 1 inicial



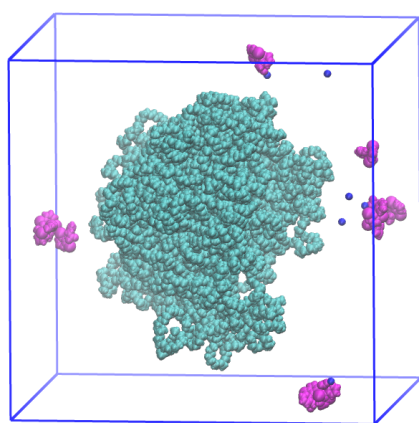
(b) caixa 1 final



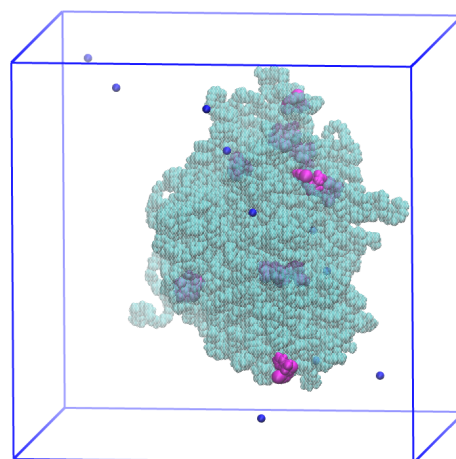
(c) caixa 2 inicial



(d) caixa 2 final



(e) caixa 3 inicial



(f) caixa 3 final

Figura 28: Configuração inicial e final para os sistemas com 100 UPEO800 (ciano) e 10 DFC (magenta). Íons de sódio em azul

Fonte: Elaborado pelo autor

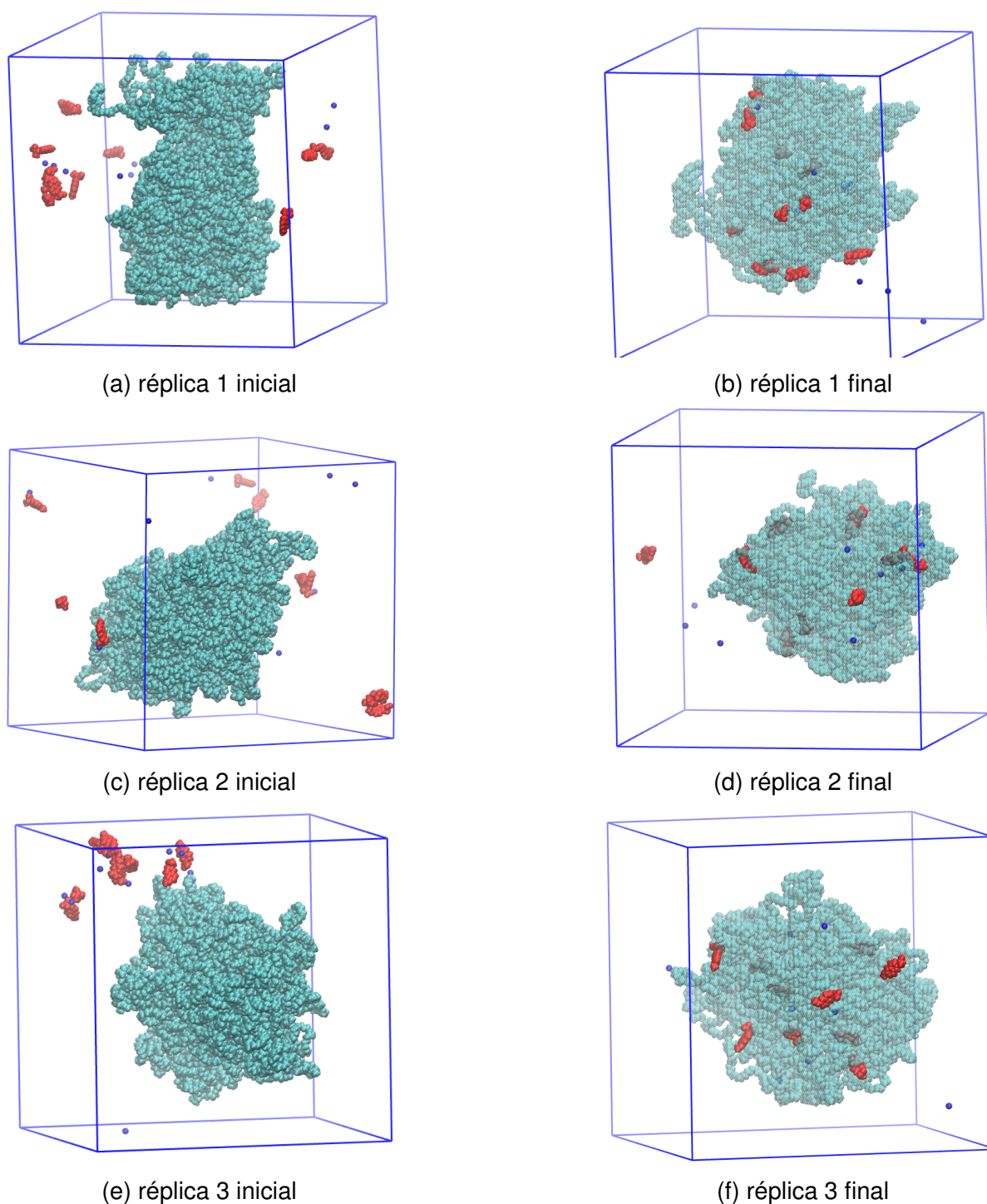


Figura 29: Configuração inicial e final para os sistemas com 100 UPEO800 (ciano) e 10 NPX (vermelho). Íons de sódio em azul

Fonte: Elaborado pelo autor

As Figuras 30 e 31 mostram a evolução na contagem e das funções de autocorrelação das ligações de hidrogênio entre UPEO800 e os fármacos DFC e NPX, respectivamente. É possível observar nessas Figuras que, apesar de cada caixa usar configurações iniciais distintas, os sistemas se comportaram de maneira similar, com valores médios semelhantes entre si. A vantagem de usar essas 3 configurações

iniciais distintas é obter mais configurações distintas e representativas do ensemble.

