



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

JHON KENNEDY ALVES PEREIRA

**CARACTERIZAÇÃO ELETRÔNICA E REDOX DOS
ANTIDEPRESSIVOS VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA**

**Goiânia
2026**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

☐ Dissertação ☒ Tese ☐ Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

JHON KENNEDY ALVES PEREIRA

3. Título do trabalho

CARACTERIZAÇÃO ELETRÔNICA E REDOX DOS ANTIDEPRESSIVOS VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Jhon Kennedy Alves Pereira, Discente**, em 24/09/2026, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eric De Souza Gil, Professor do Magistério Superior**, em 25/09/2026, às 13:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6560817** e o código CRC **AB10DAF2**.

JHON KENNEDY ALVES PEREIRA

**CARACTERIZAÇÃO ELETRÔNICA E REDOX DOS
ANTIDEPRESSIVOS VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração em Fármacos e Medicamentos.

Orientador(a): Eric de Souza Gil

Goiânia

2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Pereira, Jhon Kennedy Alves
CARACTERIZAÇÃO ELETRÔNICA E REDOX DOS
ANTIDEPRESSIVOS VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA [Manuscrito] / Jhon
Kennedy Alves Pereira. - 2026.
LXIV, 64 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Eric de Souza Gil
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade
Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Goiânia, 2026.

Ilustrações.

Bibliografia.

Inclui: siglas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Venlafaxina. 2. Desvenlafaxina. 3. Eletroanálise. 4. Teoria do
Funcional da Densidade. 5. Estresse Oxidativo.

I. de Souza Gil, Eric, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata Nº 309 da sessão de Defesa de Tese de **JHON KENNEDY ALVES PEREIRA** que confere o título de Doutor em **Ciências Farmacêuticas**, na área de concentração em **Fármacos e Medicamentos**.

Aos **trinta dias do mês de junho de dois mil e vinte e seis**, pelo Google Meet, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **“ESTRUTURA ELETRÔNICA E REDOX DOS ANTIDEPRESSIVOS VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA”**. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, **Professor Doutor Eric de Souza Gil (FF/UFG)**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Professor Doutor Isaac Yves Lopes de Macêdo (UFG)**, membro titular externo; **Professor Doutor Taric Ramon Marques Martins (UEG)**, membro titular externo; **Professor Doutor Freddy Fernandes Guimarães (IQ/UFG)**, membro titular externo e **Professor Doutor Ricardo Menegatti (FF/UFG)**, membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo **Professor Doutor Eric de Souza Gil (FF/UFG)**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **trinta dias do mês de junho de dois mil e vinte e seis**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

CARACTERIZAÇÃO ELETRÔNICA E REDOX DOS ANTIDEPRESSIVOS VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA



Documento assinado eletronicamente por **Eric De Souza Gil, Professor do Magistério Superior**, em 08/07/2026, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Menegatti, Professor do Magistério Superior**, em 08/07/2026, às 16:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Taric Ramon Marques Martins, Usuário Externo**, em 08/07/2026, às 16:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Freddy Fernandes Guimaraes, Professor do Magistério Superior**, em 16/07/2026, às 20:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jose Realino De Paula, Coordenador de Pós-Graduação**, em 27/07/2026, às 16:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0,
informando o código verificador **6316368** e o código CRC **6795BFAF**.

Referência: Processo nº 23070.032439/2026-11

SEI nº 6316368



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Coordenador do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. José Realino de Paula

Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação

Prof(a) Dr(a). Ana Carolina Kogawa

Goiânia-GO

2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BANCA EXAMINADORA

Aluno(a): Jhon Kennedy Alves Pereira

Orientador(a): Eric de Souza Gil

Eric de Souza Gil / Membro Titular

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, FF/UFG.

Isaac Yves Lopes de Macedo / Membro Titular

Professor Associado do Centro Goiano de Ensino, Pesquisa e Pós-Graduação, CGESP e
Centro Universitário de Goiânia, UNICEUG.

Taric Ramon Marques Martins / Membro Titular

Analista de Gestão Governamental - Universidade Estadual de Goiás

Freddy Fernandes Guimarães / Membro Titular

Professor Titular do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, IQ/UFG.

Ricardo Menegatti / Membro Titular

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, FF/UFG.

Bruno Junior Neves / Membro Suplente

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, FF/UFG.

Data: 30 de junho de 2026

*Agradeço, primeiramente, a toda minha família, que sempre foi e sempre será minha maior fonte de apoio, minha base e minha inspiração. Em especial, agradeço ao meu pai, **Adivaldo**, à minha mãe, **Suelene**, e ao meu irmão, **Dyenneff**. Obrigado por serem minha família; amo vocês com todo meu coração.*

Agradeço, especialmente, à Ana Flávia pelo companheirismo e pelas risadas compartilhadas.

*Aos amigos que conquistei ao longo da vida e que me proporcionaram tantos momentos felizes. Sou imensamente grato à **família LAFAM e LQFM** pela convivência durante o doutorado e por toda a ajuda recebida.*

*Ao meu orientador, **Prof. Dr. Eric de Souza Gil** e **Prof. Dr. Ricardo Menegatti**, por todos os ensinamentos e pela imensa ajuda no desenvolvimento de todos os trabalhos desenvolvidos em sus respectivos laboratórios. Agradeço pela disponibilidade de recursos essenciais à minha pesquisa e por estar sempre presente e disposto a ajudar.*

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite para participar do fechamento deste ciclo tão importante juntamente com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

À Universidade Federal de Goiás (UFG) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), que ofereceram o suporte necessário para minha educação e formação científica.

Por fim, deixo minha gratidão a todos os nomes que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui

Muito obrigado a todos!

**Quanto mais aprendemos, mais temos consciência do conhecimento que ainda nos falta explorar.
Então dentro do presente, o quanto você consegue aprender nesse intervalo entre o passado e o futuro?**

Caracterização eletrônica e redox dos antidepressivos venlafaxina e desvenlafaxina

Jhon Kennedy Alves Pereira, Eric de Souza Gil¹

¹Laboratório de Análise Farmacêutica e Ambiental, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás - UFG.

Introdução: A depressão é um desafio crítico de saúde pública global, cuja fisiopatologia é frequentemente agravada por processos de estresse oxidativo que comprometem a biossíntese de neurotransmissores. O estudo justifica-se pela necessidade de compreender as propriedades redox dos antidepressivos venlafaxina (VEN) e desvenlafaxina (DES), visando correlacionar suas estruturas químicas com potenciais efeitos redox. **Objetivo:** Caracterizar o comportamento eletroquímico e os mecanismos de oxidação anódica dos fármacos sob diferentes condições experimentais, estabelecendo a correlação entre a estrutura e suas propriedades reativas por meio de técnicas eletroanalíticas e química computacional. **Métodos:** Realizaram-se medições eletroquímicas empregando as técnicas de voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial e voltametria de onda quadrada com eletrodo de pasta de carbono em uma faixa de pH de 3,0 a 9,0. Complementarmente, foram efetuados cálculos de estrutura eletrônica via Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e DFT Dependente do Tempo, para avaliar orbitais de fronteira, mapas de potencial eletrostático molecular e variações de energia livre de Gibbs. **Resultados e Discussão:** A análise voltamétrica revelou processos de oxidação irreversíveis e estritamente dependentes do pH, com a DES apresentando máxima intensidade de corrente em pH 7,0 e a VEN em pH 9,0. Os cálculos de DFT confirmaram o anel aromático como o principal sítio de densidade eletrônica participativo no processo redox. Em meio solvatado, a VEN exibiu menor potencial de ionização vertical 7,756 eV em comparação à DES 8,182 eV devido ao efeito indutivo do grupo metoxila. Contudo, a DES demonstrou maior facilidade de oxidação experimental $E_{pa} = 0,66V$ vs. 0,81V para a VEN, o que foi elucidado computacionalmente pela expressiva estabilização termodinâmica de seu intermediário radicalar fenoxi. O mecanismo de oxidação proposto para a VEN envolve etapas de desmetilação oxidativa facilitadas pelo solvente, enquanto a DES exibiu comportamento adsorptivo acentuado decorrente da eletropolimerização interfacial de suas espécies radicalares. **Conclusão:** O estudo mapeou os perfis redox distintos da VEN e da DES, demonstrando que a hibridização de técnicas eletroanalíticas e química computacional constitui uma abordagem eficaz para desvendar a reatividade de compostos complexos. Os resultados fornecem um sólido embasamento sobre as propriedades físico-químicas desses antidepressivos, validando teoricamente sua capacidade de interação direta e mitigação frente a cenários de estresse oxidativo no organismo.

Palavras-chave: Venlafaxina; Desvenlafaxina; Eletroanálise; Teoria do Funcional da Densidade; Estresse Oxidativo.

Electronic and Redox Characterization of the Antidepressants Venlafaxine and Desvenlafaxine

Jhon Kennedy Alves Pereira, Eric de Souza Gil¹

¹ Laboratory of Pharmaceutical and Environmental Analysis, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás - UFG.

Introduction: Depression is a critical global public health challenge whose pathophysiology is often exacerbated by oxidative stress processes that impair neurotransmitter biosynthesis. This study is justified by the need to understand the redox properties of the antidepressants venlafaxine (VEN) and desvenlafaxine (DES), aiming to correlate their chemical structures with their potential redox effects. **Objective:** To characterize the electrochemical behavior and anodic oxidation mechanisms of these drugs under different experimental conditions, establishing the relationship between their chemical structures and reactive properties through electroanalytical techniques and computational chemistry. **Methods:** Electrochemical measurements were performed using cyclic voltammetry (CV), differential pulse voltammetry (DPV), and square-wave voltammetry (SWV) with a carbon paste electrode over a pH range of 3.0 to 9.0. Additionally, electronic structure calculations were carried out using Density Functional Theory (DFT) and Time-Dependent Density Functional Theory (TD-DFT) to evaluate frontier molecular orbitals, molecular electrostatic potential maps, and Gibbs free energy variations. **Results and Discussion:** Voltammetric analysis revealed irreversible oxidation processes that were strongly pH-dependent, with DES exhibiting maximum current intensity at pH 7.0 and VEN at pH 9.0. DFT calculations confirmed the aromatic ring as the main electron-density site involved in the redox process. In the solvated medium, VEN exhibited a lower vertical ionization potential (7.756 eV) than DES (8.182 eV), due to the inductive effect of the methoxy group. However, DES showed greater experimental ease of oxidation ($E_{pa} = 0.66$ V vs. 0.81 V for VEN), which was computationally explained by the pronounced thermodynamic stabilization of its phenoxy radical intermediate. The proposed oxidation mechanism for VEN involves oxidative demethylation steps facilitated by the solvent, whereas DES exhibited pronounced adsorptive behavior resulting from the interfacial electropolymerization of its radical species. **Conclusion:** This study mapped the distinct redox profiles of VEN and DES, demonstrating that the integration of electroanalytical techniques and computational chemistry provides an effective approach for elucidating the reactivity of complex compounds. The findings provide a solid physicochemical basis for understanding the redox behavior of these antidepressants, theoretically supporting their ability to interact directly with and mitigate oxidative stress under biological conditions.

Keywords: Venlafaxine; Desvenlafaxine; Electroanalysis; Density Functional Theory; Oxidative Stress.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Energia Livre de Gibbs em kcal/mol calculada para a reação entre o DES e o VEN com as espécies H_2O e OH^-	47
Tabela 2. Comprimento de onda TD-DFT (λ), força do oscilador (f) em unidades arbitrárias e a principal contribuição orbital para as três primeiras transições eletrônicas.....	48
Tabela 3. Descritores eletrônicos, potencial de ionização (I); afinidade eletrônica (A); potencial eletrônico (μ); dureza global (η); índice de eletrofilicidade (ω), calculados para VEN, DES e seu produto de oxidação comum ^a	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina.....	23
Figura 2. Estrutura química do cofator enzimático tetraidrobiopterina.	24
Figura 3. Ilustração química dos medicamentos venlafaxina e desvenlafaxina.	26
Figura 4. Esquema da instrumentação usada na eletroanálise.	29
Figura 5. Formas de onda (I) e gráficos resultantes para técnicas eletroanalíticas (II). Voltametria Cíclica, Voltametria de Pulso Diferencial e Voltametria de Onda Quadrada.....	30
Figura 6. Ilustração dos ângulos de ligação entre os átomos de uma molécula de água bem como um potencial mapa eletrostático.	33
Figura 7. <i>Voltamogramas de pulso diferencial e potencial de oxidação versus pH da solução variando de 3 a 9 para DES painel (A) e VEN painel (B). O painel (C) mostra a relação dos perfis de DPV da primeira e segunda varreduras sequenciais da DES (linha tracejada preta e vermelha) e para VEN (linha preta e vermelha).</i>	41
Figura 8. Voltamogramas cíclicos obtidos em diferentes velocidades de varredura (25, 50, 100, 250, 500mV.s ⁻¹) de DES (A) e VEN (B) (Inserção: os respectivos voltamogramas SW). Gráficos de calibração com concentrações crescentes do analito DES (C) e VEN (D).	43
Figura 9. Sobreposição das estruturas moleculares geométricas (1ª linha), limites de potencial eletrostático molecular (MEP) (2ª linha), distribuição espacial dos orbitais moleculares (3ª e 6ª linhas) para os estados neutro e protonado da DES	

(colunas A e C) e da VEN (colunas B e D), respectivamente, e seu produto de oxidação (coluna E). A (DES) e C (VEN) mostram a sobreposição das formas neutra e protonada da DES e da VEN. B (DES) e D (VEN) são a sobreposição entre as estruturas geométricas cristalográficas experimentais e as otimizadas por DFT. Os átomos de hidrogênio foram omitidos nas sobreposições das estruturas moleculares e nos cálculos do desvio quadrático médio (RMSD).45

Figura 10. Níveis de energia dos orbitais moleculares da DES e da VEN nas formas neutra e protonada, e seus produtos de oxidação. As barras de energia pretas e vermelhas representam, respectivamente, os orbitais moleculares ocupados e desocupados (HOMO e LUMO, respectivamente). $\Delta\epsilon_{\text{LH}}$ é a diferença HOMO-LUMO em unidades de elétron-volts. (A) é a DES neutra, (B) a DES protonada, (C) a VEN neutra, (D) a VEN protonada e (E) o produto de oxidação.....46

