UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CAMPUS CENTRAL - SEDE: ANÁPOLIS - CET
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MOLECULARES

Carlos Cézar Reis de Souza Rezende

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DO DABRAFENIBE COM NANOTUBOS DE CARBONO

Anápolis - GO

2026

Carlos Cézar Reis de Souza Rezende

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DO DABRAFENIBE COM NANOTUBOS DE CARBONO

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares – Nível mestrado, oferecido pela Universidade Estadual de Goiás – Campus Central: Sede – Anápolis – CET – UEG, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em ciências moleculares.

Área: Química

Orientador (a): Prof. Dr. José Divino dos Santos

Anápolis - GO
2026

ESTADO DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS - UEG
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

DOCUMENTOS

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DO DABRAFENIBE COM NANOTUBOS DE CARBONO

Carlos Cézar Reis de Souza Rezende

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 20/02/2026 por:

Prof. Dr. José Divino dos Santos

Prof. Dr. Prof. Dr. Jeziel Rodrigues dos Santos

Prof. Dr. Renato Rosseto

ANAPOLIS, aos 19 dias do mês de fevereiro de 2026.

Documento assinado eletronicamente por **JOSE DIVINO DOS SANTOS**, **Docente de Ensino Superior**, em 25/02/2026, às 14:05, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **JEZIEL RODRIGUES DOS SANTOS**, **Usuário Externo**, em 25/02/2026, às 14:37, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **RENATO ROSSETO**, **Docente de Ensino Superior**, em 25/02/2026, às 20:00, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

A autenticidade do documento pode ser conferida no site **http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1** informando o código verificador **86553977** e o código CRC **B11436DC**.

	COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.	

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CR467 e

Cézar Reis de Souza Rezende , Carlos
Estudo teórico da interação do dabrafenibe com nanotubos de carbono / Carlos Cézar Reis de Souza Rezende ; orientador José Divino dos Santos . -- Anápolis , 2026.
66 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus Central - Sede: Anápolis - CET - HENRIQUE SANTILLO, Universidade Estadual de Goiás, 2026.

1. dabrafenibe. 2. nanotubos de carbono . 3. entrega controlada . 4. dinâmica molecular . I. Divino dos Santos , José , orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta dissertação de mestrado representa um marco importante na minha trajetória acadêmica e profissional, e não teria sido possível sem o apoio de diversas pessoas e da própria instituição, às quais devo meu profundo agradecimento.

Primeiramente agradeço ao meu orientador, professor Dr. José Divino dos Santos, pela orientação e oportunidade a mim concedida.

Ao professor Dr. Jeziel Rodrigues Santos, pelos conhecimentos transmitidos, paciência e incentivo ao longo dessa jornada.

Aos meus colegas e amigos, que compartilharam comigo momentos difíceis e de conquistas.

A minha mãe, Nilma Gonçalves de Souza, meu amor e total gratidão por todo o suporte emocional, pela paciência e incentivo durante esses anos. O apoio foi fundamental para eu ter forças para seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço também à Universidade Estadual de Goiás e ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares, que proporcionaram condições para a realização do trabalho e oportunidade para o crescimento pessoal e intelectual.

A todos que, de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O presente trabalho investigou, por meio de uma abordagem quântico-clássica, a interação entre o fármaco Dabrafenibe (DAB) e nanotubos de carbono (CNTs), visando avaliar o potencial desses nanomateriais como sistemas de entrega controlada para o tratamento de melanomas. Inicialmente, cálculos de DFT (B3LYP/6-31G(d)) foram empregados para otimizar as estruturas e analisar as propriedades eletrônicas do complexo CNT@DAB, revelando uma forte afinidade entre o fármaco e o nanocarreador, com energia de formação de −245,99 kcal/mol, dominada por interações não covalentes do tipo van der Waals. Observou-se ainda uma redução do band gap do CNT após a adsorção do DAB, indicando possível modulação eletrônica do sistema. Em seguida, simulações de dinâmica molecular de 100 ns, realizadas em meio aquoso com o campo de força OPLS-AA, demonstraram elevada estabilidade estrutural do complexo, sem dessorção do fármaco ao longo da simulação. Os resultados obtidos indicam que os CNTs apresentam elevado potencial como nanocarreadores eficientes para o Dabrafenibe.