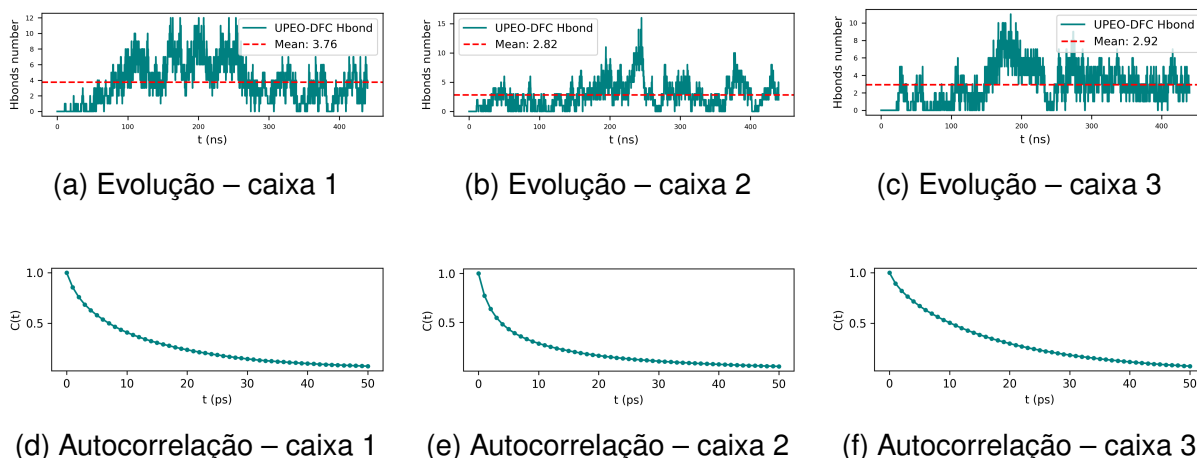


Figura 30: Evoluções e funções de autocorrelação das ligações de hidrogênio entre UPEO800 e DFC nas três réplicas do sistema.

Fonte: Elaborado pelo autor

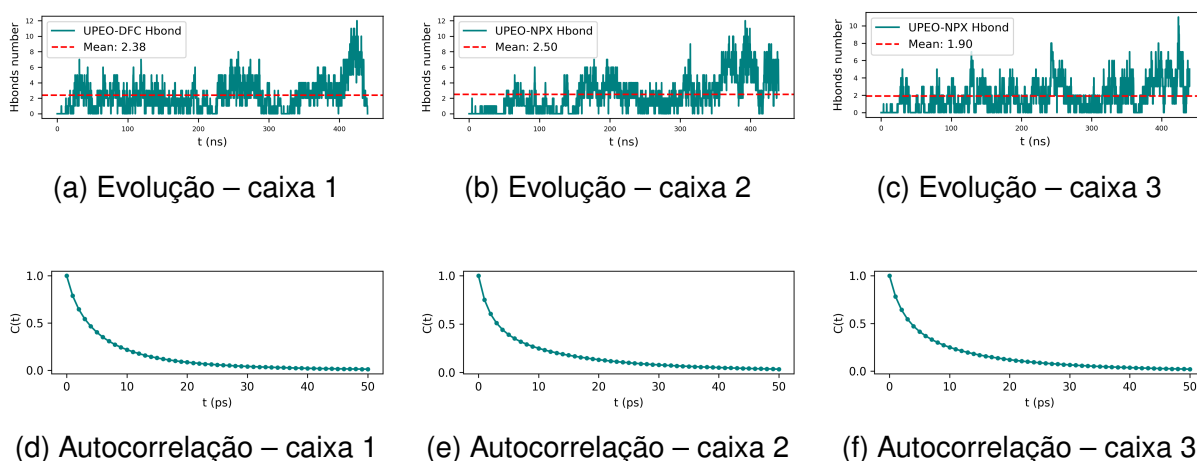


Figura 31: Evoluções e funções de autocorrelação das ligações de hidrogênio entre UPEO800 e DFC-NPX nas três réplicas do sistema.

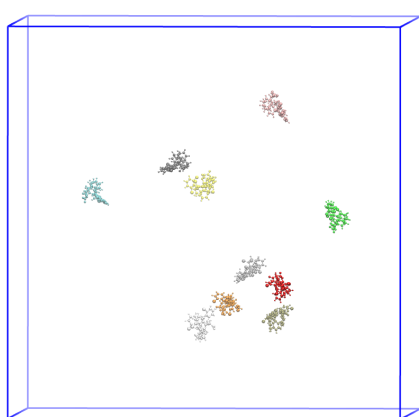
Fonte: Elaborado pelo autor

Com os 6 sistemas em equilíbrio químico, foi utilizada a função de autocorrelação das ligações de hidrogênio (Equação 23) de cada sistema para estimar uma frequência de salvamento das configurações. Para isso, cada caixa foi simulada por mais 10 ns com uma frequência de salvamento de 1 configuração a cada 1 ps. As ligações de hidrogênio entre UPEO800 e os fármacos foram computadas para calcular a função de autocorrelação. As trajetórias foram divididas em janelas de 50 ps.

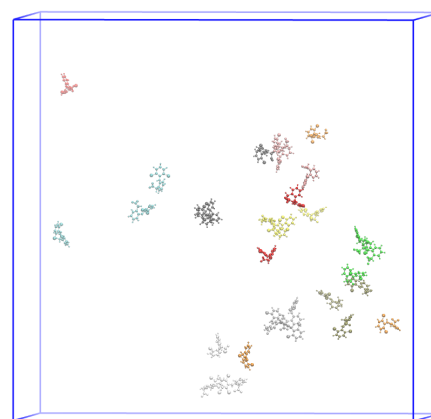
É possível notar que nos seis sistemas as funções de autocorrelação tiveram comportamentos similares. Passados os 50 ps, todas as funções tinham valores próximos de zero, indicando baixa correlação entre as ligações de hidrogênio. Como as ligações

de hidrogênio são propriedades geométricas do sistema, uma vez que a sua existência é considerada por um ângulo e uma distância de corte (Figura 10), ter uma nova configuração das ligações de hidrogênio com pouca correlação com a configuração anterior resulta em uma configuração com parâmetros geométricos de menor correlação. É fundamental que tenhamos parâmetros geométricos nas configurações com a menor correlação possível para estimar propriedades estruturais do sistema, como a FDR. Dessa forma, optou-se por salvar 1 frame a cada 50 ps para estimar as FDR de cada sistema.