Figura 11. Propostas mecanísticas de vias de oxidação para DES (A) e VEN (B) e (C). Os estados de energia representados em preto são geometrias moleculares estáveis que representam um mínimo na superfície de energia potencial. Os níveis em vermelho são estados de ionização ou eliminação diabática desconsiderando o movimento nuclear. Os níveis de energia marcados com * foram deslocados pelo valor da energia eletrônica do CH_3^+51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Definição
ABS	Solução tampão de acetato (<i>acetate buffer solution</i>)
BH4	Tetrahidrobiopterina
CAT	Catalase
CV	Voltametria Cíclica (<i>Cyclic Voltammetry</i>)
CYP2D6	Enzima citocromo P450 2D6
DES	Desvenlafaxina
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (<i>Density Functional Theory</i>)
DPV	Voltametria de pulso diferencial (<i>differential pulse voltammetry</i>)
EPC	Eletrodo de pasta de carbono
E_{pa}	Potencial de oxidação
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
IRSN	Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina
ISRS	Inibidores seletivos de serotonina
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energia (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MDA	Malondialdeído
MEP	Potencial Eletrostático Molecular (<i>Molecular Electrostatic Potential</i>)
PBS	Solução tampão de fosfato (<i>phosphate buffer solution</i>)
RMSD	Desvio quadrático médio (<i>Root Mean Square Deviation</i>)
SMD	Modelo de solvatação baseado na densidade eletrônica do soluto (<i>Solvation Model based on Solute Electron Density</i>)
SOD	Superóxido dismutase
SWV	Voltametria de onda quadrada (<i>Square Wave Voltammetry</i>)
TD-DFT	Teoria do funcional da densidade dependente do tempo (<i>Time-Dependent Density Functional Theory</i>)
TDM	Transtorno depressivo maior
VEN	Venlafaxina

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 DEPRESSÃO E ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO	23
2.1.1 Estresse Oxidativo na Depressão	23
2.1.2 Marcadores Bioquímicos e Peroxidação Lipídica.....	23
2.2 VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA.....	25
2.2.1 Aspectos Farmacológicos e Estruturais	25
2.3 ELETROANALÍTICA DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS	27
2.3.1 A Importância da Caracterização Eletroquímica	27
2.3.2 Técnicas Voltamétricas e Dinâmica de Transferência de Carga	27
2.3.3 O Estudo da Dependência do pH e Fenômenos de Passivação.....	31
2.4 MECÂNICA QUÂNTICA E MECANISMOS REDOX.....	31
2.4.1 Potencial Eletrostático Molecular (MEP) e Orbitais de Fronteira.....	31
2.4.1 Termodinâmica de Solvatação e Descritores Eletrônicos Globais	33
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
4 MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1 MATERIAIS	37
4.1.1 Substâncias e reagentes.....	37
4.1.2 Equipamentos e utensílios diversos	37
4.2 MÉTODOS.....	37
4.2.1 Medições eletroquímicas.....	37
4.2.2 Cálculos de estrutura eletrônica.....	38

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
5.1 CARACTERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA	41
5.2 ANÁLISES DA ESTRUTURA ELETRÔNICA.....	43
6 CONCLUSÃO.....	55
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
APÊNDICE	64

A depressão tem sido amplamente caracterizada como um dos principais desafios de saúde mental no cenário contemporâneo¹, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos e a dinâmica socioeconômica global. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), essa patologia acomete cerca de 5% da população adulta mundial, consolidando como um grave problema de saúde pública². A magnitude desse panorama é frequentemente agravada por fatores sociais adversos, tais como desigualdades estruturais: renda e trabalho, habitação e ocupação de espaço, isolamento social, vulnerabilidade econômica e disparidades no acesso aos cuidados de saúde^{3,4}.

Há evidências de que condições estressantes podem desencadear o estresse oxidativo e nitrosativo, cenários nos quais as defesas antioxidantes endógenas são sobrecarregadas por altos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Desse modo, o desequilíbrio nos níveis dessas espécies reativas desempenha um papel central na fisiopatologia da depressão⁵. Por exemplo, o estresse celular decorrente do acúmulo de EROs e ERNs pode comprometer severamente a produção de monoaminas através da oxidação da tetraidrobiopterina (BH₄), uma coenzima essencial envolvida na biossíntese de neurotransmissores como a serotonina e noradrenalina. Esse panorama indica que os compostos dotados de perfis antioxidante e capacidade de varredura multialvo podem ser estrategicamente empregados para mitigar o estresse depressivo^{6,7}.

Entre os fármacos usados para tratar a depressão, a venlafaxina (VEN) e seu principal metabólito, a desvenlafaxina (DES), atuam classicamente como inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)^{8–10}. Embora suas eficácias neurofarmacológicas sejam semelhantes,⁸ postula-se que esses compostos exerçam um papel neuroprotetor complementar. Essa capacidade de proteger contra danos celulares pode ser avaliada por meio de sua ação redox sobre a peroxidação lipídica.¹¹ Nesse caso, a eletroanálise constitui uma ferramenta valiosa para fornecer informações detalhadas sobre a cinética da reação redox, a reversibilidade e a estrutura de correlação da transferência elétron-próton.¹¹

A relevância do estudo dessas reações redox reside no fato de que tanto os danos celulares deletérios quanto, os mecanismos de defesa antioxidante são governados, fundamentalmente, por processos de transferência de elétrons e prótons em nível molecular. Uma vez que a fisiopatologia da depressão envolve o estresse oxidativo e a consequente degradação de lipídeos e cofatores essenciais no sistema nervoso central, compostos que apresentam baixos potenciais de oxidação eletroquímica demonstram maior facilidade termodinâmica para doar elétrons. Dessa forma, o mapeamento eletroanalítico dessas reações permite caracterizar a capacidade intrínseca da DES e VEN de atuar como sequestradores de radicais livres, fornecendo um modelo valioso para prever a eficiência de sua atividade redox frente à peroxidação lipídica tecidual^{11,12}.

A química computacional pode ser aplicada para simular vários parâmetros biológicos e químicos por meio de cálculos computacionais. Um desses parâmetros, a eletronegatividade, está diretamente relacionado aos processos redox, os quais também sofrem influência da geometria molecular e das energias dos orbitais de fronteira. Cálculos de estrutura eletrônica baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) constituem excelentes ferramentas para fornecer dados sobre essas distribuições de carga e arranjos espaciais ¹³. Embora o efeito terapêutico primário dos inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) decorra do bloqueio de transportadores específicos na fenda sináptica, estudos sugerem que a fisiopatologia da depressão está intimamente ligada ao estresse oxidativo e ao dano celular no SNC^{14,15}. Nesse contexto, a avaliação e a correlação dos parâmetros redox e computacionais, fornecem informações valiosas sobre uma potencial atividade redox desses compostos, os quais podem atuar de forma complementar na neuroproteção e na atenuação da peroxidação lipídica cerebral.

Neste trabalho, foi realizado um estudo da venlafaxina (VEN) e da desvenlafaxina (DES) por meio de cálculos computacionais e técnicas eletroanalíticas. Os cálculos de DFT forneceram informações sobre a distribuição eletrônica dos orbitais moleculares e seu perfil energético, levando a mapas de Potenciais Eletrônicos Moleculares (MEP) que descrevem a distribuição de carga molecular. Os

resultados teóricos para a VEN e a DES consideram tanto as formas neutras quanto as protonadas dos compostos, além do produto proposto da oxidação.

A teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT) foi empregada para fornecer informações sobre excitações individuais para os 3 primeiros estados eletrônicos excitados. O comportamento redox do VEN e do DES foi medido por análise voltamétrica para avaliar o perfil redox e analisado à luz dos resultados da DFT e da TD-DFT. As formas neutra, protonada e oxidada do VEN e do DES são comparadas para revelar características conservadas e propriedades contrastantes.

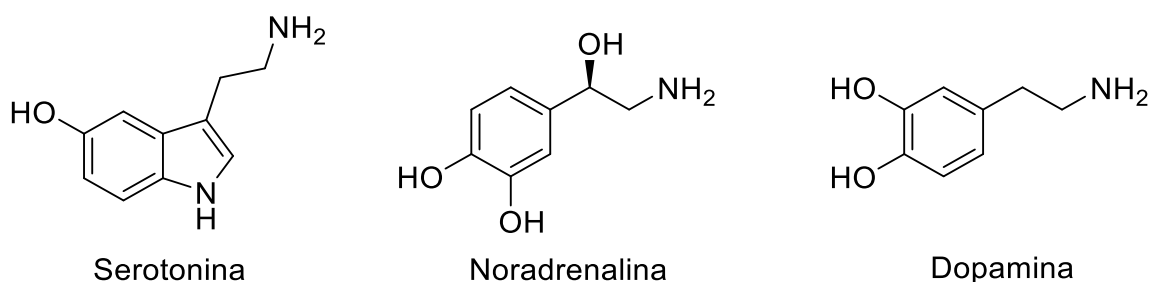
2.1 DEPRESSÃO E ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO

2.1.1 Estresse Oxidativo na Depressão

Tradicionalmente, a fisiopatologia da depressão foi explicada pela hipótese monoaminérgica, fundamentada na deficiência sináptica de neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e dopamina. No entanto, evidências contemporâneas apontam que o transtorno depressivo maior (TDM) possui uma etiologia multifatorial complexa, na qual o estresse oxidativo e o estresse nitrosativo desempenham papéis causais na progressão da doença¹⁶. Esse estado patológico caracteriza-se pelo desequilíbrio homeostático entre a produção exacerbada de EROs e ERNs em detrimento da capacidade de clivagem e neutralização dos sistemas antioxidantes do organismo^{17,18}.

O tecido cerebral apresenta uma vulnerabilidade intrínseca e proeminente ao dano oxidativo e nitrosativo em comparação a outros órgãos. Essa suscetibilidade decorre de um somatório de fatores fisiológicos como possuir um elevado consumo metabólico de oxigênio, abrigar uma alta concentração de ácidos graxos poli-insaturados em suas membranas lipídicas celulares, os quais constituem alvos preferenciais para a peroxidação lipídica e dispõe de defesas antioxidantes endógenas relativamente baixas^{19,20}.

Figura 1. Estruturas químicas dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina.

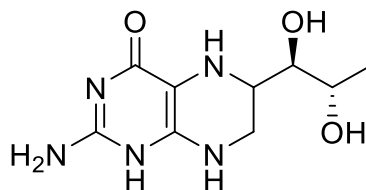


Fonte: autoria própria

O estresse celular gerado pelo acúmulo de radicais livres atua de forma deletéria na síntese de neurotransmissores por meio de duas vias principais. A primeira via envolve a oxidação direta de cofatores enzimáticos essenciais, com destaque para a tetrahidrobiopterina (BH₄)²¹. A BH₄ é um cofator limitante para as

enzimas hidroxilases responsáveis pela biossíntese da serotonina, dopamina e noradrenalina, que sob condições de estresse severo, é oxidada e degradada prematuramente. Esse processo resulta em uma queda acentuada e sustentada na taxa de produção dessas monoaminas agravando o déficit dos neurotransmissores observados clinicamente no TDM²².

Figura 2. Estrutura química do cofator enzimático tetraidrobiopterina.



Tetraidrobiopterina

Fonte: autoria própria

A segunda via correlaciona ao desencadeamento da neuroinflamação crônica. O excesso de radicais livres sinaliza e ativa de forma anômala as células da micróglia, que constituem o sistema imune residente do SNC. Uma vez hiperativada, a micróglia passa a secretar de forma descontrolada citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas IL-1 β e IL-6. Este microambiente inflamatório crônico retroalimenta o estresse oxidativo local e está diretamente associado ao surgimento de sintomas depressivos refratários, além de induzir processos de neurodegradação e perda de plasticidade sináptica em áreas críticas para a regulação do humor e da cognição, como o hipocampo^{16,18}.

2.1.2 Marcadores Bioquímicos e Peroxidação Lipídica

Estudos clínicos e epidemiológicos demonstram que pacientes diagnosticados com depressão exibem níveis flutuantes e significativamente elevados de biomarcadores de dano oxidativo. Entre esses marcadores, o malondialdeído (MDA) destaca-se como o principal indicador de dano estrutural, sendo um subproduto citotóxico direto gerado a partir da cascata de peroxidação de lipídeos componentes das membranas biológicas²³.

O aumento do MDA sinaliza a perda de integridade e da fluidez da membrana neuronal, o que compromete a ancoragem de receptores e transportadores sinápticos.

Paralelamente a esse dano estrutural, observa-se uma exaustão e consequente redução na atividade das defesas antioxidantes endógenas, englobando o decaimento enzimático da superóxido dismutase (SOD), da catalase (CAT) e a depleção dos estoques não enzimáticos da glutatona reduzida (GSH)^{24,25}.

Nesse contexto complexo, o entendimento do papel dos fármacos modernos estendeu-se para além do modelo puramente sináptico. Fármacos pertencentes à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), incluindo a VEN e seu metabólito biologicamente ativo DES, têm sido sistematicamente investigados por suas habilidades em modular o perfil redox sistêmico e cerebral²⁶.

Pesquisas sugerem que a eficácia terapêutica a longo prazo desses compostos não reside unicamente no bloqueio agudo dos transportadores pré-sinápticos, mas está intrinsecamente vinculada a mecanismos de neuroproteção. Essa ação complementar se dá por vias ativas de restabelecimento da expressão gênica e atividade das enzimas antioxidantes celulares, em perfeita sinergia com mecanismos passivos. Sob a perspectiva física, o caráter passivo estrutural consolida-se pelo fortalecimento mecânico da integridade das junções de oclusão da barreira hematoencefálica, as quais são passivamente preservadas contra a degradação física e macromolecular induzida por espécies reativas. Sob a perspectiva químico-quântica, o caráter passivo reativo manifesta-se pela habilidade intrínseca da desvenlafaxina em atuar como um doador eletrônico sacrificial direto, interceptando de forma espontânea e puramente termodinâmica os radicais livres circulantes na interface vascular, o que resulta na atenuação imediata do estresse depressivo de caráter reativo²⁷.