Palavras-Chave: Dabrafenibe, Nanotubos de Carbono, Entrega Controlada, Dinâmica Molecular, DFT.

ABSTRACT

This work investigated, through a quantum–classical approach, the interaction between the drug Dabrafenib (DAB) and carbon nanotubes (CNTs), aiming to evaluate the potential of these nanomaterials as controlled drug delivery systems for melanoma treatment. Initially, DFT calculations (B3LYP/6-31G(d)) were employed to optimize the structures and analyze the electronic properties of the CNT@DAB complex, revealing a strong affinity between the drug and the nanocarrier, with a formation energy of −245.99 kcal/mol, dominated by noncovalent van der Waals interactions. A reduction in the CNT band gap after DAB adsorption was also observed, indicating possible electronic modulation of the system. Subsequently, 100 ns molecular dynamics simulations performed in an aqueous environment using the OPLS-AA force field demonstrated high structural stability of the complex, with no drug desorption throughout the simulation. Overall, the results indicate that CNTs exhibit strong potential as efficient nanocarriers for Dabrafenib.

Keywords: Dabrafenib, Carbon Nanotubes, Controlled Delivery, Molecular Dynamics, DFT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Infraestrutura de alto desempenho utilizada nos estudos de química computacional. O ambiente é baseado em um servidor HP BL460c Gen9 com seis lâminas independentes, cada uma equipada com 72 núcleos de processamento (processadores Intel Xeon E5-2697 v4, 2.30 GHz), 393 GB de memória RAM e aproximadamente 279 GB de armazenamento local. O sistema opera sob Red Hat Enterprise Linux 7.3 e dispõe de um ecossistema de softwares científicos, incluindo GROMACS e G16, além de ferramentas de automação via Shell Bash e AWK, possibilitando simulações de dinâmica molecular e cálculos de química quântica em larga escala.....34

Figura 2 - Representação das Estruturas Moleculares Otimizadas (DAB, CNT e CNT@DAB) Obtidas por Cálculos DFT.....41

Figura 3 - Desvio quadrático médio (RMSD) do nanotubo de carbono (CNT, linha preta) e do fármaco dabrafenibe (linha vermelha) ao longo de 100 ns de simulação de dinâmica molecular. O CNT apresenta baixa flutuação estrutural (≈0,02–0,06 nm), indicando alta estabilidade conformacional durante toda a trajetória. Em contraste, o dabrafenibe exibe maior variabilidade estrutural (≈0,10–0,25 nm), refletindo rearranjos conformacionais associados ao processo de acomodação e interação com a superfície do CNT.....44

Figura 4 - Raio de giração (Rg) do dabrafenibe ao longo de 100 ns de simulação de dinâmica molecular. Observa-se um decréscimo inicial seguido de oscilações estáveis entre ~3,6 e 4,2 Å, indicando que, após os primeiros nanosegundos, a molécula adota uma conformação mais compacta e apresenta apenas flutuações naturais do regime dinâmico. Esses resultados sugerem que o dabrafenibe mantém estabilidade estrutural global durante a trajetória, com variações conformacionais associadas ao processo de acomodação no entorno do sistema simulado.....45

Figura 5 - Evolução da área de superfície acessível ao solvente (SASA) do nanotubo de carbono (SASA_CNT) e do dabrafenibe (SASA_Dabrafenibe) ao longo de 100 ns de simulação de dinâmica molecular. O CNT apresenta valores elevados e estáveis (~25–30 nm²), compatíveis com sua

estrutura rígida e altamente exposta. Em contraste, o dabrafenibe mantém SASA reduzida (~5–7 nm²) e sem variações abruptas, indicando que a molécula permanece bem acomodada na proximidade do nanotubo, com baixa exposição ao solvente. Essa estabilidade sugere forte interação CNT–dabrafenibe e ausência de eventos de desprendimento ao longo da trajetória.....46