Com o objetivo de diversificar ainda mais o sampling, às configurações finais de cada uma das seis trajetórias foram atribuídas velocidades iniciais diferentes, com a intenção de reiniciar a simulação com três velocidades iniciais únicas para cada configuração. Dessa forma, foram calculadas dezoito simulações, nove para o DFC e nove para o NPX. Como nas cópias da mesma caixa os átomos iniciam nas mesmas posições, as primeiras configurações da trajetória apresentam muita correlação entre si. É comum, nesses casos, cortar a porção inicial da trajetória para evitar a redundância entre essas configurações. Para estimar esse tempo de corte, as trajetórias foram alinhadas e sobrepostas no software VMD, como mostra a Figura 32a. Nela, cada molécula do DFC equivalente recebeu a mesma cor. É difícil notar por que elas se sobrepõem, mas cada cor possui 3 moléculas de DFC equivalentes. Observou-se como as moléculas se espalhavam conforme a dinâmica evoluía, e, passados 15.5 ns, cada sistema estava bem separado e seguindo sua própria trajetória, como mostra a Figura 32b.



(a) DFC das 3 cópias da caixa 1 alinhados



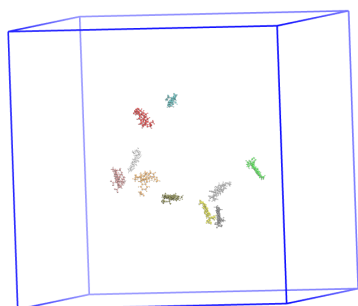
(b) DFC das 3 cópias da caixa 1 após 15.5 ns

Figura 32: Configuração das moléculas de DFC das 3 cópias da caixa 1 sobrepostas. Moléculas de DFC com a mesma cor são equivalentes entre as cópias.

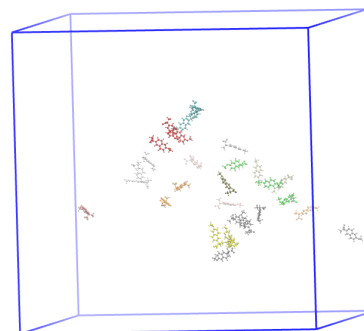
Fonte: Elaborado pelo autor

O tempo 15.5 ns pareceu ser apropriado para as caixas com NPX, como mostra a Figura 33 e, portanto, os primeiros 15.5 ns dessas trajetórias também foram descarta-

dos para evitar redundâncias.



(a) NPX das 3 cópias da caixa 1 alinhados

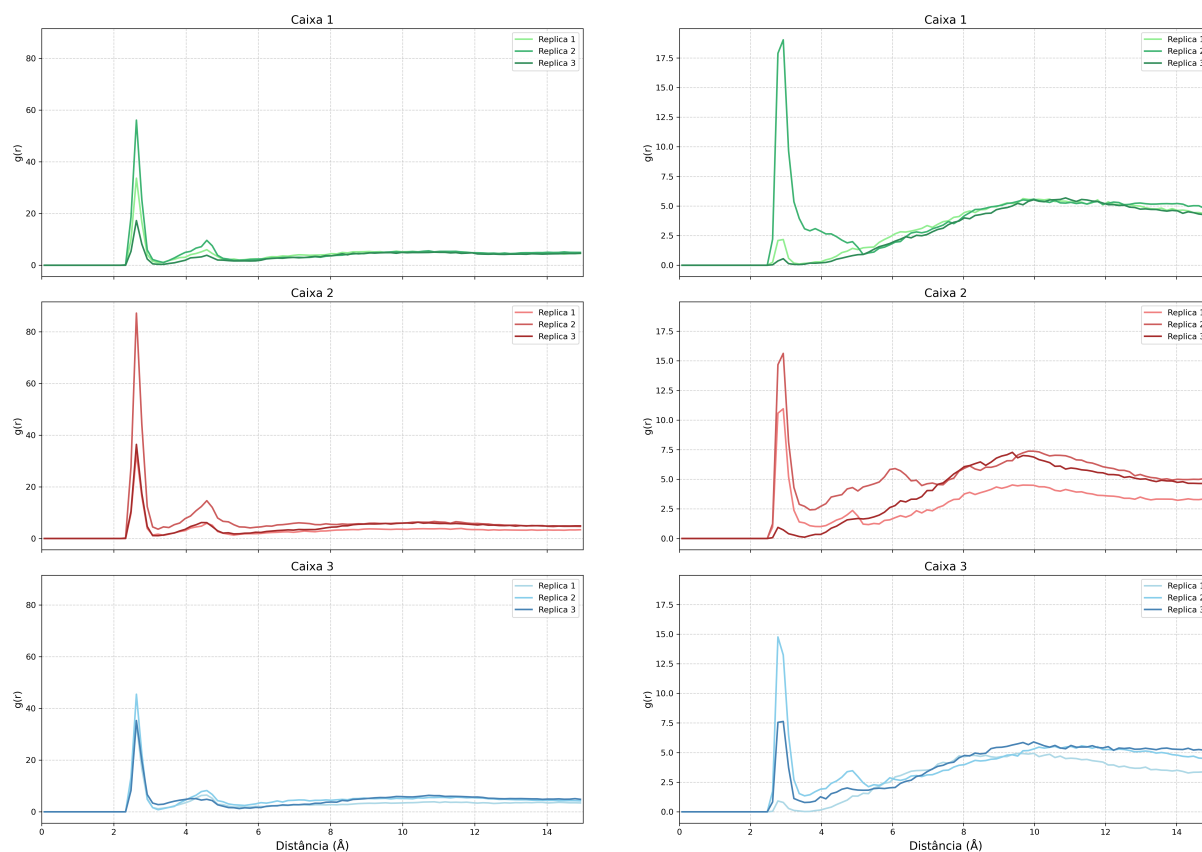


(b) NPX das 3 cópias da caixa 1 após 15.5 ns

Figura 33: Configuração das moléculas de NPX das 3 cópias da caixa 1 sobrepostas. Moléculas de NPX com a mesma cor são equivalentes entre as cópias.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tendo estimado uma frequência de coleta das configurações e um tempo de corte, as dezoito trajetórias foram calculadas com o objetivo de estimar as FDR de cada sistema. Cada uma das nove caixas com DFC rodou por mais 55.5 ns após o corte inicial, enquanto cada uma das nove caixas com NPX por mais 51.3 ns. A Figura 34 mostra as FDR obtidas das caixas com DFC e a Figura 35 mostra as obtidas das caixas com NPX.