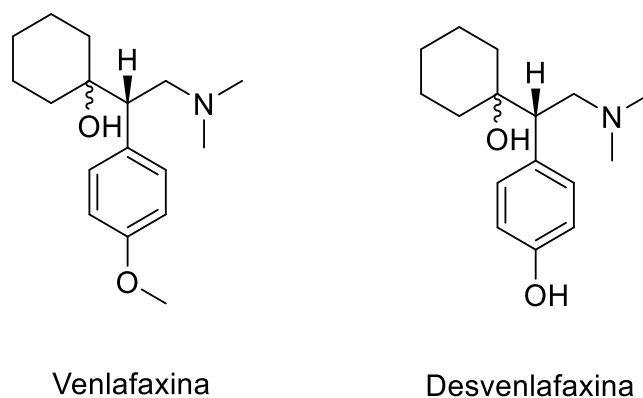
2.2 VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA

2.2.1 Aspectos Farmacológicos e Estruturais

A VEN é um fármaco antidepressivo de segunda geração pertencente à classe dos IRSN. Introduzida na década de 1990, a VEN representou um marco evolutivo no tratamento do TDM, demonstrando clinicamente taxas de remissão e perfis de eficácia superiores aos tradicionais, como os inibidores seletivos de serotonina (ISRS), especialmente em quadros depressivos graves ou refratários²⁸.

A DES, ou O-desmetilvenlafaxina, constitui o principal metabólito ativo da VEN, sendo formado *in vivo* por meio de uma reação de biotransformação hepática caracterizada pela desmetilação oxidativa catalisada pela isoenzima CYP2D6 do complexo citocromo P450. Do ponto de vista estritamente químico e estrutural, a divergência fundamental entre os dois compostos reside no anel aromático na posição quatro onde a VEN possui uma metoxila enquanto na DES esse grupo é substituído por uma hidroxila. Essa modificação estrutural pontual promove alterações nas propriedades físico-químicas, no perfil farmacocinético reduzindo a dependência da DES pelo polimorfismo genético da CYP2D6 e no comportamento redox de ambos os fármacos²⁹.

Figura 3. Ilustração química dos medicamentos venlafaxina e desvenlafaxina.



Fonte: autoria própria

Ambos os fármacos atuam através do bloqueio competitivo e reversível dos transportadores pré-sinápticos de serotonina e noradrenalina, o que culmina no aumentando da disponibilidade e do tempo de residência desses neurotransmissores na fenda sináptica. Contudo, para além dessa assinatura neurofarmacológica primária, as características estruturais desses compostos despertaram o interesse na investigação de suas capacidades intrínsecas em mitigar o estresse oxidativo e nitrosativo tecidual^{28,30}.

A presença da hidroxila na estrutura da DES confere a este composto uma predisposição termodinâmica para atuar como um agente doador de átomos de hidrogênio ou elétrons, estabilizando radicais livres circulantes levando a formação do radical fenoxi. Esse fenômeno guarda estrita correlação com os descritores quânticos

obtidos via cálculos da DFT, nos quais os anéis aromáticos consolidam-se como os principais sítios de oxidação e densidade de carga. Estudos moleculares e ensaios *in vivo* corroboram que a administração crônica de VEN e DES possui a propriedade complementar de restaurar a atividade homeostática de metaloenzimas antioxidantes vitais e reduzir os biomarcadores de peroxidação lipídica em subestruturas cerebrais críticas, incluindo o córtex cerebral e o hipocampo^{31,32}.

2.3 ELETROANALÍTICA DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

2.3.1 A Importância da Caracterização Eletroquímica

A aplicação das técnicas eletroanalíticas na caracterização de compostos com atividade biológica no SNC, como a VEN e DES, transcende a vertente puramente quantitativa, consolidando como uma abordagem para elucidar as propriedades físico-químicas e reativas intrínsecas desses sistemas. A análise por métodos voltamétricos permite mapear as propriedades redox dos compostos e compreender a facilidade ou a barreira cinética com que estes fármacos sofrem processos de oxirredução sob diferentes condições experimentais.

O potencial de oxidação anódico (E_{pa}) constitui um indicativo direto da reatividade química do composto, uma vez que compostos que sofrem oxidação em potenciais mais baixos tendem a apresentar maior facilidade para doar elétrons. No caso dos fármacos, a DES, em decorrência a sua hidroxila fenólica, oxida-se em um potencial significativamente mais baixo em comparação a VEN, cujo grupo metoxila gera um impedimento estérico e eletrônico na densidade de carga do anel aromático. Essa disparidade nos parâmetros de potencial fundamenta a hipótese de que a DES exibe uma capacidade doadora de elétrons³³.

2.3.2 Técnicas Voltamétricas e Dinâmica de Transferência de Carga

O sistema instrumental empregado nas caracterizações voltamétricas constitui um arranjo tripartite integrado, projetado para aplicar perturbações controladas de potencial e registrar em tempo real as correntes elétricas resultantes de processos de transferência de carga na interface eletródica. Esse ecossistema instrumental é composto fundamentalmente por um microcomputador, um

potenciostato/galvanostato e uma célula eletroquímica operando em sistema de três eletrodos.

O computador, equipado com o software de controle instrumental, atua como a unidade central de processamento sendo responsável por parametrizar as variáveis de varredura, digitalizar os comandos de perturbação enviados e processar matematicamente as correntes resultantes, permitindo a eliminação de ruídos capacitivos e a correção automática da linha de base para a geração dos voltamogramas. A transdução e o controle fino desses sinais elétricos são executados pelo potenciostato um circuito eletrônico analógico de realimentação projetado para manter rigorosamente estável a diferença de potencial elétrico estabelecida entre os eletrodos. Para que o potencial imposto sobre a interface de reação seja mantido exato e imutável frente a flutuações de resistência da solução, o potenciostato gerencia eletronicamente a célula utilizando três componentes eletródicos distintos com funções específicas^{34,35}.

O primeiro sendo o eletrodo de trabalho é a interface ativa de transdução do sensor, sobre a qual ocorrem os fenômenos de oxirredução de interesse. A corrente elétrica medida no circuito flui diretamente através de sua superfície, sendo proporcional à concentração de analito que se difunde ou adsorve em sua interface condutora. O segundo sendo o eletrodo de referência possui um potencial constante e conhecido, servindo como o ponto de partida de potencial estável contra o qual o potencial do eletrodo de trabalho é medido e controlado. Essencialmente, nenhuma corrente elétrica passa através do eletrodo de referência durante o experimento, o que impede a polarização de sua interface e garante a fidelidade da leitura de potencial do sistema. O terceiro sendo o eletrodo auxiliar chamado também vulgarmente de contra eletrodo, com função de fechar o circuito de corrente com o eletrodo de trabalho. Toda a corrente gerada pela oxidação na superfície do eletrodo de trabalho flui em direção ao eletrodo auxiliar, evitando que correntes elétricas indesejadas perturbem a estabilidade e a integridade do eletrodo de referência^{34,35}.

Figura 4. Esquema da instrumentação usada na eletroanálise.



Fonte: google imagens

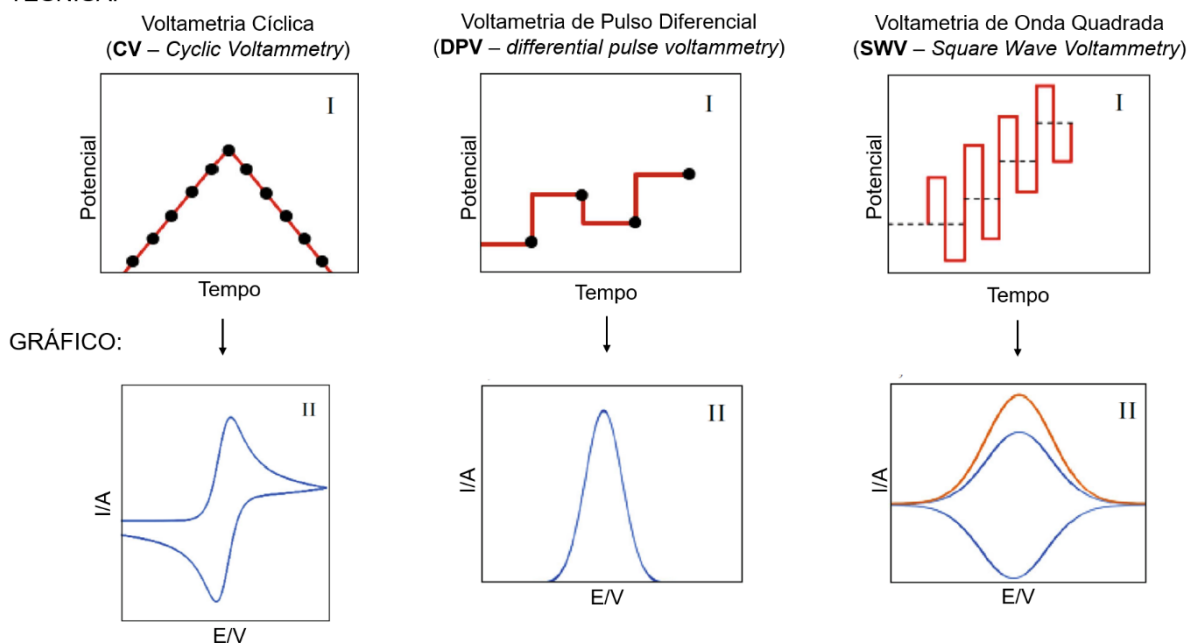
Dentre os métodos de caracterização físico-química de fármacos, as técnicas voltamétricas dinâmicas e de pulso se destacam. A voltametria cíclica (CV – *Cyclic Voltammetry*) é primordialmente utilizada para investigar os aspectos cinéticos da reação redox, a reversibilidade dos processos de transferência eletrônica e os mecanismos acoplados. A partir da avaliação sistemática do perfil do pico anódico sob variações controladas da velocidade de varredura (v), torna-se possível aplicar modelos matemáticos diagnósticos para determinar se o transporte de massa no sistema é governado predominantemente pela difusão linear do analito em direção à interface eletródica ou por fenômenos de adsorção e deposição de espécies na superfície do eletrodo³⁶.

O arranjo instrumental da CV opera mediante a aplicação de uma perturbação de potencial linear e simétrica em formato triangular, a qual é iniciada em um valor predeterminado, progride continuamente até um limite de inversão e retorna em sentido contrário ao potencial inicial. Durante essa varredura simétrica, monitora-se em tempo real a corrente elétrica resultante, permitindo mapear detalhadamente os

perfis de transferência de carga e as propriedades reativas dos intermediários nos sentidos anódico (oxidação) e catódico (redução)^{37,38}.

Figura 5. Formas de onda (I) e gráficos resultantes para técnicas eletroanalíticas (II). Voltametria Cíclica, Voltametria de Pulso Diferencial e Voltametria de Onda Quadrada.

TÉCNICA:



Fonte: adaptado de Alyamni N, Abot J, Zestos A.^{37,38}

Complementarmente, a voltametria de pulso diferencial (DPV – *differential pulse voltammetry*) e a voltametria de onda quadrada (SWV – *Square Wave Voltammetry*) consolidam-se como técnicas de sensibilidade e resolução analítica superiores, ideais para o monitoramento de fármacos em matrizes complexas, tais como formulações farmacêuticas e fluidos biológicos, por minimizarem a contribuição da corrente capacitiva. Na DPV, superpõem-se pequenos pulsos de potencial de amplitude constante à rampa linear, mensurando-se a diferença de corrente imediatamente antes do início e logo ao final de cada pulso, o que reduz substancialmente o ruído capacitivo e resulta em voltamogramas de picos bem definidos^{37,38}.

Por sua vez, a SWV aplica uma modulação de potencial em forma de escada simétrica acoplada a pulsos quadrados simétricos de alta frequência, nos quais ocorrem saltos sucessivos nos sentidos direto e inverso. O registro analítico baseia-se na diferença líquida entre a corrente amostrada no pulso direto e no pulso inverso,

conferindo uma eliminação rigorosa das correntes de fundo e gerando respostas simétricas que otimizam a caracterização de reações e de interesse mecanístico^{37,38}.

2.3.3 O Estudo da Dependência do pH e Fenômenos de Passivação

Um aspecto crítico e informativos na eletroanálise de compostos biologicamente ativos reside no estudo da influência do pH sobre o comportamento molecular. Dado que tanto a VEN quanto a DES possuem grupos funcionais ionizáveis em suas estruturas químicas, as alterações no pH provocam modificações nos seus estados de protonação. Consequentemente, o potencial de oxidação anódico (E_{pa}) varia linearmente em função da acidez ou alcalinidade do meio³⁹.

A análise matemática da inclinação obtida através do gráfico experimental de E_{pa} versus pH permite a aplicação direta da Equação de Nernst⁴⁰ para calcular a estequiometria do processo, determinando a razão entre o número de prótons (H^+) e elétrons (e^-) efetivamente transferidos na etapa limitante da reação. Para a maioria das estruturas orgânicas aromáticas, uma inclinação próxima ao limite teórico nernstiano de 59,2 mV/pH diagnostica um mecanismo coordenado de $1e^-/1H^+$, evidenciando que a reação de oxidação ocorre via formação de radicais livres ou intermediários reativos⁴¹.

Na prática de bancada, um fenômeno intrinsecamente acoplado a este processo é a passivação do eletrodo, caracterizada pelo decaimento sistemático e acentuado da intensidade da corrente de pico em varreduras voltamétricas sequenciais. Esse bloqueio físico sinaliza a geração de intermediários radicalares de oxidação altamente instáveis que participam de reações paralelas e competitivas de eletropolimerização, depondo gradativamente um filme orgânico insolúvel e de caráter isolante sobre a superfície eletródica ativa do sensor⁴².

2.4 MECÂNICA QUÂNTICA E MECANISMOS REDOX

2.4.1 Potencial Eletrostático Molecular (MEP) e Orbitais de Fronteira

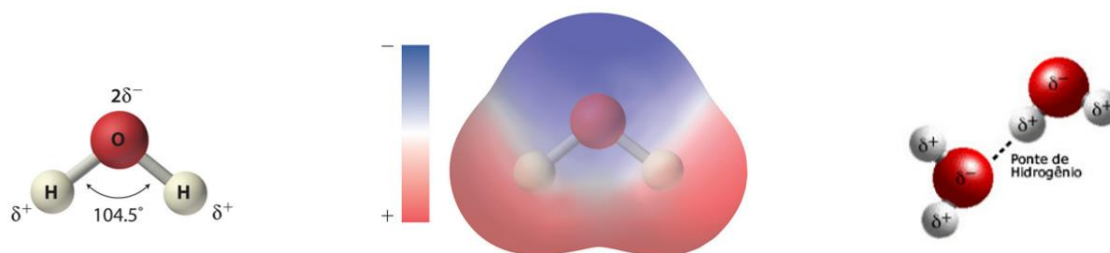
As reações químicas de transferência de carga e os acoplamentos moleculares são governados fundamentalmente pela interação eletrônica entre orbitais moleculares específicos de diferentes sistemas. De acordo com a Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO – *Frontier Molecular Orbitals*), as etapas iniciais de

uma transformação química concentram-se nos orbitais eletrônicos mais energéticos e cinematicamente acessíveis: o orbital ocupado de maior energia (HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*), que reflete a capacidade intrínseca da estrutura em doar densidade eletrônica (sítio de oxidação), e o orbital desocupado de menor energia (LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), que representa a propensão do sistema em aceitar elétrons (sítio de redução). Esses orbitais atuam como as principais portas de entrada para as interações químicas inter e intramoleculares, ditando o controle cinético e a orientação regioquímica das reações^{43,44}.