Figura 6 - Função de distribuição radial (RDF) entre o nanotubo de carbono e os diferentes átomos constituintes do dabrafenibe (C, F, H, N, O e S) ao longo da simulação de 100 ns. Todos os pares apresentam um primeiro pico bem definido entre ~0,4 e ~0,8 nm, indicando forte proximidade e interação persistente entre o fármaco e a superfície do CNT. Os picos mais intensos, observados especialmente para F e S, sugerem regiões preferenciais de contato, compatíveis com a ancoragem estável do dabrafenibe ao nanotubo. A queda gradual de g(r) após ~1,2 nm confirma que o fármaco permanece no regime de adsorção, sem afastamento significativo ao longo da trajetória.....47

Figura 7 - Perfil temporal da entalpia de solvatação do sistema CNT@Dabrafenibe ao longo de 100 ns de simulação em água. Observa-se que os valores permanecem no intervalo de aproximadamente –900 a –1200 kcal/mol, indicando forte estabilização hidrofóbica e ausência de eventos de dessorção ou mudanças estruturais abruptas durante toda a trajetória simulada.....48

Figura 8 - Gráfico da Distância do Centro de Massa (COM) em função do Tempo de Simulação de Dinâmica Molecular. O eixo Y representa a distância em nanômetros (nm) e o eixo X, o tempo em nanossegundos (ns). A curva mostra a intensa flutuação da distância entre os Centros de Massa de duas entidades, com um evento de separação/aproximação mais significativo observado entre 20 ns e 30 ns.....50

Figura 9 - Gráfico da Energia de Interação de Van der Waals (em Kcal/mol) entre o Dabrafenibe e o Nanotubo de Carbono (CNT) em função do Tempo de Simulação (100 ns). A forte atração (valores médios entre -220 e -240 Kcal/mol) demonstra uma interação estável de adsorção. Um evento de desestabilização/dessorção temporária é observado entre 25 ns e 35 ns, onde a energia se torna menos negativa (aproximadamente -100 Kcal/mol), antes de retornar à interação estável.53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais fármacos investigados como cargas terapêuticas em sistemas baseados em nanotubos de carbono (CNTs), indicando a classe terapêutica, o tipo de nanotubo utilizado e a abordagem metodológica empregada (experimental, teórica ou combinada).....24

Tabela 2 - Sistemas de nanocarreadores já reportados na literatura para o encapsulamento do Dabrafenibe, destacando o tipo de transportador e a abordagem metodológica empregada nos estudos.....31

Tabela 3 - Propriedades eletrônicas e energéticas, obtidos nos cálculos DFT-GD3//B3LYP/6-31G(d). Todas as propriedades estão em eV, exceto,$E_{ligação}$, e Momento dipolo que estão em kcal/mol e Debye, respectivamente.....42

LISTA DE ABREVIATURAS

B3LYP - Funcional híbrido, *Becke Three Hybrid Functionals*

B3PW91 - *Becke 3-parameter Perdew-Wang 91*

BRAF - Serina/Treonina Quinase BRAF (O alvo biológico do fármaco Dabrafenibe).

DFT - Teoria do Funcional da Densidade

DAB - *Dabrafenibe*

EA - Afinidade eletrônica

GROMACS - *Groningen Machine for Chemical Simulations* (Um pacote de *software* de código aberto utilizado para simulações de Dinâmica Molecular).

HF - Hartree Fock

HOMO - Orbital molecular de maior energia ocupado

IE - Energia de ionização

LUMO - Orbital molecular de menor energia desocupado

MD - Dinâmica Molecular

MOPAC - *Molecular Orbital PACkage*

OPLS-AA - *Optimized Potential for Liquid Simulations – All Atom* (Nome do campo de força utilizado nas simulações de Dinâmica Molecular).