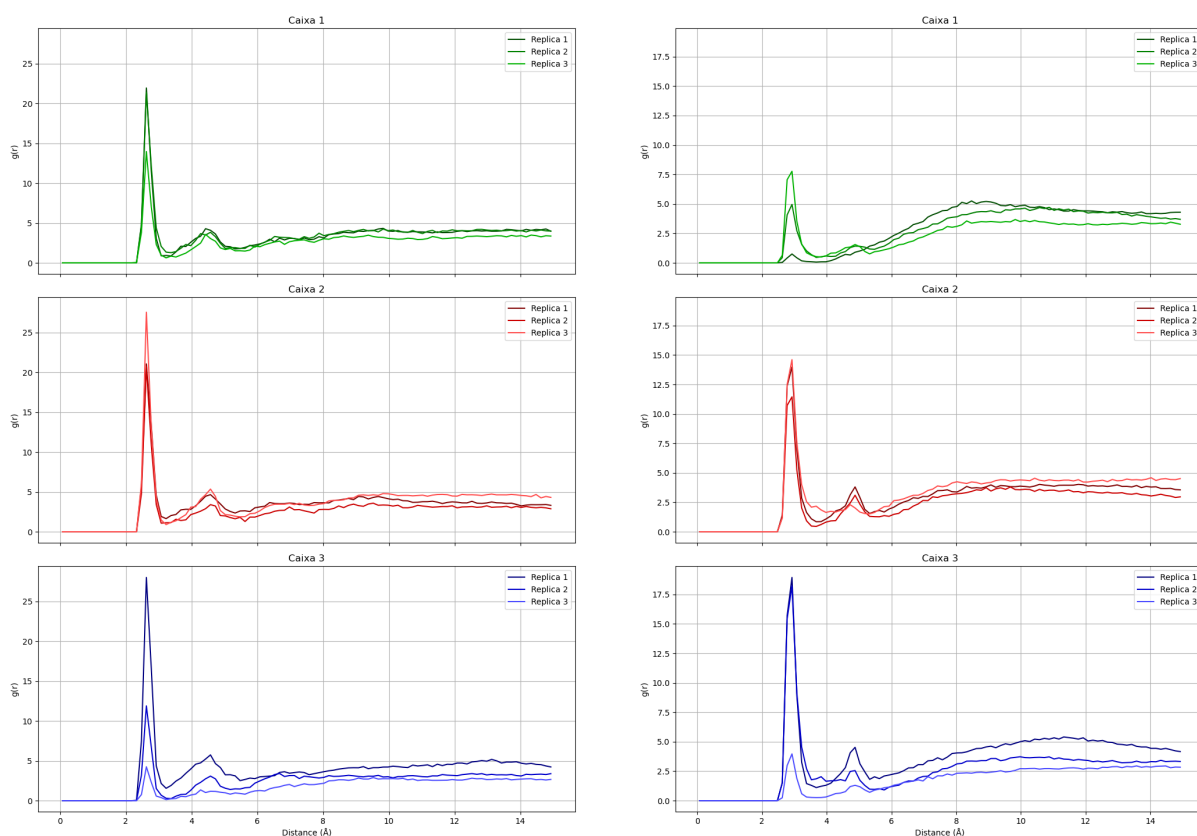


(a) FDR entre oxigênio do carboxilato do DFC e oxigênio de silanol do UPEO800

(b) FDR entre oxigênio do carboxilato do DFC e nitrogênio de ureia do UPEO800

Figura 34: Funções de distribuição radial calculadas das nove trajetórias com DFC
Fonte: Elaborado pelo autor

É possível notar que algumas réplicas, como a caixa 1 na Figura 34, exploraram porções diferentes do espaço de fase, uma vez que as FDR nessas réplicas apresentam picos de tamanhos variados. No entanto, algumas réplicas, como na caixa 2 do NPX, Figura 35, apresentam picos com tamanhos e formas bastante semelhantes. Isso não é suficiente para concluir que as configurações obtidas dessas cópias são idênticas ou muito correlacionadas, podendo ser configurações com baixa correlação, mas com interações semelhantes. Uma análise mais detalhada dessas configurações seria ideal, mas não foi possível elaborar uma metodologia para essa análise até então.



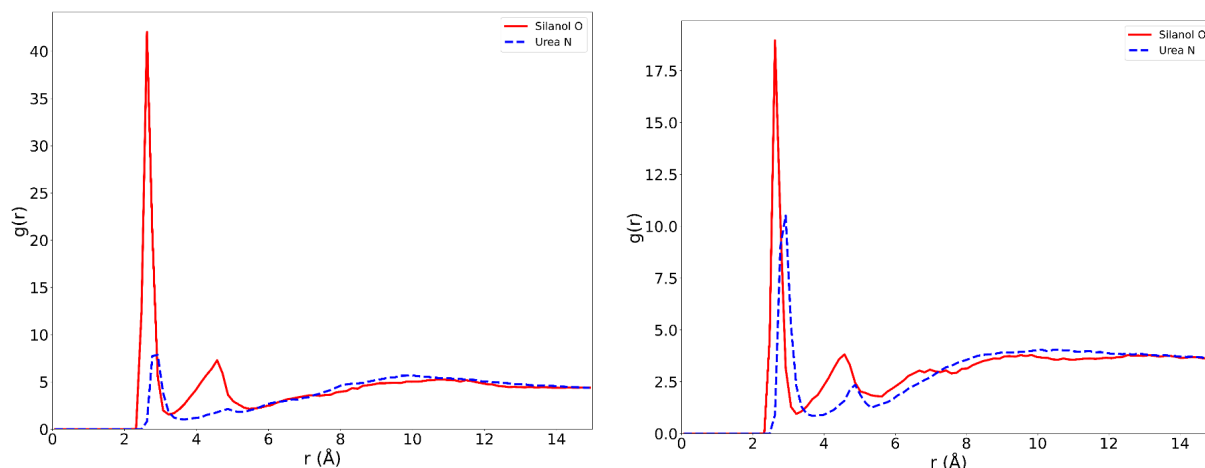
(a) FDR entre oxigênio do carboxilato do NPX e oxigênio de silanol do UPEO800

(b) FDR entre oxigênio do carboxilato do NPX e nitrogênio de ureia do UPEO800

Figura 35: Funções de distribuição radial calculadas das 9 trajetórias com NPX

Fonte: Elaborado pelo autor

Utilizando as 9 FDR de cada simulação, foi possível calcular a FDR média de cada sistema. Essa FDR média é uma estimativa da FDR do ensemble de cada sistema.