Complementarmente, os mapas de Potencial Eletrostático Molecular (MEP – *Molecular Electrostatic Potential*) oferecem uma descrição topográfica tridimensional da distribuição de carga sobre a superfície de van der Waals do composto. A análise do MEP permite identificar zonas de reatividade nucleofílica ou eletrofílica por meio de uma graduação de cores calibrada em função de uma escala numérica de potencial energético. Por convenção visual de modelagem, regiões de potenciais fortemente positivos (deficientes em elétrons e propensas a sofrerem ataques nucleofílicos) e potenciais negativos (densas em elétrons e propensas a ataques eletrofílicos) são mapeadas em extremos opostos do espectro cromático selecionado pelo analista. Em estruturas neutras, heteroátomos fortemente eletronegativos dotados de pares de elétrons não compartilhados, como o oxigênio e o nitrogênio, consolidam-se como os centros preferenciais de carga parcial negativa⁴⁴.

Adicionalmente, a diferença energética entre esses estados, denominada *gap* de energia ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$), constitui um descritor quântico essencial de estabilidade global. Magnitudes elevadas de *gap* diagnosticam alta estabilidade termodinâmica, baixa polarizabilidade e menor reatividade química, enquanto *gaps* reduzidos indicam que a nuvem eletrônica molecular é facilmente perturbada, tornando a estrutura altamente suscetível a processos de oxirredução e interações periféricas, conforme ilustrado na figura abaixo⁴⁵.

Figura 6. Ilustração dos ângulos de ligação entre os átomos de uma molécula de água bem como um potencial mapa eletrostático.



Fonte: adaptado de Alexandre Diehl.⁴⁶

A modelagem molecular baseada na Teoria do Funcional da Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) emprega métodos mecânico-quânticos e aproximações matemáticas da densidade eletrônica para calcular tridimensionalmente a conformação geométrica de menor energia livre de uma estrutura no espaço. O nível de teoria escolhido deve ser rigorosamente validado através da comparação das coordenadas atômicas otimizadas com dados experimentais obtidos por cristalografia de raios-x⁴⁷.

Dentro desse critério de concordância estrutural, o Desvio Quadrático Médio (RMSD – *Root Mean Square Deviation*) quantifica a precisão geométrica do modelo; valores reduzidos de RMSD atestam que a geometria teórica calculada mimetiza com fidedignidade o esqueleto molecular no estado sólido. Essa etapa de validação é de suma importância para sistemas sujeitos a variações de pH, pois os cálculos comparativos de efeito de protonação permitem discernir se a adição de prótons nos centros básicos dos compostos provoca distorções conformacionais severas ou se a topologia molecular permanece conservada após a ionização⁴⁸.

2.4.1 Termodinâmica de Solvatação e Descritores Eletrônicos Globais

As propriedades eletrônicas e os potenciais químicos de um composto sofrem modificações drásticas ao se transicionar da fase gasosa isolada (vácuo) para o meio condensado líquido. Em sistemas eletroquímicos e biológicos, simulam-se as interações não covalentes entre o soluto e o meio reacional por meio do ajuste da energia livre de Gibbs (ΔG) através do modelo de solvatação baseado na densidade eletrônica do soluto (SMD – *Solvation Model based on Solute Electron Density*). A

consideração explícita ou contínua do solvente é um pré-requisito crítico na modelagem redox, visto que a energia de solvatação de espécies carregadas ou intermediários radicalares ionizados pode inverter a espontaneidade de uma rota reacional, tornando termodinamicamente inviáveis processos que seriam altamente favoráveis na fase gasosa⁴⁹.

A partir das matrizes energéticas geradas pelos cálculos de DFT acoplados ao modelo SMD, extraem-se os descritores eletrônicos globais fundamentados no Teorema de Koopmans, os quais correlacionam as energias dos orbitais de fronteira com propriedades macroscópicas de reatividade. Dentre esses parâmetros, a energia de ionização (I) mede a barreira de energia necessária para a remoção de um elétron do sistema; magnitudes menores de I traduzem maior facilidade para sofrer oxidação anódica⁵⁰.

A dureza global (η) atua como uma métrica da resistência intrínseca de um composto frente à redistribuição de sua densidade eletrônica quando submetida a um campo elétrico ou ataque químico, ao passo que o potencial químico eletrônico (μ) dita a tendência de escape dos elétrons, indicando a capacidade do sistema em transferir carga para o ambiente circundante^{51,52}.

Por fim, o índice de eletrofilicidade (ω) quantifica a propensão energética global de uma espécie em receber densidade eletrônica de um reservatório externo. Um incremento drástico no valor de ω após a etapa inicial de oxidação é um forte indicativo de que o intermediário gerado (como um radical cátion) comporta-se como uma espécie altamente eletrofílica e instável, a qual buscará estabilização rápida através de reações paralelas de ataque nucleofílico pelo solvente ou por processos coordenados de eletropolimerização na interface do sensor^{51,52}.

Complementarmente, para investigar fenômenos associados a estados eletrônicos excitados, tais como as transições eletrônicas singletos e os espectros de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis), faz-se mandatório o emprego da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT – *Time-Dependent Density Functional Theory*). Esta vertente quântica permite calcular a força do oscilador (f), parâmetro adimensional que mensura a probabilidade de transição dipolo-eletrônica entre os orbitais ocupados e desocupados sob a incidência de

radiação eletromagnética, fornecendo um paralelo teórico direto com os máximos de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$) obtidos experimentalmente em ensaios espectrofotométricos ⁵³.

O objetivo geral do trabalho é caracterizar o comportamento eletroquímico e propor um mecanismo de oxidação anódica dos fármacos antidepressivos VEN e DES sob diferentes condições experimentais, estabelecendo uma correlação mecanística direta entre suas estruturas e suas propriedades redox por meio do acoplamento entre técnicas eletroanalíticas e cálculos de química computacional baseados em DFT e TD-DFT.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a influência do pH no perfil redox;
- Elucidar o mecanismo de transferência de carga;
- Diferenciar o impacto dos grupos funcionais na eletroatividade;
- Investigar a cinética eletrônica e o transporte de massa;
- Determinar a reversibilidade e estabilidade dos intermediários;
- Estabelecer parâmetros analíticos quantitativos;
- Correlacionar dados experimentais com descritores quânticos globais e espectroscópicos.

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Substâncias e reagentes

Todos os produtos químicos e solventes utilizados eram de grau reagente e foram usados sem purificação adicional. Água Milli-Q bidestilada (condutividade $\leq 0.1 \mu\text{Scm}^{-1}$) (Millipore S. A., Molsheim, França) foi usada para todas as soluções. Venlafaxina e desvenlafaxina foram adquiridas da Sigma (St. Louis, MO), e as respectivas soluções estoque foram preparadas imediatamente antes dos experimentos.

4.1.2 Equipamentos e utensílios diversos

Os experimentos voltamétricos foram realizados com um potenciostato/galvanostato mAutolab III integrado ao software GPES 4.9 (EcoChemie, Holanda). As medições eletroquímicas foram realizadas em uma célula de um compartimento de 5,0 mL, com um sistema de três eletrodos composto por um eletrodo de pasta de carbono (preparado com 1 gota de óleo mineral para cada 100mg de pó de carbono), um fio de Pt e Ag/AgCl/KCl (sat.) (Lab solutions, Brasil) representando os eletrodos de trabalho, neutro e de referência, respectivamente. Todos os experimentos foram realizados em triplicata à temperatura ambiente (25 ± 1 °C). Soluções tampão de acetato (ABS) e/ou fosfato (PBS) 0.1 M foram utilizadas como eletrólito que dão origem aos pHs 3,0 - 5,0 - 7,0 - 8,0 e 9,0. Para análise foi usado 1mL da solução tampão ABS ou PBS e 100 μL de solução do composto (10mg do composto dissolvidos em 10mL de etanol).

4.2 MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com a divisão de pesquisa em química teórica (LTCC) do Instituto de Química (IQ) e o Laboratório de QuimiInformática (LCI) Faculdade de Farmácia (FF), Universidade Federal de Goiás (UFG), seção 5.2 análises da estrutura eletrônica.

4.2.1 Medições eletroquímicas

As seguintes condições experimentais foram aplicadas: amplitude de pulso de 50 mV, largura de pulso de 0.2 s e taxa de varredura de 25 mV.s⁻¹ na voltametria de pulso diferencial (DPV). Na voltametria de onda quadrada (SWV), utilizou-se uma amplitude de pulso de 50 mV, frequência de 25 Hz e um incremento de potencial de 2 mV (correspondendo a uma taxa de varredura de 50 mV.s⁻¹). Na voltametria cíclica (CV), foram aplicadas taxas de varredura de 25, 50, 100, 250 e 500 mV.s⁻¹, variando de 0 a 1.1 V. Os voltamogramas de pulso diferencial foram subtraídos do sinal de fundo e corrigidos para a linha de base, e então todos os dados foram analisados e tratados com o software Origin 8.

4.2.2 Cálculos de estrutura eletrônica

Os cálculos de química computacional foram delineados em três etapas complementares, adotando-se estratégias e funcionais específicos para cada finalidade reacional. Na primeira etapa, a distribuição da densidade eletrônica e o *gap* de energia entre os orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO), foi realizado cálculos de estrutura eletrônica e otimizações de geometria molecular com análise vibracional no estado fundamental, utilizando a DFT⁵⁴. Na segunda etapa, com o objetivo de prever o comprimento de onda das transições eletrônicas singletos e as respectivas forças do oscilador, aplicou-se a TD-DFT⁵⁵. Para ambas as etapas iniciais, empregou-se o pacote computacional Gaussian 16, adotando-se o funcional de troca-correlação M06-2X acoplado ao conjunto de bases def2-TZVP. A escolha do funcional híbrido M06-2X justifica-se por sua alta precisão amplamente descrita na literatura para o mapeamento de orbitais de fronteira, descritores de reatividade global e espectroscopia eletrônica em sistemas orgânicos de camada fechada⁵⁶.

Na terceira etapa, direcionada especificamente à investigação termodinâmica e à espontaneidade do processo de desmetilação, utilizou-se o pacote computacional ORCA⁵⁷ foi utilizado nesses cálculos. As otimizações de geometria e os cálculos de frequência vibracional foram realizados usando DFT com o funcional de troca-correlação wB97X-D3^{58,59} e o conjunto de bases def2-TZVP, juntamente com o auxiliar def2-TZVP/J^{60,61} para todos os átomos. O efeito do solvente foi incluído usando o modelo SMD de Truhlar e Cramer,⁴⁹ implementado no programa ORCA, onde a

contribuição eletrostática para a energia é obtida usando o Modelo de Blindagem do Tipo Condutor (COSMO) de Klamt.⁶²

A variação total da energia livre de Gibbs na fase gasosa, ΔG_{gas} , foi avaliada usando

$$\Delta G_{gas} = \sum_i (E_{elec-nuc} + G_{term})_{i,P} - \sum_i (E_{elec-nuc} + G_{term})_{i,R}$$

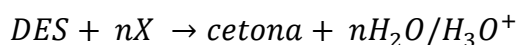
onde $E_{elec-nuc}$ é a energia eletrônica nuclear da espécie e G_{term} é a contribuição térmica para a energia livre de Gibbs, obtida dentro da abordagem do oscilador harmônico e do rotor rígido. A variação de energia do efeito do solvente na solução foi calculada por

$$\Delta G_{sol} = \sum_i (\Delta G_P^{ENP} + \Delta G_P^{CDS})_i - \sum_i (\Delta G_R^{ENP} + \Delta G_R^{CDS})_i$$

onde ΔG^{ENP} representa a contribuição eletrostática para a variação da energia livre, enquanto ΔG^{CDS} é o termo da cavidade. As somas são realizadas sobre todas as espécies reagentes (R) e produtos (P) à temperatura padrão de 298,15 K.

A oxidação e a formação do grupo cetona nos produtos podem ocorrer durante uma interação da DES ou VEN com água (H_2O) ou íon hidroxila (OH^-). O processo geral pode ser expresso da seguinte forma;

Para a DES



Para a VEN



O X nas equações químicas acima denota (H_2O) ou o íon hidroxila (OH^-). Dependendo da natureza do reagente X, H_2O ou (H_3O^+) são gerados. Especificamente, no caso da VEN, metanol (CH_3OH) também é produzido. A natureza exata de X (seja água ou íon hidroxila) determina os produtos específicos formados pela reação.