$\rho\ (\vec{r})$ - Densidade da carga eletrônica

PM7 - Método paramétrico 7

RNA - ácido ribonucleico

RMSD - Desvio Quadrático Médio da Raiz

CNT - Nanotubos de carbono

$V_{ext}\ (\vec{r})$ - Potencial externo

(n, m) - Notação para nanotubos quirais

LISTA DE SÍMBOLOS

k - número de níveis da estrutura

n - quantidade de unidade de repetição C-C

ns – Nanossegundos

D - diâmetro

Dm - Diâmetro médio

L - comprimento do nanotubo

eV - elétron-volt

Å - angstrom

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **14**
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA **15**
2.1 Nanotubos de Carbono: Síntese e Propriedades **18**
2.2 Mecanismos de Carregamento e Liberação de Fármacos em Nanotubos de Carbono **20**
2.2.1 Encapsulamento: Adsorção Física *versus* Química 20
2.2.2 Interações Fármaco@CNT. 21
2.2.3 Gatilhos Estímulo-Responsivos para Liberação de Fármacos 21
2.2.4 Perfis de Liberação: Cinética, Taxa e Modelagem Teórica 22
2.3 Nanotubos de Carbono como Transportadores: Fármacos Investigados Experimental e Teoricamente **23**
2.4 Modelagem Molecular no Desenvolvimento de Nanocarreadores: Fundamentos, Avanços e Aplicações **27**
2.4.1 Mecânica Quântica (DFT) e Propriedades Eletrônicas 28
2.4.2 Dinâmica Molecular (MD) e Comportamento em Ambiente Biológico 28
2.4.3 Docking Molecular e Triagem In Silico 29
2.4.4 Modelagem Multiescala e Validação Integrada 29
2.5 Dabrafenibe e a necessidade de nanocarreadores para otimização do seu desempenho **30**
3 OBJETIVOS **33**
3.1 Objetivo Geral **33**
3.2 Objetivos Específicos **33**
4 MATERIAIS E MÉTODOS **34**
4.1 Materiais **34**
4.2 Métodos **35**
4.2.1 Construção dos modelos. 35
4.2.2 Cálculos das propriedades 38
4.2.5 Dinâmica Molecular 39
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO **40**
5.1 Análise estrutural por DFT **40**
5.1.1 Estabilidade Termodinâmica e Energia de Formação 41
5.1.2 Distribuição de carga e polarização induzida 43
5.2 Dinâmica Molecular **44**

5.2.1 Estudo da Estabilidade Estrutural e das Interações entre CNT e Dabrafenibe 44
5.2.2 Exposição de Superfície ao Solvente (SASA) 46
5.2.3 Estrutura Local: Função de Distribuição Radial (RDF) 47
5.2.4 Entalpia de Solvatação 47
5.2.5 Distância entre Centros de Massa (COM–COM) 49
5.2.6 Ligações de Hidrogênio 51
5.2.7 Energia de Interação van der Waals 52
6 CONCLUSÃO 54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 56
APÊNDICE I 64

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a medicina tem vivenciado uma transformação profunda impulsionada pelos avanços da nanotecnologia, originando um novo paradigma terapêutico conhecido como nanomedicina. Essa área emergente combina princípios de física, química, biologia e engenharia para desenvolver agentes diagnósticos e terapêuticos em escala nanométrica, capazes de atuar com precisão elevada em sistemas biológicos complexos (Farokhzad; Langer, 2009). A crescente sofisticação desses materiais permitiu o desenvolvimento de terapias personalizadas (Fan *et al.,* 2023), sistemas de liberação controlada e prolongada de fármacos (Sun *et al.,* 2023), estratégias de diagnóstico precoce baseadas em nanopartículas funcionando como biossensores (Yang *et al.,* 2023), abordagens avançadas de entrega de material genético (Chen *et al.,* 2020) e até dispositivos implantáveis e nanorrobôs com funções biomédicas específicas (Addissouky, 2025). Esses avanços consolidam a nanomedicina como uma fronteira tecnológica decisiva para o futuro da saúde (Venturini *et al.,* 2025).