(a) FDR média entre os oxigênio do carboxilato do DFC e oxigênios de silanol e nitrogênios de ureia do UPEO800

(b) FDR média entre os oxigênio do carboxilato do NPX e oxigênios de silanol e nitrogênios de ureia do UPEO800

Figura 36: Funções de distribuição radial médias dos sistemas com DFC e NPX.

Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura 36 mostra as FDR médias para os sistemas com DFC e NPX. Perceba que tanto para o DFC quanto para o NPX, o primeiro pico na FDR entre o oxigênio de carboxilato dos fármacos e o oxigênio de silanol do UPEO800 possui valores maiores que o primeiro pico na FDR com o nitrogênio de ureia. Isso mostra que há uma organização nas interações entre os fármacos e os polímeros. Isso é muito interessante, uma vez que, ao olhar a estrutura molecular do UPEO800, Figura 2, existem mais sítios de interação com o nitrogênio da ureia do que com o oxigênio do silanol. Isso pode indicar um favorecimento energético com o oxigênio de silanol maior do que o favorecimento entrópico do nitrogênio de ureia, mas um estudo mais detalhado é necessário para essa conclusão. É possível que essa preferência seja causada pelos nitrogênios da ureia estarem interagindo com outros átomos do sistema, como, por exemplo, o oxigênio de carbonila da ureia de outra cadeia de UPEO800. Podemos calcular a FDR entre o nitrogênio da ureia e outros átomos do sistema para encontrar uma organização preferencial que domine no sistema ou, ainda, para várias interações que ocorrem simultaneamente.

6 CONCLUSÕES

Foram preparadas 16 caixas de simulação e 34 simulações (contando com as réplicas) foram realizadas no *ensemble NPT* à 298.15 K e 1 bar. Foi possível obter 4 configurações com UPEO800 aglomerados, 3 contendo 100 polímeros e 1 contendo 50. Essas configurações serão reutilizadas para estudar a adsorção de outras moléculas em estudos posteriores. As repulsões eletrostáticas intermoleculares não permitiram a aglomeração das cadeias poliméricas de UPEO800⁴⁺. É necessário avaliar ainda as interações entre diferentes estados de protonação do UPEO800, estudos estes que continuarão em curso e, que não serão reportados aqui, uma vez que demandam mais tempo de simulação do que o previsto no presente projeto. Dessa forma, nossas análises se restringem à forma neutra do UPEO800 e às formas desprotonadas dos fármacos que existem em pH próximo a 7.

Foi verificado que, nas simulações com 50 moléculas de UPEO800 e variando a quantidade de fármacos, apenas os sistemas com menor quantidade de fármacos atingiram um estado de equilíbrio químico, enquanto que os sistemas com maior quantidade de fármaco apresentavam um comportamento transitório. Como esses sistemas com mais fármacos possuem maior complexidade nas interações, é esperado que o tempo para atingir o equilíbrio químico seja maior. Estenderemos o tempo de simulação dessas caixas e montaremos réplicas para fazer um estudo mais robusto da adsorção nesses sistemas.

Com as simulações contendo 100 UPEO800 no estado neutro e 10 moléculas dos fármacos desprotonados, foi possível gerar 9 simulações independentes para cada fármaco. Observa-se que, usando velocidades diferentes para as mesmas configurações iniciais, foram geradas trajetórias que exploraram diferentes porções do espaço de fase, proporcionando um *sampling* mais rico em estruturas distintas. Foi possível verificar, por meio das funções de distribuição radial, que as interações com o grupo silanol do polímero foram mais significativas para a adsorção dos fármacos do que com o grupo ureia, pois as funções entre o oxigênio de silanol do polímero e o oxigênio de carboxilato dos fármacos apresentaram consistentemente um valor maior no primeiro pico. Isso mostra que há uma organização preferencial nesse processo de adsorção e pode indicar que modular a quantidade dos grupos silanois nas cadeias poliméricas pode afetar a adsorção desses contaminantes. Os dados aqui reportados, principalmente os dados referentes às simulações com 100 UPEO800 e 10 moléculas de fármacos, foram submetidos e aceitos para publicação no XXIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências

- [1] Misturini, A.; Heinzelmann, G.; Parreira, R. L. T.; Molina, E. F.; Caramori, G. F. Probing the potential of ureasil-poly(ethylene oxide) as a glyphosate scavenger in aqueous milieu: force-field parameterization and MD simulations. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 19831–19841.
- [2] Misturini, A. Remoção de pesticidas da água por material híbrido de siloxano–poliéter: investigando a adsorção via Dinâmica Molecular. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- [3] Gowers, R. J.; Linke, M.; Barnoud, J.; Reddy, T. J. E.; Melo, M. N.; Seyler, S. L.; Domański, J.; Dotson, D. L.; Buchoux, S.; Kenney, I. M.; Beckstein, O. MDAnalysis: A Python Package for the Rapid Analysis of Molecular Dynamics Simulations. *Proceedings of the 15th Python in Science Conference* **2016**, 98–105.
- [4] López-Pacheco, I. Y.; Silva-Núñez, A.; Salinas-Salazar, C.; Arévalo-Gallegos, A.; Lizarazo-Holguin, L. A.; Barceló, D.; Iqbal, H. M. N.; Parra-Saldívar, R. Anthropogenic contaminants of high concern: Existence in water resources and their adverse effects. *Science of The Total Environment* **2019**, *690*, 1068–1088.
- [5] Ejigu, M. T. Overview of water quality modeling. *Cogent Engineering* **2021**, *8*, 1891711.
- [6] Moreno Ríos, A. L.; Gutierrez-Suarez, K.; Carmona, Z.; Ramos, C. G.; Silva Oliveira, L. F. Pharmaceuticals as emerging pollutants: Case naproxen an overview. *Chemosphere* **2022**, *291*, 132822.
- [7] Oliveira, J. C. d.; Guillen, R. D. M.; Silva, D. d. S. Portaria nº 888, de 04 de maio de 2021 do ministério da saúde: o ponto de partida para enfrentamento aos contaminantes emergentes / Ordinance No. 888, of may 04, 2021 from the ministry of health: the starting point for confronting emerging contaminants. *Brazilian Journal of Development* **2022**, *8*, 30890–30901.
- [8] Jiang, J.-Q.; Zhou, Z.; Sharma, V. K. Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water — A review from global views. *Microchemical Journal* **2013**, *110*, 292–300.
- [9] Su, C.; Cui, Y.; Liu, D.; Zhang, H.; Baninla, Y. Endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment of China:

Which chemicals are the prioritized ones? *Science of The Total Environment* **2020**, 720, 137652.