Para uma caracterização detalhada da estabilidade termodinâmica e do perfil reativo das espécies estudadas, avaliamos globalmente descritores eletrônicos, a saber: potencial químico (μ), dureza global (η) e índice de eletrofilicidade (ω). Esses parâmetros foram derivados das energias dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO), de acordo com o teorema de Koopmans para sistemas de camada fechada, fornecendo uma conexão direta entre as propriedades eletrônicas e o comportamento reativo. O potencial químico μ reflete a tendência de um sistema a perder densidade eletrônica, servindo como um indicador de sua afinidade eletrônica relativa, enquanto a dureza global η quantifica a resistência intrínseca do sistema à redistribuição eletrônica, fornecendo uma medida de sua robustez contra a transferência de carga. Esses parâmetros são obtidos usando as expressões⁶³

$$\mu = \frac{(\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO})}{2}$$

$$\eta = \frac{(\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO})}{2}$$

Complementarmente, o índice de eletrofilicidade é definido como

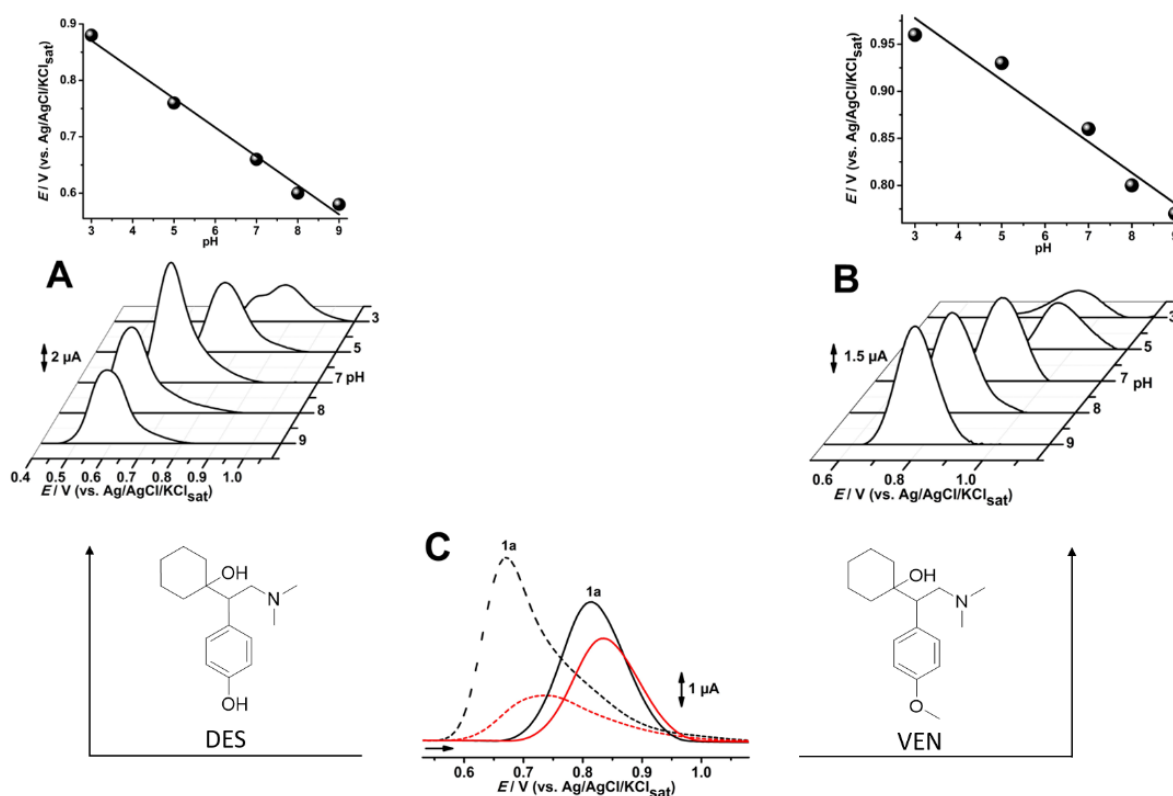
$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

quantifica a capacidade de uma espécie aceitar elétrons, representando o ganho de energia resultante da estabilização eletrônica quando a espécie atinge a saturação de carga a partir de um reservatório de potencial químico zero.

5.1 CARACTERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA

A caracterização eletroquímica foi realizada por meio de análise voltamétrica para DES e VEN. Os voltamogramas foram obtidos em uma faixa de pH de 3 a 9. O perfil redox dos fármacos DES e VEN e sua dependência do pH podem ser vistos e comparados na Figura 5. Com relação à dependência do pH, tanto DES quanto VEN mostraram um aumento na sobrepotencial necessária para o fenômeno de oxidação à medida que o pH se tornava mais ácido. A linearidade foi observada para ambos os compostos entre o potencial máximo anódico e o pH, com um coeficiente de correlação de 0.98 para ambas os compostos.

Figura 7. Voltamogramas de pulso diferencial e potencial de oxidação versus pH da solução variando de 3 a 9 para DES painel (A) e VEN painel (B). O painel (C) mostra a relação dos perfis de DPV da primeira e segunda varreduras sequenciais da DES (linha tracejada preta e vermelha) e para VEN (linha preta e vermelha).



Fonte: autoria própria

A análise dos painéis superiores das Figuras 7A e 7B revela que as retas apresentam uma inclinação próxima a 60 mV/pH. À luz da Equação de Nernst, esse

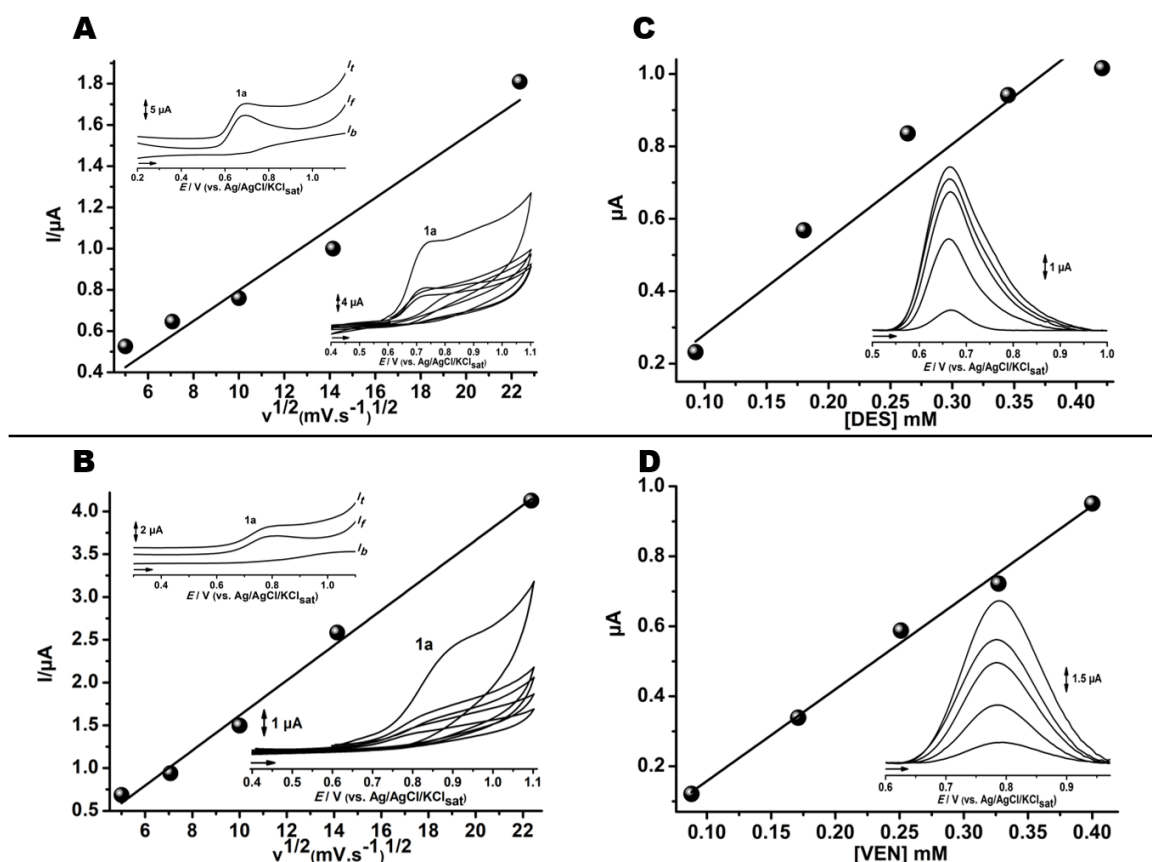
valor experimental converge com o limite teórico de 59,2 mV/pH, diagnosticando que a etapa limitante da oxidação de ambos compostos ocorre via transferência de elétrons e prótons. Essa correspondência matemática chancela uma estequiometria de um para um $1e^-/1H^+$, sugerindo um mecanismo de oxidação específico e altamente coordenado para as duas estruturas ⁶⁴.

Picos anódicos, marcados como 1a na Figura 7C, foram observados em $E_{p1a} = 0.66$ e $0.81V$ para DES e VEN, respectivamente. O potencial máximo do DES relacionado ao processo anódico (linhas tracejadas na Figura 7C) é consistente com espécies eletroativas contendo um grupo hidroxila fenólica ⁶⁵. Como o estudo propõe possíveis vias de oxidação, uma breve indicação do tipo de transformação, como hidroxilação. Alternativamente, a metilação deste grupo eletroativo impede estericamente sua oxidação, consistente com o decaimento da corrente observado e o deslocamento positivo do potencial visto para VEN na Figura 7B,C (linhas contínuas).

As intensidades da corrente de pico também foram significativamente afetadas pelo pH. A DES apresentou a maior intensidade de sinal analítico em pH 7,0 (neutro), enquanto a VEN apresentou sua maior intensidade de sinal em pH 9,0 (alcalino). Isso sugere que a VEN tem uma menor dependência de prótons, o que é consistente com a metilação do grupo hidroxila. Além disso, uma redução significativa na corrente de pico anódico em pH ácido foi observada para ambas as espécies.

Ambos os fármacos apresentaram perfis voltamétricos cíclicos semelhantes em diferentes taxas de varredura, nos quais os processos de oxidação difusional, marcados como 1a na Figura 8A,B, foram evidenciados pela linearidade entre a intensidade do sinal analítico e a raiz quadrada da taxa de varredura.^{65,66} A ausência de picos catódicos nos ensaios de CV e SWV sugere que a DES sofre oxidação irreversível. Isso pode indicar espécies ionizadas distintas ou subprodutos de degradação dependentes do pH para ambos os compostos. O processo de transferência predominante, a reversibilidade e a correlação com a concentração foram verificadas por meio da irreversibilidade da oxidação eletroquímica.^{49,61}

Figura 8. Voltamogramas cíclicos obtidos em diferentes velocidades de varredura (25, 50, 100, 250, 500 mV.s^{-1}) de DES (A) e VEN (B) (Inserção: os respectivos voltamogramas SW). Gráficos de calibração com concentrações crescentes do analito DES (C) e VEN (D).



Fonte: autoria própria

A curva de calibração quantitativa para aumentar a concentração do analito em pH 7,0 é mostrada na Figura 6C, D. Uma tendência linear foi observada de 0.05 a 0.4 mM para DES e VEN, com coeficientes de correlação de 0.93 e 0.95, respectivamente. A DES exibe um comportamento adsorptivo muito mais forte, como pode ser visto na redução do sinal analítico na segunda varredura (Figura 7C). Isso pode ser explicado pela instabilidade do intermediário fenoxi, que sofre uma reação de eletropolimerização, levando a um filme isolante na superfície do eletrodo. O desengorduramento da área eletroativa do eletrodo pode resultar em valores de coeficiente de correlação mais baixos para DES em relação às espécies de VEN.

5.2 ANÁLISES DA ESTRUTURA ELETRÔNICA

Representado na figura 9, na primeira linha (1ª) apresenta a sobreposição das geometrias moleculares; em A (DES) e C (VEN) estão as sobreposições entre as espécies neutras e protonadas na fase gasosa, e em B (DES) e D (VEN) estão as

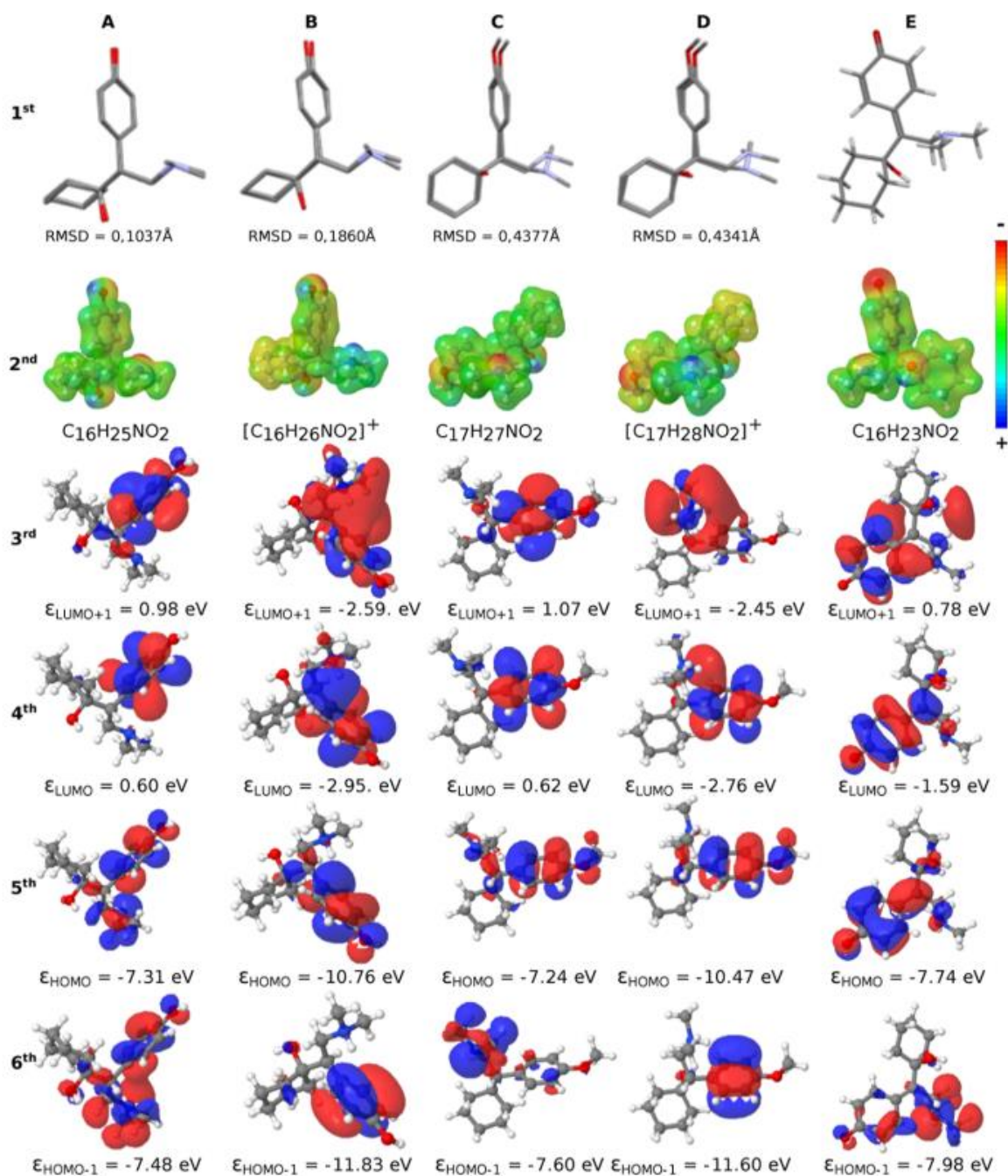
sobreposições das estruturas cristalográficas experimentais^{67,68} com os resultados teóricos no nível de teoria DFT/def2-TZVP/M062x. Os valores de RMSD das posições atômicas entre os resultados experimentais de cristalografia e teóricos para otimização de DFT são 0,4341 Å para a VEN e 0,1860 Å para DES. Tais valores representam uma boa concordância entre as geometrias moleculares no estado sólido (cristalográfica) e na fase gasosa (teórica).