Entre as diversas linhas de pesquisa dentro da nanomedicina, destaca-se o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos capazes de transportar moléculas terapêuticas de forma seletiva e eficiente. Tais sistemas buscam superar limitações das terapias convencionais, incluindo baixa solubilidade dos fármacos, curtíssima meia-vida sistêmica, efeitos colaterais generalizados e resistência celular (Peer *et al*., 2020). Paralelamente, a engenharia de nanomateriais tem permitido modular propriedades como área superficial, estabilidade, reatividade e funcionalidade, abrindo caminho para nanocarreadores mais precisos, responsivos e biocompatíveis (Bobo *et al.,* 2016; Patra *et al.*, 2018).

Dentre os diferentes nanomateriais empregados, lipossomos, micelas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas e metálicas, os nanotubos de carbono (CNTs) surgem como uma das plataformas mais promissoras. Desde sua descoberta por Iijima em 1991, os CNTs têm se destacado por sua combinação singular de elevada área superficial, estrutura tubular ordenada, resistência mecânica, propriedades eletrônicas ajustáveis e grande versatilidade química (Iijima, 1991; Bianco; Kostarelos; Prato, 2005). Essas características os tornam especialmente adequados para o encapsulamento, adsorção e transporte de moléculas terapêuticas de diferentes tamanhos e

polaridades, incluindo pequenos fármacos orgânicos, proteínas, peptídeos e ácidos nucleicos (Liu et al.,2007; Kostarelos, 2008).

A funcionalização superficial, tanto covalente quanto não covalente, desempenha papel crucial na biocompatibilidade e eficiência dos CNTs como nanocarreadores, permitindo adaptar características como solubilidade, seletividade e resposta a estímulos específicos de pH, temperatura, radiação ou ambiente redox (Prato; kostarelos; bianco, 2008; Madani *et al.,* 2013). Estudos recentes indicam que CNTs funcionalizados apresentam perfis significativamente reduzidos de toxicidade e maior clearance fisiológico quando comparados aos nanotubos prístinos, ampliando sua viabilidade para aplicações biomédicas (Costa *et al.,* 2016).

Apesar dos avanços, desafios importantes ainda permanecem, como a necessidade de controle reprodutível da síntese, compreensão aprofundada dos mecanismos de internalização e biodistribuição, e avaliações robustas de toxicidade crônica e biotransformação. Contudo, os resultados experimentais e computacionais acumulados nas últimas décadas reforçam o potencial dos CNTs como nanocarreadores altamente eficientes, inteligentes e capazes de atuar em sinergia com estímulos internos ou externos.

Nesse cenário, métodos computacionais, incluindo a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), dinâmica molecular clássica, simulações quimioinformáticas e modelagem multiescala, têm sido essenciais para investigar em nível atômico as interações fármaco@CNT, prever energias de adsorção, avaliar estabilidade conformacional e mapear trajetórias dinâmicas em ambientes biológicos simulados. A integração desses métodos com evidências experimentais fortalece o desenvolvimento racional de nanocarreadores mais seletivos, estáveis e biocompatíveis.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A medicina contemporânea tem passado por profundas transformações impulsionadas pelos avanços da nanotecnologia, como por exemplo: terapias direcionadas e personalizadas (Fan *et al.,* 2023), sistemas de liberação controlada e prolongada (Sun *et al*., 2023) , diagnóstico precoce por meio de nanopartículas que funcionam como biossensores (Yang *et al.,* 2023), liberação de material genético (Chen *et al.,*2020), nanorobôs e dispositivos implantáveis (Addissouky, 2025), resultando no surgimento de uma nova fronteira chamada nanomedicina (Venturini *et al.,* 2025).

Esta área multidisciplinar integra princípios da física, química, biologia e engenharia para desenvolver soluções diagnósticas e terapêuticas em escala nanométrica, oferecendo respostas mais eficazes e direcionadas a desafios biomédicos complexos (Farokhzad; Langer, 2009). Um dos focos centrais da nanomedicina está no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, capazes de transportar agentes terapêuticos até locais específicos do organismo, com liberação temporal ou espacial regulada por estímulos internos ou externos (Mitchell *et al.*, 2021). Essa abordagem representa uma alternativa promissora às terapias convencionais, frequentemente limitadas por baixa solubilidade dos fármacos, rápida degradação sistêmica, efeitos colaterais não específicos e resistência ao tratamento (Peer *et al.,* 2020).