- [10] Parolini, M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Science of The Total Environment* **2020**, 740, 140043.
- [11] Fekadu, S.; Alemayehu, E.; Dewil, R.; Van der Bruggen, B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Science of The Total Environment* **2019**, 654, 324–337.
- [12] Soares, A. F. S.; Souza, L. P. S. Contaminação das águas de abastecimento público por poluentes emergentes e o direito à saúde | Revista de Direito Sanitário. **2020**,
- [13] Santos, L. H. M. L. M.; Araújo, A. N.; Fachini, A.; Pena, A.; Delerue-Matos, C.; Montenegro, M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, 175, 45–95.
- [14] aus der Beek, T.; Weber, F.-A.; Bergmann, A.; Hickmann, S.; Ebert, I.; Hein, A.; Küster, A. Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2016**, 35, 823–835.
- [15] Sathishkumar, P.; Meena, R. A. A.; Palanisami, T.; Ashokkumar, V.; Palvannan, T.; Gu, F. L. Occurrence, interactive effects and ecological risk of diclofenac in environmental compartments and biota - a review. *Science of The Total Environment* **2020**, 698, 134057.
- [16] Bonnefille, B.; Gomez, E.; Courant, F.; Escande, A.; Fenet, H. Diclofenac in the marine environment: A review of its occurrence and effects. *Marine Pollution Bulletin* **2018**, 131, 496–506.
- [17] Barra Caracciolo, A.; Topp, E.; Grenni, P. Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities. A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2015**, 106, 25–36.
- [18] Barbosa, M. O.; Moreira, N. F. F.; Ribeiro, A. R.; Pereira, M. F. R.; Silva, A. M. T. Occurrence and removal of organic micropollutants: An overview of the watch list of EU Decision 2015/495. *Water Research* **2016**, 94, 257–279.

-
- [19] Prakash, V.; Pain, D. J.; Cunningham, A. A.; Donald, P. F.; Prakash, N.; Verma, A.; Gargi, R.; Sivakumar, S.; Rahmani, A. R. Catastrophic collapse of Indian white-backed *Gyps bengalensis* and long-billed *Gyps indicus* vulture populations. *Biological Conservation* **2003**, *109*, 381–390.
- [20] Oaks, J. L.; Gilbert, M.; Virani, M. Z.; Watson, R. T.; Meteyer, C. U.; Rideout, B. A.; Shivaprasad, H. L.; Ahmed, S.; Iqbal Chaudhry, M. J.; Arshad, M.; Mahmood, S.; Ali, A.; Ahmed Khan, A. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* **2004**, *427*, 630–633.
- [21] Tixier, C.; Singer, H. P.; Oellers, S.; Müller, S. R. Occurrence and Fate of Carbamazepine, Clofibric Acid, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, and Naproxen in Surface Waters. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 1061–1068.
- [22] Schmidt, S.; Hoffmann, H.; Garbe, L.-A.; Schneider, R. J. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry detection of diclofenac and related compounds in water samples. *Journal of Chromatography A* **2018**, *1538*, 112–116.
- [23] Madikizela, L. M.; Tavengwa, N. T.; Chimuka, L. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. *Journal of Environmental Management* **2017**, *193*, 211–220.
- [24] Tiedeken, E. J.; Tahar, A.; McHugh, B.; Rowan, N. J. Monitoring, sources, receptors, and control measures for three European Union watch list substances of emerging concern in receiving waters – A 20 year systematic review. *Science of The Total Environment* **2017**, *574*, 1140–1163.
- [25] He, B.-s.; Wang, J.; Liu, J.; Hu, X.-m. Eco-pharmacovigilance of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Necessity and opportunities. *Chemosphere* **2017**, *181*, 178–189.
- [26] Bartrons, M.; Peñuelas, J. Pharmaceuticals and Personal-Care Products in Plants. *Trends in Plant Science* **2017**, *22*, 194–203.
- [27] González García, M.; Fernández-López, C.; Pedrero-Salcedo, F.; Alarcón, J. J. Absorption of carbamazepine and diclofenac in hydroponically cultivated lettuces and human health risk assessment. *Agricultural Water Management* **2018**, *206*, 42–47.
- [28] Brutzkus, J. C.; Shahrokhi, M.; Varacallo, M. *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2024.

-
- [29] Vulava, V. M.; Cory, W. C.; Murphey, V. L.; Ulmer, C. Z. Sorption, photodegradation, and chemical transformation of naproxen and ibuprofen in soils and water. *Science of The Total Environment* **2016**, *565*, 1063–1070.
- [30] Neal, A. E.; Moore, P. A. Mimicking natural systems: Changes in behavior as a result of dynamic exposure to naproxen. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2017**, *135*, 347–357.
- [31] Sehonova, P.; Plhalova, L.; Blahova, J.; Doubkova, V.; Prokes, M.; Tichy, F.; Fiorino, E.; Faggio, C.; Svobodova, Z. Toxicity of naproxen sodium and its mixture with tramadol hydrochloride on fish early life stages. *Chemosphere* **2017**, *188*, 414–423.
- [32] Straub, J. O.; Stewart, K. M. Deterministic and probabilistic acute-based environmental risk assessment for naproxen for Western Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2007**, *26*, 795–806.
- [33] Kumar, V.; Younis, S. A.; Vikrant, K.; Kim, K.-H. In *Advanced Materials for Sustainable Environmental Remediation*; Giannakoudakis, D., Meili, L., Anastopoulos, I., Eds.; Elsevier, 2022; pp 1–29.
- [34] Kumar, V.; Kumar, S.; Kim, K.-H.; Tsang, D. C. W.; Lee, S.-S. Metal organic frameworks as potent treatment media for odorants and volatiles in air. *Environmental Research* **2019**, *168*, 336–356.
- [35] Kumar, V.; Vellingiri, K.; Kukkar, D.; Kumar, S.; Kim, K.-H. Recent advances and opportunities in the treatment of hydrocarbons and oils: Metal-organic frameworks-based approaches. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **2019**, *49*, 587–654, Publisher: Taylor & Francis _eprint: <https://doi.org/10.1080/10643389.2018.1554402>.
- [36] Liu, B.; Kim, K.-H.; Kumar, V.; Kim, S. A review of functional sorbents for adsorptive removal of arsenic ions in aqueous systems. *Journal of Hazardous Materials* **2020**, *388*, 121815.
- [37] Chen, M.; Wu, P.; Huang, Z.; Liu, J.; Li, Y.; Zhu, N.; Dang, Z.; Bi, Y. Environmental application of MgMn-layered double oxide for simultaneous efficient removal of tetracycline and Cd pollution: Performance and mechanism. *Journal of Environmental Management* **2019**, *246*, 164–173.
- [38] Zhang, G.; Zhang, X.; Meng, Y.; Pan, G.; Ni, Z.; Xia, S. Layered double hydroxides-based photocatalysts and visible-light driven photodegradation of organic pollutants: A review. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *392*, 123684.