A VEN neutra e protonada apresentam um RMSD de 0,4377 Å, e a DES neutra e protonada apresentam um RMSD de 0,1037 Å. Esses pequenos valores de RMSD indicam que a protonação molecular tem pouca influência na geometria molecular desses compostos. Todos os valores de RMSD foram calculados sem levar em consideração os átomos de hidrogênio. A coluna E representa o produto da oxidação isoladamente.

As superfícies do MEP são mostradas na segunda linha (2ª) da Figura 9. As superfícies do MEP são representadas por cores que variam do azul, representando regiões deficientes em elétrons (+), ao vermelho, representando áreas ricas em elétrons com carga negativa parcial (-), conforme indicado pelas barras de cores adicionadas. Os MEPs demonstram cargas negativas parciais nos átomos de oxigênio para os compostos neutros e protonados.

Espécies neutras também apresentam cargas negativas parciais nos átomos de nitrogênio, enquanto espécies protonadas apresentam uma carga positiva parcial no hidrogênio extra ligado ao átomo de N. Pequenas cargas positivas parciais são observadas nos hidrogênios do grupo hidroxila. A terceira, quarta, quinta e sexta linhas da Figura 9 mostram os orbitais de fronteira LUMO+1, LUMO, HOMO e HOMO-1, respectivamente. Para todas as espécies, os orbitais de fronteira LUMO+1, LUMO, HOMO e HOMO-1 estão localizados no anel aromático.

Figura 9. Sobreposição das estruturas moleculares geométricas (1ª linha), limites de potencial eletrostático molecular (MEP) (2ª linha), distribuição espacial dos orbitais moleculares (3ª e 6ª linhas) para os estados neutro e protonado da DES (colunas A e C) e da VEN (colunas B e D), respectivamente, e seu produto de oxidação (coluna E). A (DES) e C (VEN) mostram a sobreposição das formas neutra e protonada da DES e da VEN. B (DES) e D (VEN) são a sobreposição entre as estruturas geométricas cristalográficas experimentais e as otimizadas por DFT. Os átomos de hidrogênio foram omitidos nas sobreposições das estruturas moleculares e nos cálculos do desvio quadrático médio (RMSD).

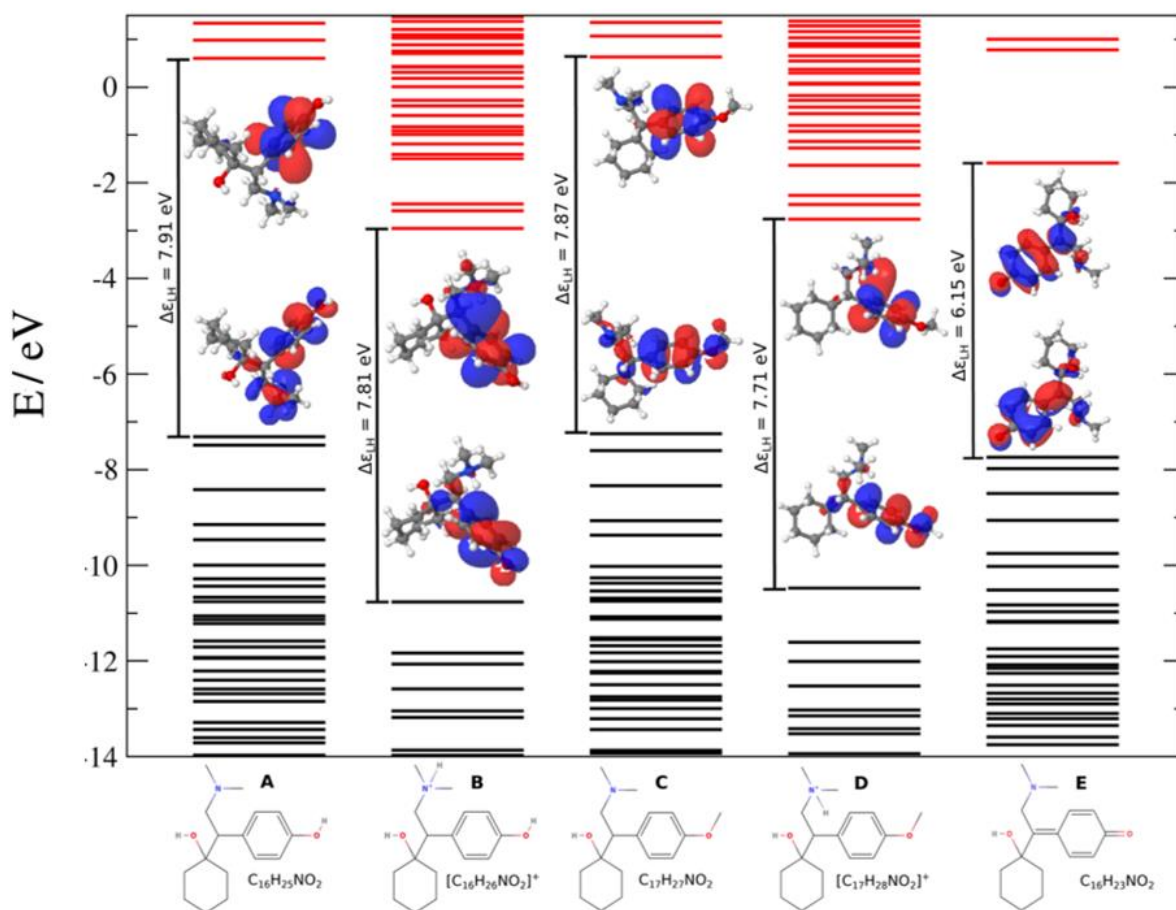


Fonte: autoria própria

Na figura 10, é possível observar os níveis de energia dos orbitais moleculares dos antidepressivos DES e VEN, tanto na forma neutra quanto na protonada, incluindo seus produtos de oxidação. A VEN possui um grupo amina terciária com pKa de 9,24 e um grupo hidroxila fenólica com pKa variando de 10 a 12. Os valores de pKa dos grupos amina e hidroxila aromática sugerem que eles se encontram principalmente na forma protonada em condições de pH fisiológico.

Figura 10. Níveis de energia dos orbitais moleculares da DES e da VEN nas formas neutra e protonada, e seus produtos de oxidação. As barras de energia pretas e vermelhas representam, respectivamente, os orbitais moleculares ocupados e desocupados (HOMO e LUMO, respectivamente). $\Delta\epsilon_{\text{LH}}$ é a diferença HOMO-LUMO em unidades de elétron-volts. (A) é a DES neutra, (B) a DES protonada, (C) a VEN neutra, (D) a VEN protonada e (E) o produto de oxidação.

Fonte: autoria própria



A DES, um importante metabólito ativo da VEN, apresenta valores de pKa de 9,45 para o grupo amina e 10,66 para o grupo hidroxila fenólica, refletindo características de ionização semelhantes. Esses valores de pKa sugerem que tanto a DES quanto a VEN podem existir nas formas neutra ou protonada, dependendo do

pH da solução. Consequentemente, ambos os compostos foram avaliados em suas formas neutras (DES 10A e VEN 10C) e protonadas (DES 10B e VEN 10D), com o produto de oxidação da perda da metila ou do hidrogênio representado na Figura 10E.

A diferença de energia entre o HOMO e o LUMO é quase constante para todas os compostos, variando de 7,71 a 7,91 eV, sendo que as espécies protonadas apresentam um gap HOMO-LUMO menor para ambas as espécies moleculares. A diferença mais significativa é observada no produto de oxidação (E) ilustrado na Figura 10, que apresenta um gap de 6,15 eV. As distribuições espaciais do HOMO e do LUMO de cada espécie molecular estudada são apresentadas na Figura 9, dentro do *gap* entre os níveis de energia ocupados e desocupados, mostrando que os orbitais HOMO e LUMO estão localizados no anel aromático dos compostos. Observando as diferenças nos níveis de energia do HOMO entre as espécies VEN e DES, verifica-se uma diferença significativa de aproximadamente 0,12 eV entre as espécies não protonadas e cerca de 0,22 eV entre as espécies protonadas demonstradas na figura 9. Essa diferença pode influenciar a dureza à oxidação de ambas as espécies, potencialmente explicando a mudança de potencial observada em seus processos de oxidação durante os testes eletroanalíticos.

Com base nos valores de pKa e nos resultados analíticos, as energias livres de reação entre os fármacos e a água ou os íons hidróxido foram avaliadas, considerando os fármacos em suas formas neutras. Os valores de energia livre de Gibbs calculados no nível teórico WB97X-D3/def2-TZVP na fase gasosa e em um meio solvente WB97X-D3/def2-TZVP/SMD estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Energia Livre de Gibbs em kcal/mol calculada para a reação entre o DES e o VEN com as espécies H₂O e OH^{-a}

Reagentes	Produtos	ΔG_{gas}	ΔG_{sol}
DES + 2H ₂ O	2H ₃ O ⁺	439,22	-175,00
DES + 2OH ⁻	H ₂ O	-32,92	189,13
VEN + 2H ₂ O	2H ₃ O ⁺ + CH ₃ OH	435,41	-177,00
VEN + 2OH ⁻	H ₂ O + CH ₃ OH	-36,73	187,20

^aA cetona é omitida nos produtos, mas deve ser levada em consideração nos cálculos.

Fonte: autoria própria

Como mencionado, a interação com o solvente altera o perfil energético da reação. A variação na energia livre de Gibbs na fase gasosa indica (ΔG_{gas}) que as interações entre a DES e a VEN são energeticamente favoráveis com o íon hidróxido

e desfavoráveis em água. Em contraste, esse perfil se inverte no meio solvente, indicando que não há competição entre os íons hidrônio da autoionização da água e as moléculas de água, corroborando assim os resultados ótimos em pH 7. Os perfis distintos entre as fases gasosa e solvatada podem ser atribuídos à carga negativa do íon hidróxido, que intensifica sua interação na fase gasosa. Além disso, em um meio solvente, o íon hidrônio é solvatado por moléculas de água, diminuindo assim sua disponibilidade e tornando a interação entre o fármaco e o íon hidrônio termodinamicamente desfavorável, diminuindo o sobrepotencial de oxidação.

É importante notar que as reações químicas avaliadas ocorrem em um meio heterogêneo e envolvem mecanismos complexos. Consequentemente, a análise termodinâmica realizada neste estudo não leva em conta totalmente a complexidade dos mecanismos de reação ou a cinética de cada etapa. No entanto, estudos experimentais^{65,69} sugerem que o processo de oxidação leva à formação de um carbocátion no anel aromático, seguido por uma etapa de desmetilação apresentado na figura 10E. Dada a semelhança estrutural entre a VEN e a DES, é razoável esperar que a energia livre para a formação do carbocátion e o processo de desmetilação ou desprotonação seja semelhante para ambos os compostos. Isso sugere que os valores de (ΔG_{gas}) e (ΔG_{sol}) obtidos na Tabela 1 são consistentes com as observações experimentais.

A caracterização dos estados eletrônicos excitados e a previsão dos perfis espectrofotométricos teóricos para a VEN e DES foram realizadas por meio de cálculos de TD-DFT. Os parâmetros computacionais de comprimento de onda (λ) energia de transição e força do oscilador (f), bem como as principais contribuições orbitais associadas às três primeiras transições eletrônicas verticais singleto-para-singleto ($S_0 \rightarrow S_1$, $S_0 \rightarrow S_2$ e $S_0 \rightarrow S_3$), encontram-se compilados na Tabela 2.

Tabela 2. Comprimento de onda TD-DFT (λ), força do oscilador (f) em unidades arbitrárias e a principal contribuição orbital para as três primeiras transições eletrônicas.

Compostos		λ/nm	f	Transição Principal
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$	Primeiro	234.99	0.0253	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO
	Segundo	213.04	0.0028	HOMO $\rightarrow$ LUMO
	Terceiro	202.68	0.1073	HOMO $\rightarrow$ LUMO+1
$[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2]^+$	Primeiro	235.93	0.0262	HOMO $\rightarrow$ LUMO
	Segundo	204.69	0.0896	HOMO $\rightarrow$ LUMO+2
	Terceiro	199.37	0.0333	HOMO $\rightarrow$ LUMO+1

C ₁₇ H ₂₇ NO ₂	Primeiro	238.68	0.0227	HOMO → LUMO
	Segundo	208.96	0.2290	HOMO → LUMO+1
	Terceiro	196.01	0.0291	HOMO-1 → LUMO
[C ₁₇ H ₂₈ NO ₂] ⁺	Primeiro	240.32	0.0211	HOMO → LUMO+1
	Segundo	219.93	0.0193	HOMO → LUMO
	Terceiro	213.25	0.2477	HOMO → LUMO+1
C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	Primeiro	389.88	0.0003	HOMO-2 → LUMO
	Segundo	301.54	0.0169	HOMO-1 → LUMO
	Terceiro	282.21	0.7121	HOMO → LUMO

Fonte: autoria própria

Esses resultados são geralmente comparados com os dados espectroscópicos UV-vis. Os resultados mostram que as três primeiras excitações eletrônicas ocorrem na região UV, com as maiores intensidades observadas na faixa UVB. As transições de menor energia, correspondentes aos comprimentos de onda mais longos, têm pequenas forças de oscilador para todas os compostos. As transições HOMO-LUMO são fracas para quase todos os compostos, exceto o produto de oxidação, que tem uma força de oscilador de 0,7121, quase três vezes o maior valor encontrado para a VEN protonada. A transição HOMO → LUMO+1 exibe a maior intensidade de absorção para as espécies neutras de DES e VEN. Em contraste, para a DES e a VEN ionizadas, a transição HOMO → LUMO+2 torna-se o pico de absorção mais alto.