Nos últimos anos, tem-se observado uma intensificação no uso de nanomateriais para o desenvolvimento de sistemas de *drug delivery*, em virtude de suas propriedades únicas em comparação com os materiais em escala macroscópica. A elevada área superficial, a possibilidade de modificação química da superfície, a capacidade de encapsulamento ou adsorção de princípios ativos, e o comportamento físico-químico ajustável são fatores que tornam os nanomateriais altamente atrativos para aplicações biomédicas (Bobo *et al.,* 2016; Patra *et al.,* 2018). Além disso, muitos desses materiais conseguem atravessar barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica, e promover liberação sustentada ou controlada de fármacos, o que é fundamental no tratamento de doenças crônicas e refratárias (Mura; Couvreur, 2012). O uso racional desses sistemas também pode reduzir a dose terapêutica necessária, melhorar o índice terapêutico dos fármacos e minimizar a toxicidade sistêmica (Blanco; Shen; Ferrari, 2015).

Dentre os diversos tipos de nanocarreadores estudados tem-se nanopartículas poliméricas, lipossomos, dendrímeros, micelas e nanotubos (Branda *et al.,* 2012; Mitchell *et al.* 2021; Patra *et al.,* 2018).

Dentre os diversos nanomateriais estudados nas últimas décadas, os nanotubos de carbono (CNTs) se destacam como uma das plataformas mais versáteis e promissoras para aplicações biomédicas, especialmente em sistemas de entrega de fármacos. Sua estrutura tubular altamente ordenada, grande área superficial, elevada resistência mecânica e capacidade de funcionalização tornam os CNTs candidatos adequados para o encapsulamento e transporte de moléculas

terapêuticas de diferentes tamanhos e propriedades físico-químicas (Iijima, 1991; Bianco; Kostarelos; Prato, 2005).

Os CNTs podem ser produzidos tanto na forma de nanotubos de parede simples (SWCNTs) quanto de múltiplas paredes (MWCNTs), possibilitando controle do diâmetro interno, comprimento e características eletrônicas. Essas propriedades estruturais favorecem o transporte de pequenos fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, bem como biomoléculas maiores, incluindo peptídeos, proteínas e material genético (Liu *et al.,*2007; Kostarelos, 2008). A funcionalização química, seja covalente, seja não covalente, desempenha papel central na modulação da dispersibilidade, biocompatibilidade e seletividade dos CNTs, permitindo a incorporação de polímeros hidrofílicos (como PEG), ligantes alvo (como anticorpos, folatos ou peptídeos) e grupos responsivos a estímulos como pH, radiação ou temperatura (Bianco; Kostarelos; Prato, 2005).

Além disso, estratégias de funcionalização têm sido essenciais para mitigar potenciais efeitos adversos associados aos CNTs. Embora amplamente investigados, questões relacionadas à toxicidade, bioacumulação e degradação biológica ainda representam desafios, uma vez que CNTs pristine apresentam baixa solubilidade e podem induzir respostas inflamatórias dependendo do tipo, pureza e funcionalização. Contudo, estudos recentes demonstram que CNTs funcionalizados exibem perfil de biocompatibilidade significativamente melhorado, com redução de citotoxicidade e maior clearance fisiológico (Costa *et al.,* 2016).

Apesar do grande potencial tecnológico dos CNTs como nanocarreadores, alguns obstáculos permanecem, incluindo:

(i) a necessidade de síntese reprodutível e com alta pureza;

(ii) a compreensão dos mecanismos de internalização celular e biodistribuição sistêmica;

(iii) o aprofundamento de estudos in vivo envolvendo toxicidade crônica, metabolismo e eliminação.