- [39] Yi, Q.; Tan, J.; Liu, W.; Lu, H.; Xing, M.; Zhang, J. Peroxymonosulfate activation by three-dimensional cobalt hydroxide/graphene oxide hydrogel for wastewater treatment through an automated process. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *400*, 125965.
- [40] Vellingiri, K.; Vikrant, K.; Kumar, V.; Kim, K.-H. Advances in thermocatalytic and photocatalytic techniques for the room/low temperature oxidative removal of formaldehyde in air. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *399*, 125759.
- [41] Singh, J.; Kumar, V.; Singh Jolly, S.; Kim, K.-H.; Rawat, M.; Kukkar, D.; Tsang, Y. F. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and its photocatalytic applications for removal of organic pollutants in water. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2019**, *80*, 247–257.
- [42] Fatima, R.; Afridi, M. N.; Kumar, V.; Lee, J.; Ali, I.; Kim, K.-H.; Kim, J.-O. Photocatalytic degradation performance of various types of modified TiO₂ against nitrophenols in aqueous systems. *Journal of Cleaner Production* **2019**, *231*, 899–912.
- [43] Yadav, V. B.; Gadi, R.; Kalra, S. Clay based nanocomposites for removal of heavy metals from water: A review. *Journal of Environmental Management* **2019**, *232*, 803–817.
- [44] Gu, S.; Kang, X.; Wang, L.; Lichtfouse, E.; Wang, C. Clay mineral adsorbents for heavy metal removal from wastewater: a review. *Environmental Chemistry Letters* **2019**, *17*, 629–654.
- [45] Bailón-García, E.; Drwal, E.; Grzybek, T.; Henriques, C.; Ribeiro, M. F. Catalysts based on carbon xerogels with high catalytic activity for the reduction of NO_x at low temperatures. *Catalysis Today* **2020**, *356*, 301–311.
- [46] Bratovcic, A.; Petrinic, I. Carbon Based Aerogels and Xerogels for Removing of Toxic Organic Compounds. *New Technologies, Development and Application III*. Cham, 2020; pp 743–749.
- [47] Bayramoglu, G.; Arica, M. Y. Modification of epoxy groups of poly(hydroxymethyl methacrylate-co-glycidyl methacrylate) cryogel with H₃PO₄ as adsorbent for removal of hazardous pollutants. *Environmental Science and Pollution Research* **2020**, *27*, 43340–43358.
- [48] Pietras-Ożga, D.; Piątkowska-Sawczuk, K.; Duro, G.; Pawlak, B.; Stolyarchuk, N.; Tomina, V.; Melnyk, I.; Giannakoudakis, D. A.; Barczak, M. In *Advanced Materials for Sustainable Environmental Remediation*; Giannakoudakis, D., Meili, L., Anastopoulos, I., Eds.; Elsevier, 2022; pp 261–277.

-
- [49] Isidori, M.; Lavorgna, M.; Nardelli, A.; Parrella, A.; Previtiera, L.; Rubino, M. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Science of The Total Environment* **2005**, *348*, 93–101.
- [50] Tu, N.; Liu, Y.; Li, R.; Lv, W.; Liu, G.; Ma, D. Experimental and theoretical investigation on photodegradation mechanisms of naproxen and its photoproducts. *Chemosphere* **2019**, *227*, 142–150.
- [51] Rivera-Utrilla, J.; Sanchez-Polo, M.; Ferro-Garcia, M. A.; Prados-Joya, G.; Ocampo-Perez, R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere* **2013**, *93*, 1268–1287.
- [52] Yang, Y.; Ok, Y. S.; Kim, K.-H.; Kwon, E. E.; Tsang, Y. F. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Science of The Total Environment* **2017**, *596-597*, 303–320.
- [53] Śliwka Kaszyńska, M.; Jakimska-Nagórska, A.; Wasik, A.; Kot-Wasik, A. Phototransformation of three selected pharmaceuticals, naproxen, 17 α -Ethinylestradiol and tetracycline in water: Identification of photoproducts and transformation pathways. *Microchemical Journal* **2019**, *148*, 673–683.
- [54] Bilal, M.; Rasheed, T.; Mehmood, S.; Tang, H.; Ferreira, L. F. R.; Bharagava, R. N.; Iqbal, H. M. N. Mitigation of environmentally-related hazardous pollutants from water matrices using nanostructured materials – A review. *Chemosphere* **2020**, *253*, 126770.
- [55] DellaGreca, M.; Brigante, M.; Isidori, M.; Nardelli, A.; Previtiera, L.; Rubino, M.; Temussi, F. Phototransformation and ecotoxicity of the drug Naproxen-Na. *Environ Chem Lett* **2003**, *1*, 237–241.
- [56] Jallouli, N.; Elghniji, K.; Hentati, O.; Ribeiro, A. R.; Silva, A. M. T.; Ksibi, M. UV and solar photo-degradation of naproxen: TiO₂ catalyst effect, reaction kinetics, products identification and toxicity assessment. *Journal of Hazardous Materials* **2016**, *304*, 329–336.
- [57] Du, E.; Li, J.; Zhou, S.; Zheng, L.; Fan, X. Transformation of naproxen during the chlorination process: Products identification and quantum chemistry validation. *Chemosphere* **2018**, *211*, 1007–1017.
- [58] Rigoletto, M.; Calza, P.; Gaggero, E.; Laurenti, E. Hybrid materials for the removal of emerging pollutants in water: classification, synthesis, and properties. *Chemical Engineering Journal Advances* **2022**, *10*, 100252.