A reação eletroquímica ocorre através da transferência de elétrons entre orbitais moleculares definidos, que quando um composto passa do estado neutro ou protonado para o estado ionizado (oxidado) no eletrodo, sua estrutura e seus níveis de energia sofrem uma alteração profunda. Nesse processo, um elétron é transferido de um orbital de alta energia, como os orbitais moleculares ocupados de maior energia (HOMO, HOMO-1), associados ao agente redutor para um orbital molecular vazio de menor energia, como o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO, LUMO+1), associado ao agente oxidante.

De acordo com os perfis de densidade eletrônica apresentados na Figura 9, os orbitais HOMO e HOMO-1 nas formas neutras de ambos os fármacos na fase gasosa (vácuo) encontram-se predominantemente localizados sobre o anel aromático e exibem autovalores de energia orbital situados na faixa de -7,31 eV para DES e -7,24 eV para VEN. Contudo, quando submetidos ao modelo de solvatação continuada baseado em SMD para mimetizar o ambiente reacional aquoso, esses níveis de

energia sofrem uma forte estabilização termodinâmica induzida pelo meio dielétrico, deslocando os seus respectivos potenciais de ionização vertical efetivos ($I = -E_{\text{HOMO}}$) para os valores de 8,182 eV e 7,756 eV apresentados na Tabela 3. Nas formas protonadas, esses orbitais permanecem centrados no núcleo aromático, mas apresentam níveis de energia orbital cerca de 3 eV mais profundos (mais estáveis) do que nas espécies desprotonadas correspondentes.

Nesse contexto, pode-se inferir que a mudança de potencial observada nos processos de oxidação é atribuível tanto à diferença de energia entre os orbitais quanto à presença do grupo metil na VEN, que contribui para a estabilização da carga positiva desenvolvida no anel aromático. A possível similaridade entre os mecanismos de oxidação da VEN e do DES é corroborada pelos valores de energia livre da reação, que são bastante comparáveis, tanto na fase gasosa quanto em solução.

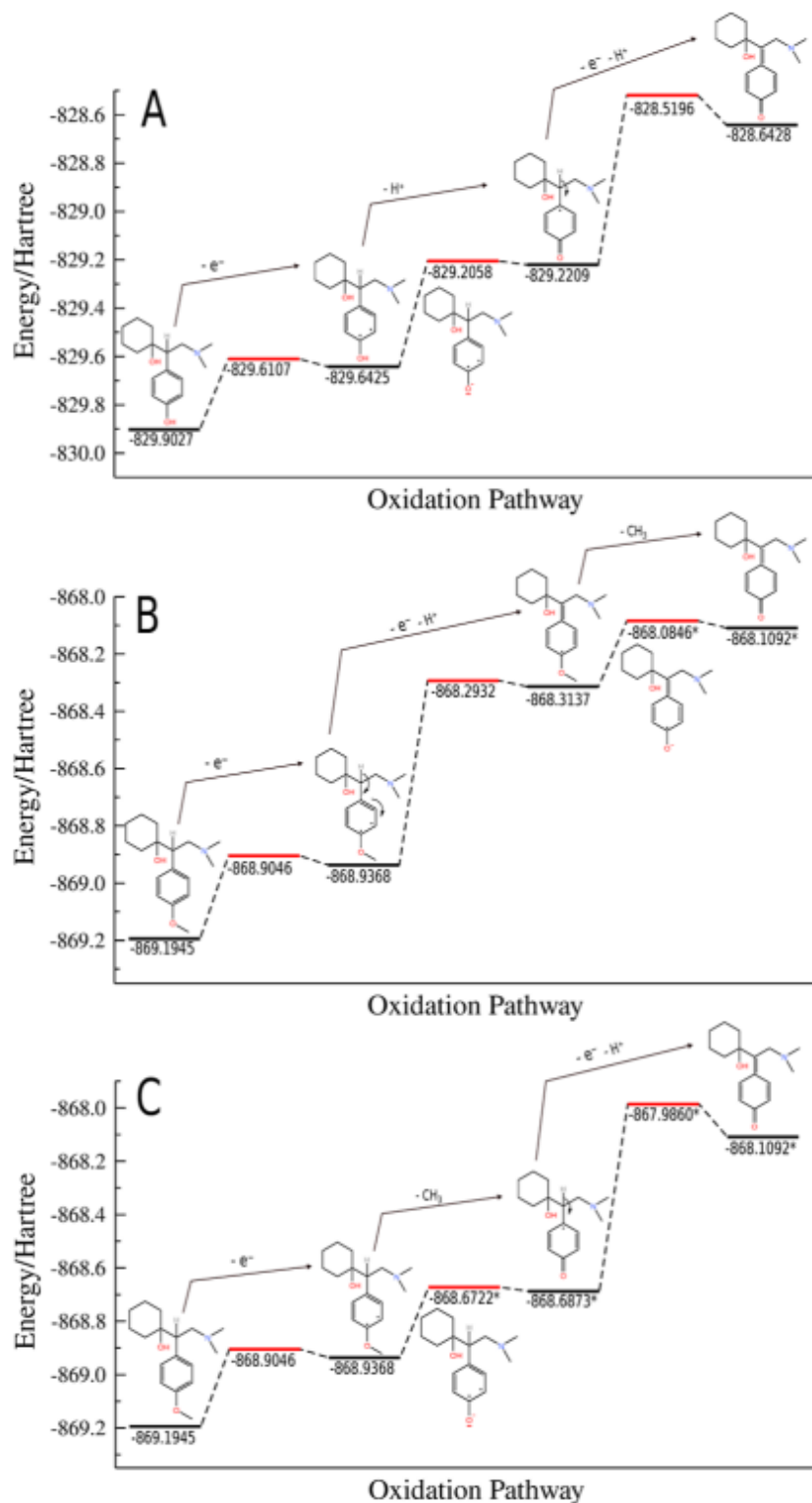
Dessa forma, foi elaborado um esquema da via de oxidação da VEN é proposto para o composto de DES na Figura 11A, e duas vias alternativas para a VEN são apresentadas nas Figuras 9B e 9C. A via de oxidação alternativa da Figura 9C é muito semelhante àquela proposta por Sanghavi e Srivastava⁶⁵. Os níveis de energia para cada etapa do processo foram calculados em DFT/def-TZVP/M06-2x e são dados em unidades hartree.

- Mecanismo A (DES): Primeiro o composto perde 1 elétron e 1 próton (H^+) e, só depois, sofre a segunda oxidação para atingir o produto final.

Ambas as rotas B e C começam com o composto neutro de VEN e terminam exatamente no mesmo produto final (a cetona oxidada e desmetilada). A diferença crucial está na ordem cronológica em que os pedaços do composto são removidos:

- Mecanismo B (VEN): Primeiro o composto perde 1 elétron e 1 próton (H^+) e, só depois, perde o grupo metila (CH_3^+).
- Mecanismo C (VEN): Primeiro o composto perde o grupo metila (CH_3^+) e, só depois, perde 1 elétron e 1 próton (H^+).

Figura 11. Propostas mecanísticas de vias de oxidação para DES (A) e VEN (B) e (C). Os estados de energia representados em preto são geometrias moleculares estáveis que representam um mínimo na superfície de energia potencial. Os níveis em vermelho são estados de ionização ou eliminação diabática desconsiderando o movimento nuclear. Os níveis de energia marcados com * foram deslocados pelo valor da energia eletrônica do CH_3^+ .



Fonte: autoria própria

Os níveis de energia, na Figura 11, são representados em preto as energias das estruturas moleculares otimizadas (estruturas estáveis), apresentando apenas números reais para as frequências vibracionais, enquanto os níveis de energia representados em vermelho são energias moleculares correspondentes ao processo de ionização ou eliminação diabática, desconsiderando o movimento nuclear. Para o composto de VEN, tanto no mecanismo 11B quanto no 11C, as energias foram ajustadas adicionando a energia do cátion metil ($-39,4664$ hartree) aos produtos após a eliminação do grupo metil. A energia do íon CH_3^+ usado para deslocar as energias foi calculada no mesmo nível de teoria.

Para ambas os compostos, o orbital molecular ocupado individualmente, na primeira etapa da via de oxidação, está distribuído por todo o anel aromático. Apesar disso, para facilitar a visualização do processo de oxidação, a carga atômica parcial estimada por meio de química computacional de Mulliken, foi colocada no átomo de carbono com a maior carga, obtidos nos cálculos. A comparação dos mecanismos de oxidação propostos para a VEN nas Figuras 11B e 11C mostra que eles são os mesmos na primeira etapa do processo, mas diferentes na segunda e terceira etapas. Na segunda etapa, a energia necessária para que a eliminação ocorra é maior em B do que em C.

A diferença de energia entre o estado estável em B tem um valor de $0,6436$ hartree devido à oxidação e eliminação do próton (H^+), enquanto em C tem um valor de $0,2646$ hartree correspondente à eliminação de CH_3^+ . Na terceira etapa, o processo geral é invertido nas propostas B e C em relação as energias, o mecanismo C exige pouca energia para finalizar a reação, enquanto o B exige muito mais energia. A eliminação de CH_3^+ em B tem um valor de $0,7013$ hartree e a oxidação e eliminação de (H^+) com um valor de $0,2291$ hartree. Portanto, em termos de energia total para atingir o produto de oxidação, o mecanismo B tem uma diferença de energia menor ($0,8727$ hartree) do que o mecanismo C ($0,9659$ hartree).

A análise integrada dos descritores quânticos (Tabela 3) permite inferências não apenas sobre a estabilidade relativa das espécies, mas também sobre sua reatividade global e a direcionalidade preferencial dos processos de transferência de elétrons. Especificamente, sistemas caracterizados por alta dureza global e potenciais

químicos menos positivos demonstram maior estabilidade termodinâmica, enquanto valores altos de ω indicam um caráter eletrofílico pronunciado, sugerindo uma propensão a atuar como aceptores de carga em interações químicas. Essa abordagem, portanto, fornece uma proposta teórica para sugerir e compreender comportamentos reativos.

Tabela 3. Descritores eletrônicos, potencial de ionização (I); afinidade eletrônica (A); potencial eletrônico (μ); dureza global (η); índice de eletrofilicidade (ω), calculados para VEN, DES e seu produto de oxidação comum^a

Composto	$I = -\epsilon_{\text{HOMO}}$	$A = -\epsilon_{\text{LUMO}}$	μ	η	ω
DES	8.182	-1.662	-3.2597	4.9220	1.0794
VEN	7.756	-2.021	-2.8688	4.888	0.8410
Produto de Oxidação	8.641	0.609	-4.6251	4.0156	2.6636

^aTodos os valores são dados em elétron-volts (eV).

Fonte: autoria própria

A análise comparativa dos descritores em meio solvatado revela que a DES apresenta um potencial de ionização vertical ($I = 8,182$ eV) ligeiramente superior ao da VEN ($I = 7,756$ eV). Embora o menor valor de I isolado para a VEN sugira uma labilidade eletrônica inicial na fase gasosa devido ao efeito indutivo doador do grupo metoxila, os dados experimentais voltamétricos demonstram o comportamento oposto, com a DES oxidando-se em um potencial significativamente menor e mais favorável ($E_{p1a} = 0,66$ V) do que a VEN ($E_{p1a} = 0,81$ V).

Essa aparente divergência é perfeitamente elucidada ao se considerar que a oxidação da DES ocorre diretamente no grupo hidroxila. Logo após a primeira transferência de carga, a DES sofre uma desprotonação imediata que gera o radical intermediário fenoxi. Esse intermediário usufrui de uma expressiva estabilização por ressonância no anel aromático, atuando como a verdadeira força motriz termodinâmica que rebaixa o sobrepotencial experimental do fármaco. Em contrapartida, a metilação desse sítio eletroativo na VEN introduz uma severa barreira cinética e a necessidade de uma etapa subsequente de desmetilação oxidativa, com perda de CH_3^+ , justificando o deslocamento do seu pico anódico para valores mais positivos na escala voltamétrica.

O Potencial Químico μ , que mede a tendência de um sistema perder densidade eletrônica, é menos negativo para VEN ($-2,869$ eV) do que para DES ($-3,260$ eV).

Isso confirma a maior tendência termodinâmica do VEN de atuar como um agente redutor (doador de elétrons), apesar das barreiras cinéticas. Seguindo na oxidação, o produto formado exibe um potencial químico significativamente mais negativo ($-4,625$ eV), indicando uma estabilização eletrônica substancial, que atua como força motriz para a reação. A dureza global (η), relacionada à resistência a mudanças na distribuição eletrônica, é ligeiramente menor para o VEN ($4,888$ eV) em comparação com o DES ($4,922$ eV).

Uma dureza menor implica maior polarizabilidade e, conseqüentemente, maior reatividade intrínseca, o que é consistente com o perfil reativo do VEN. O produto de oxidação exibe uma dureza global ainda mais reduzida ($4,016$ eV), refletindo seu caráter eletrofílico pronunciado. O índice de eletrofilicidade (ω) do produto de oxidação ($2,664$ eV) é notavelmente maior do que o dos precursores (VEN: $0,841$ eV; DES: $1,079$ eV). Esse aumento drástico confirma que a oxidação gera uma espécie altamente eletrofílica que pode facilmente sofrer ataques nucleofílicos, como a hidratação proposta no mecanismo, ou participar de reações de eletropolimerização, como sugerido pelo decaimento do sinal analítico na segunda varredura voltamétrica para DES.

A presente investigação mapeou com os perfis redox e a reatividade molecular da VEN e DES, cumprindo as metas traçadas através do acoplamento entre técnicas eletroanalíticas experimentais e química computacional. Os ensaios voltamétricos demonstraram processos de oxidação anódica dependentes do pH com estequiometria coordenada de $1e^-/1H^+$ na etapa limitante da reação, o que se correlaciona aos estados de protonação mapeados via MEP e ao custo energético em *hartree* calculado para as etapas de ionização e desprotonação na superfície de energia potencial.

A diferenciação estrutural entre os fármacos foi elucidada. Embora a VEN exiba menor potencial de ionização vertical em meio solvatado 7,756 eV devido ao efeito indutivo do grupo metoxila, a DES apresentou maior facilidade de oxidação experimental $E_{pa} = 0,66V$ vs. $0,81V$ para a VEN em decorrência da expressiva estabilização por ressonância sofrida por seu intermediário radicalar fenoxi. Os ensaios de variação da velocidade comprovaram um regime de transferência de massa governado por difusão linear, contudo, o comportamento adsorptivo e a passivação interfacial observados para a DES foram associados ao aumento no índice de eletrofilicidade de suas espécies oxidadas, que sofrem eletropolimerização sobre o sensor.