Ainda assim, resultados experimentais e pré-clínicos têm sido extremamente promissores, mostrando que nanotubos adequadamente funcionalizados podem atuar como plataformas

eficientes, estáveis, seletivas e com grande capacidade de carga, consolidando seu papel emergente na nanomedicina (Liu *et al.,* 2008a).

2.1 Nanotubos de Carbono: Síntese e Propriedades

Os nanotubos de carbono (CNTs) constituem uma das classes de nanomateriais mais estudadas desde sua descoberta por Iijima em 1991. Sua combinação singular de propriedades elétricas, mecânicas, térmicas e estruturais os tornou candidatos promissores para aplicações em sensores químicos e biológicos, dispositivos eletrônicos em escala nanométrica, materiais compósitos de alto desempenho e sistemas de entrega de fármacos (Iijima, 1991; Dresselhaus; Avouris, 2001). O interesse científico global permanece elevado, com ênfase na compreensão dos métodos de síntese, propriedades físico-químicas e comportamento eletrônico desses nanomateriais.

A partir do marco inicial dos CNTs (Iijima, 1991), diversos avanços metodológicos permitiram a produção controlada de nanotubos de parede simples (SWCNTs) e múltiplas paredes (MWCNTs), utilizando rotas como deposição química de vapor (CVD), arco elétrico e ablação a laser (Journet *et al.,* 1997; Thess *et al.,* 1996). Essas técnicas possibilitam ajustar parâmetros como diâmetro, número de paredes, comprimento, cristalinidade e defeitos estruturais, fatores que influenciam diretamente sua condutividade, área superficial e interação com biomoléculas.

No campo biomédico, estudos in vivo demonstraram que CNTs podem se acumular em fígado, baço e pulmões, dependendo da rota de administração, funcionalização e pureza do material (Liu *et al.,*2008b). A biodistribuição e o clearance fisiológico são profundamente modulados pela química superficial: CNTs funcionalizados apresentam maior solubilidade, menor agregação e eliminação mais eficiente, enquanto CNTs prístinos mostram tendência à bioacumulação e podem induzir respostas inflamatórias (Kostarelos *et al.,* 2007).

Do ponto de vista da síntese, os CNTs podem ser produzidos por métodos bem estabelecidos como CVD, arco elétrico e ablação a laser. Na técnica CVD, por exemplo, hidrocarbonetos são decompostos cataliticamente por metais como Fe, Ni ou Co, resultando em nanotubos com diâmetros controláveis entre 1 e 50 nm (Kumar; Ando, 2010). A ablação a laser permite a obtenção de SWCNTs de alta qualidade, embora a custos mais elevados (Thess *et al.,*

1996). Já o arco elétrico produz CNTs altamente cristalinos, sendo amplamente utilizado na produção comercial (Journet *et al.,* 1997).

A produção de CNTs apresenta viabilidade tecnológica e econômica consolidada, com escalabilidade industrial e custos competitivos, permitindo seu uso em eletrônica (Avouris; Appenzeller; Martel, 2004)., sensores (Robinson *et al.,* 2011), energia (Dresselhaus *et al.,* 2003), nanomedicina e entrega de fármacos (Bianco; Kostarelos; Prato, 2005). A possibilidade de controle estrutural fino torna os CNTs materiais extremamente versáteis para aplicações avançadas.

Entre suas propriedades mais notáveis, destaca-se a elevada área superficial (até 1300 m^2/g em MWCNTs), fundamental para adsorção e encapsulamento de moléculas bioativas como fármacos, proteínas e ácidos nucleicos (Liu *et al.,*2008a). Além disso, sua estrutura pode ser funcionalizada com grupos carboxila, amina, polímeros hidrofílicos (como PEG), peptídeos ou ligantes específicos, permitindo seletividade molecular e resposta a estímulos externos de pH, temperatura ou radiação (Prato; Kostarelos; Bianco, 2008).