- [59] Alemán, J. V.; Chadwick, A. V.; He, J.; Hess, M.; Horie, K.; Jones, R. G.; Kratochvíl, P.; Meisel, I.; Mita, I.; Moad, G.; Penczek, S.; Stepto, R. F. T. Definitions of terms relating to the structure and processing of sols, gels, networks, and inorganic-organic hybrid materials (IUPAC Recommendations 2007). *Pure and Applied Chemistry* **2007**, *79*, 1801–1829.
- [60] Molina, E. F.; Parreira, R. L. T.; De Faria, E. H.; de Carvalho, H. W. P.; Caramori, G. F.; Coimbra, D. F.; Nassar, E. J.; Ciuffi, K. J. Ureasil-Poly(ethylene oxide) Hybrid Matrix for Selective Adsorption and Separation of Dyes from Water. *Langmuir* **2014**, *30*, 3857–3868.
- [61] de Oliveira, L. K.; Moura, A. L. A.; Barbosa, V.; Parreira, R. L. T.; Banegas, R. S.; Caramori, G. F.; Ciuffi, K. J.; Molina, E. F. Removal of the emerging contaminant bisphenol A by an ureasil–PEO hybrid membrane: experimental study and molecular dynamic simulation. *Environ Sci Pollut Res* **2017**, *24*, 18421–18433.
- [62] Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. Development and testing of a general amber force field. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1157–1174.
- [63] Salahshoori, I.; Wang, Q.; Nobre, M. A. L.; Mohammadi, A. H.; Dawi, E. A.; Khonakdar, H. A. Molecular simulation-based insights into dye pollutant adsorption: A perspective review. *Advances in Colloid and Interface Science* **2024**, *333*, 103281.
- [64] Ouachtak, H.; Guerdaoui, A. E.; Haouti, R. E.; Haounati, R.; Ighnih, H.; Toubi, Y.; Alakhras, F.; Rehman, R.; Hafid, N.; Addi, A. A.; Taha, M. L. Combined molecular dynamics simulations and experimental studies of the removal of cationic dyes on the eco-friendly adsorbent of activated carbon decorated montmorillonite Mt@AC. *RSC Advances* **2023**, *13*, 5027–5044, Publisher: The Royal Society of Chemistry.
- [65] Ma, Y.; Hua, T.; Trinh, T. A.; Wang, R.; Chew, J. W. Molecular dynamics simulation of the competitive adsorption behavior of effluent organic matters by heated aluminum oxide particles (HAOPs). *Separation and Purification Technology* **2022**, *292*, 120961.
- [66] Choudhary, A.; Dong, D.; Tsianou, M.; Alexandridis, P.; Bedrov, D. Adsorption Mechanism of Perfluorooctanoate on Cyclodextrin-Based Polymers: Probing the Synergy of Electrostatic and Hydrophobic Interactions with Molecular Dynamics Simulations. *ACS Materials Letters* **2022**, *4*, 853–859, Publisher: American Chemical Society.
- [67] Hira, N. e.; Lock, S. S. M.; Shoparwe, N. F.; Lock, I. S. M.; Lim, L. G.; Yiin, C. L.; Chan, Y. H.; Hassam, M. Review of Adsorption Studies for Contaminant Remo-

val from Wastewater Using Molecular Simulation. *Sustainability* **2023**, *15*, 1510, Number: 2 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

- [68] McQuarrie, D. A. *Statistical Mechanics*; Harper & Row: New York, 1976.
- [69] Tuckerman, M. E. *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulations*, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, 2023.
- [70] Frenkel, D.; Smit, B. *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, 3rd ed.; Elsevier Academic Press: London, 2023.
- [71] McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Molecular Thermodynamics*; University Science Books: Sausalito, 1999.
- [72] Case, D. et al. *Amber 2024*; University of California, San Francisco, 2024.
- [73] Bayly, C. I.; Cieplak, P.; Cornell, W.; Kollman, P. A. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. *The Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 10269–10280, Publisher: American Chemical Society.
- [74] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [75] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B* **1988**, *37*, 785.
- [76] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of physics* **1980**, *58*, 1200–1211.
- [77] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *The Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98*, 11623–11627, <p>doi: 10.1021/j100096a001</p>.
- [78] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724–728.
- [79] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654–3665.

-
- [80] Gordon, M. S.; Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2797–2803.
- [81] Hariharan, P. C.; Pople, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [82] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [83] Neese, F. The ORCA program system. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2012**, *2*, 73–78.
- [84] Neese, F. Software update: the ORCA program system, version 5.0. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2022**, *12*, e1606.
- [85] Hartree, D. R. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. 1928; pp 111–132.
- [86] Fock, V. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik* **1930**, *61*, 126–148.
- [87] Frisch, M. J. et al. Gaussian~16 Revision C.01. 2016; Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [88] Case, D. A. et al. AmberTools. *J. Chem. Inf. Model.* **2023**, *63*, 6183–6191.
- [89] Martínez, L.; Andrade, R.; Birgin, E. G.; Martínez, J. M. PACKMOL: a package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. *J Comput Chem* **2009**, *30*, 2157–2164.
- [90] Loncharich, R. J.; Brooks, B. R.; Pastor, R. W. Langevin dynamics of peptides: The frictional dependence of isomerization rates of N-acetylalanyl-N-methylamide. *Biopolymers* **1992**, *32*, 523–535, [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bip.360320508](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bip.360320508).
- [91] Åqvist, J.; Wennerström, P.; Nervall, M.; Bjelic, S.; Brandsdal, B. O. Molecular dynamics simulations of water and biomolecules with a Monte Carlo constant pressure algorithm. *Chemical Physics Letters* **2004**, *384*, 288–294.
- [92] Grossfield, A.; Patrone, P. N.; Roe, D. R.; Schultz, A. J.; Siderius, D. W.; Zuckerman, D. M. Best Practices for Quantification of Uncertainty and Sampling Quality in Molecular Simulations. *Living Journal of Computational Molecular Science* **2018**, *1*, 5067, Epub October 27, 2018.

- [93] Rapaport, D. C. Hydrogen bonds in water: Network organization and lifetimes. *Molecular Physics* **1983**, *50*, 1151–1162.