A natureza irreversível dos processos redox foi confirmada pela ausência de picos catódicos, enquanto o mapeamento termodinâmico via energia livre de Gibbs solvatada validou as rotas propostas, revelando que a oxidação da VEN exige uma desmetilação oxidativa energeticamente mais custosa (mecanismo B). Adicionalmente, curvas de calibração corroboraram via DPV e SWV. Por fim, as geometrias otimizadas foram entendidas frente a dados cristalográficos por baixos valores de RMSD e as simulações de TD-DFT demonstraram o perfil UV-Vis experimental, mostrando que a transição para um sistema quinóide altamente conjugado no produto final desloca a banda para o orbital LUMO+2 com elevação drástica na força do oscilador $f = 0,7121$.

Em suma, a hibridização metodológica implementada demonstrou ser uma ferramenta robusta para desvendar a físico-química dos compostos. Os resultados

consolidam o entendimento sobre a mudança eletrônica desses antidepressivos, fornecendo subsídios teóricos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hidaka, B. H. Depression as a disease of modernity: Explanations for increasing prevalence. *J. Affect. Disord.* **140**, 205–214 (2012).
2. Cassano, P. & Fava, M. Depression and public health. *J. Psychosom. Res.* **53**, 849–857 (2002).
3. Herrman, H. *et al.* Time for united action on depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. *The Lancet* **399**, 957–1022 (2022).
4. Sena, T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis* **11**, 96 (2014).
5. Jaouad Bouayed, Hassan Rammal & Rachid Soulimani. Oxidative stress and anxiety: Relationship and cellular pathways. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2**, 63–67 (2009).
6. Neurauter, G. *et al.* Chronic Immune Stimulation Correlates with Reduced Phenylalanine Turnover. *Curr. Drug Metab.* **9**, 622–627 (2008).
7. Fedoce, A. das G. *et al.* The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Free Radic. Res.* **52**, 737–750 (2018).
8. Colvard, M. D. Key differences between Venlafaxine XR and Desvenlafaxine: An analysis of pharmacokinetic and clinical data. *Mental Health Clinician* **4**, 35–39 (2014).
9. Holliday, S. M. & Benfield, P. Venlafaxine. *Drugs* **49**, 280–294 (1995).
10. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B. C. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill vol. 65 (McGraw-Hill, 2018).
11. Abdel-Wahab, B. A. & Salama, R. H. Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **100**, 59–65 (2011).

12. Rodrigues, E. S. B. *et al.* Electrochemical Characterization of Central Action Tricyclic Drugs by Voltammetric Techniques and Density Functional Theory Calculations. *Pharmaceuticals* **12**, 116 (2019).
13. de Macêdo, I. Y. L. *et al.* Electrochemical characterizations of darbufelone, a di-tert-butylphenol derivative, by voltammetric techniques and density functional theory calculations. *Electrochim. Acta* **268**, 462–468 (2018).
14. Correia, A. S., Cardoso, A. & Vale, N. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants* **12**, 470 (2023).
15. Ribaud, G., Bortoli, M., Pavan, C., Zagotto, G. & Orian, L. Antioxidant Potential of Psychotropic Drugs: From Clinical Evidence to In Vitro and In Vivo Assessment and toward a New Challenge for in Silico Molecular Design. *Antioxidants* **9**, 714 (2020).
16. Moylan, S. *et al.* Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci. Biobehav. Rev.* **45**, 46–62 (2014).
17. Kubera, M., Obuchowicz, E., Goehler, L., Brzeszcz, J. & Maes, M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 744–759 (2011).
18. Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free Radicals in Biology e Medicine*. (Oxford, Croydon, 2015).
19. Halliwell, B. & Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. (Oxford University Press, 2015). doi:10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001.
20. Copley, J. N., Fiorello, M. L. & Bailey, D. M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.* **15**, 490–503 (2018).
21. Poucher, S. M. *et al.* An assessment of the *in vivo* efficacy of the glycogen phosphorylase inhibitor GPI688 in rat models of hyperglycaemia. *Br. J. Pharmacol.* **152**, 1239–1247 (2007).

22. Moylan, S. *et al.* Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci. Biobehav. Rev.* **45**, 46–62 (2014).
23. Ayala, A., Muñoz, M. F. & Argüelles, S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, 1–31 (2014).
24. Ait Tayeb, A. E. K. *et al.* Major Depressive Disorder and Oxidative Stress: A Review of Peripheral and Genetic Biomarkers According to Clinical Characteristics and Disease Stages. *Antioxidants* **12**, 942 (2023).
25. Jiménez-Fernández, S. *et al.* Oxidative Stress and Antioxidant Parameters in Patients With Major Depressive Disorder Compared to Healthy Controls Before and After Antidepressant Treatment. *J. Clin. Psychiatry* **76**, 1658–1667 (2015).
26. Jiménez-Fernández, S. *et al.* Oxidative Stress and Antioxidant Parameters in Patients With Major Depressive Disorder Compared to Healthy Controls Before and After Antidepressant Treatment. *J. Clin. Psychiatry* **76**, 1658–1667 (2015).
27. Harty, S., Sella, F. & Cohen Kadosh, R. Transcranial Electrical Stimulation and Behavioral Change: The Intermediary Influence of the Brain. *Front. Hum. Neurosci.* **11**, (2017).
28. Muth, E. A. *et al.* Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem. Pharmacol.* **35**, 4493–4497 (1986).
29. Deecher, D. C. *et al.* Desvenlafaxine Succinate: A New Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **318**, 657–665 (2006).
30. López-Muñoz, F. & Álamo, C. Active Metabolites as Antidepressant Drugs: The Role of Norquetiapine in the Mechanism of Action of Quetiapine in the Treatment of Mood Disorders. *Front. Psychiatry* **4**, (2013).
31. Alharbi, K. S. Anticonvulsant effects of desvenlafaxine on modulating brain monoamine and oxidative stress in mice. *Brazilian Journal of Biology* **83**, (2023).

32. Krass, M., Wegener, G., Vasar, E. & Volke, V. The antidepressant action of imipramine and venlafaxine involves suppression of nitric oxide synthesis. *Behavioural Brain Research* **218**, 57–63 (2011).
33. Alves, C. Q., David, J. M., David, J. P., Bahia, M. V. & Aguiar, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. *Quim. Nova* **33**, 2202–2210 (2010).
34. Scholz, F. Voltammetric techniques of analysis: the essentials. *ChemTexts* **1**, 17 (2015).
35. Bond, A. M., Duffy, N. W., Guo, S.-X., Zhang, J. & Elton, D. Changing the Look of Voltammetry. *Anal. Chem.* **77**, 186 A-195 A (2005).
36. Nicholson, R. S. & Shain, Irving. Theory of Stationary Electrode Polarography. Single Scan and Cyclic Methods Applied to Reversible, Irreversible, and Kinetic Systems. *Anal. Chem.* **36**, 706–723 (1964).
37. Alyamni, N., Abot, J. L. & Zestos, A. G. Perspective—Advances in Voltammetric Methods for the Measurement of Biomolecules. *ECS Sensors Plus* **3**, 027001 (2024).
38. Vilasó-Cadre, J. E. *et al.* Voltammetry and Related Electrochemical Methods Based on Low-Cost Instrumentation: a Review from Basic to Advanced. *Journal of Analytical Chemistry* **79**, 520–539 (2024).
39. Marenich, A. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **113**, 6378–6396 (2009).
40. Silva, D. & Borges, E. A EQUAÇÃO DE NERNST: ORIGENS E CONTEXTO TERMODINÂMICO. *Quim. Nova* <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20250029> (2025) doi:10.21577/0100-4042.20250029.
41. Gründer, Y. *et al.* Cu(111) in chloride containing acidic electrolytes: Coadsorption of an oxygenated species. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **712**, 74–81 (2014).

42. Han, S. J. *et al.* Non-platinum oxygen reduction electrocatalysts based on carbon-supported metal–polythiophene composites. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **655**, 39–44 (2011).
43. Silva, A. D. da, Nascimento, G. X. do, Quattrocioni, D. G. S., Martinazzo, A. P. & Paes, L. W. C. Propriedades químico-quânticas utilizando o método TFD: uma ferramenta teórica aplicada no estudo de inibidores de corrosão. *Research, Society and Development* **9**, e2291210499 (2020).
44. Drissi, M. *et al.* Theoretical and Experimental Electrostatic Potential around the m-Nitrophenol Molecule. *Molecules* **20**, 4042–4054 (2015).
45. Pearson, R. G. The HSAB Principle — more quantitative aspects. *Inorganica Chim. Acta* **240**, 93–98 (1995).
46. Alexandre Diehl. Fundamentos da modelagem Molecular . https://wp.ufpel.edu.br/diehl/files/2019/03/lec1_idmsf.pdf.
47. Wappett, D. A. & Goerigk, L. Benchmarking Density Functional Theory Methods for Metalloenzyme Reactions: The Introduction of the MME55 Set. *J. Chem. Theory Comput.* **19**, 8365–8383 (2023).
48. Rodrigues, E. S. B. *et al.* Electrochemical Characterization of Central Action Tricyclic Drugs by Voltammetric Techniques and Density Functional Theory Calculations. *Pharmaceuticals* **12**, 116 (2019).
49. Marenich, A. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *Journal of Physical Chemistry B* **113**, 6378–6396 (2009).
50. Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M. & Palke, W. E. Electronegativity: The density functional viewpoint. *J. Chem. Phys.* **68**, 3801–3807 (1978).
51. Elshakre, M. E., Noamaan, M. A., Moustafa, H. & Butt, H. Density Functional Theory, Chemical Reactivity, Pharmacological Potential and Molecular Docking of Dihydrothiouracil-Indenopyridopyrimidines with Human-DNA Topoisomerase II. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1253 (2020).

52. Isegawa, M., Neese, F. & Pantazis, D. A. Ionization Energies and Aqueous Redox Potentials of Organic Molecules: Comparison of DFT, Correlated ab Initio Theory and Pair Natural Orbital Approaches. *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 2272–2284 (2016).
53. Anhaia-Machado, J. O. *et al.* Molecular Modeling Based on Time-Dependent Density Functional Theory (TD-DFT) Applied to the UV-Vis Spectra of Natural Compounds. *Chemistry (Easton)*. **5**, 41–53 (2022).
54. Engel, E. & Dreizler, R. M. *Density Functional Theory*. (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011). doi:10.1007/978-3-642-14090-7.
55. Laurent, A. D. & Jacquemin, D. TD-DFT benchmarks: A review. *Int. J. Quantum Chem.* **113**, 2019–2039 (2013).
56. Frisch, M. J. ; *et al.* Gaussian 16. Revision B0.1. Preprint at (2016).
57. Neese, F., Wennmohs, F., Becker, U. & Riplinger, C. The ORCA quantum chemistry program package. *Journal of Chemical Physics* **152**, (2020).
58. Chai, J.-D. & Head-Gordon, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics* **10**, 6615 (2008).
59. Chai, J.-D. & Head-Gordon, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *J. Chem. Phys.* **128**, (2008).
60. Weigend, F. & Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics* **7**, 3297–3305 (2005).
61. Weigend, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics* **8**, 1057–1065 (2006).
62. Klamt, A. Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena. *J. Phys. Chem.* **99**, 2224–2235 (1995).
63. Geerlings, P., De Proft, F. & Langenaeker, W. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* **103**, 1793–1874 (2003).

64. Kjelstrup, S. *et al.* The Seebeck coefficient and the Peltier effect in a polymer electrolyte membrane cell with two hydrogen electrodes. *Electrochim. Acta* **99**, 166–175 (2013).
65. Sanghavi, B. J. & Srivastava, A. K. Adsorptive stripping differential pulse voltammetric determination of venlafaxine and desvenlafaxine employing Nafion-carbon nanotube composite glassy carbon electrode. *Electrochim. Acta* **56**, 4188–4196 (2011).
66. Lima, J. L. F. C., Loo, D. V., Delerue-Matos, C. & Roque Da Silva, A. S. Electrochemical behaviour of Venlafaxine and its determination in pharmaceutical products using square wave voltammetry. *Farmaco* **54**, 145–148 (1999).
67. Duggirala, N. K., Kanniah, S. L., Muppidi, V. K., Thaimattam, R. & Devarakonda, S. Polymorphism in desvenlafaxine succinate monohydrate. *CrystEngComm* **11**, 989–992 (2009).
68. Roy, S., Bhatt, P. M., Nangia, A. & Kruger, G. J. Stable Polymorph of Venlafaxine Hydrochloride by Solid-to-Solid Phase Transition at High Temperature. *Cryst. Growth Des.* **7**, 476–480 (2007).
69. Gandhi, M., Rajagopal, D. & Senthil Kumar, A. Facile Electrochemical Demethylation of 2-Methoxyphenol to Surface-Confined Catechol on the MWCNT and Its Efficient Electrocatalytic Hydrazine Oxidation and Sensing Applications. *ACS Omega* **5**, 16208–16219 (2020).

Publicação Científica Derivada deste Trabalho

Informa-se que o conteúdo apresentado nesta tese, referente ao estudo da estrutura eletrônica e do comportamento redox dos antidepressivos, foi publicado em colaboração com o periódico internacional **ACS Omega** da *American Chemical Society*.

O artigo completo pode ser consultado através das seguintes informações:

- Título: *Electronic Structure and Redox of the Antidepressants Venlafaxine and Desvenlafaxine*
- Autores: Jhon Kennedy Alves Pereira, Eufrásia de Sousa Pereira, Bárbara Júlia Gonçalves Dutra, Isaac Yves Lopes de Macêdo, Arthur Saldanha Guimarães, Bruno Junior Neves, Eric de Souza Gil e Freddy Fernandes Guimarães.
- Periódico: *ACS Omega*, 2025, 10 (48), pp 59290–59299.
- DOI: [10.1021/acsomega.5c08632](https://doi.org/10.1021/acsomega.5c08632)

Esta publicação valida as metodologias aplicadas e os resultados discutidos no presente trabalho, servindo como fonte complementar de consulta para aprofundamento nos mecanismos físico-químicos e computacionais aqui apresentados.