A funcionalização também é o principal elemento responsável pela biocompatibilidade dos CNTs. CNTs purificados e modificados quimicamente podem apresentar baixa citotoxicidade, maior dispersão aquosa e degradação parcial em ambientes reativos ricos em espécies oxidantes (Liu *et al.,* 2008b).Essa melhoria os torna competitivos frente a outros nanomateriais, especialmente quando se busca equilíbrio entre eficiência funcional e segurança biológica (Kostarelos *et al.,* 2007).

Do ponto de vista eletrônico, os CNTs podem ser metálicos ou semicondutores, dependendo de sua quiralidade (n,m) e diâmetro. Essa natureza ajustável os torna promissores em eletrônica de alta velocidade, dispositivos FET, biossensores e sistemas optoeletrônicos (Avouris; Appenzeller; Martel, 2004). Além disso, sua forte absorção no infravermelho próximo permite aplicações em imagem biomédica e terapia fototérmica, já amplamente demonstradas (Robinson *et al.,* 2011).

Finalmente, a integração dos CNTs em sistemas multifuncionais, como nanocarreadores híbridos, plataformas microfluídicas e dispositivos implantáveis, reforça seu papel como materiais versáteis e adaptáveis. A capacidade de transportar múltiplos agentes terapêuticos, associada à funcionalização química avançada, torna os CNTs uma ferramenta poderosa para tecnologias

emergentes em medicina personalizada e engenharia de materiais (Bianco; Kostarelos; Prato, 2005).

2.2 Mecanismos de Carregamento e Liberação de Fármacos em Nanotubos de Carbono

Os nanotubos de carbono (CNTs) constituem uma classe versátil de nanomateriais aplicados à entrega controlada de fármacos, impulsionados por sua elevada área superficial, estrutura tubular, capacidade de encapsulamento e facilidade de funcionalização química das paredes e extremidades. A eficácia desses sistemas depende dos mecanismos de carregamento do agente terapêutico e das estratégias de liberação sob condições fisiológicas específicas (Bianco; kostarelos; prato, 2005; Wong *et al.,* 2013). Assim, compreender as interações fármaco@CNT e os gatilhos de liberação é fundamental para o desenvolvimento de plataformas terapêuticas avançadas.

2.2.1 Encapsulamento: Adsorção Física *versus* Química

O carregamento de fármacos em CNTs pode ocorrer por adsorção física ou por ligação química covalente.

A adsorção física envolve interações não covalentes, forças de van der Waals, ligações de hidrogênio, interações π–π e eletrostáticas, sendo amplamente usada devido à sua simplicidade sintética e por preservar a estrutura do fármaco (Bianco; kostarelos; prato, 2005; Prato; kostarelos; bianco, 2008). Contudo, apresenta menor estabilidade termodinâmica, podendo resultar em liberação precoce.

A adsorção química, por sua vez, caracteriza-se por interações mais fortes e específicas entre o fármaco e a superfície dos CNTs, frequentemente envolvendo transferência parcial de carga, interações ácido–base de Lewis ou coordenação entre grupos funcionais do fármaco e sítios ativos presentes nos CNTs, especialmente após processos de oxidação superficial (Hilder; Hill, 2008). Embora essas interações não resultem necessariamente em ligações covalentes permanentes, elas conferem maior estabilidade ao sistema em comparação à fisisorção, permitindo maior controle do carregamento e da liberação do fármaco. Dessa forma, a quimissorção ocupa uma posição intermediária entre a fisisorção reversível e a funcionalização covalente clássica, possibilitando o desenvolvimento de sistemas de liberação com maior robustez estrutural e resposta

modulada a estímulos do microambiente, como variações de pH ou potencial redox (Madani *et al.,* 2013).

2.2.2 Interações Fármaco@CNT.

As propriedades físico-químicas das interações entre CNTs e fármacos determinam a eficiência de encapsulamento, estabilidade térmica e perfil de liberação.

As principais interações incluem:

i) Interações hidrofóbicas, importantes para moléculas apolares ou aromáticas que interagem diretamente com as paredes grafíticas dos CNTs (Bianco; Kostarelos; Prato, 2005; Klumpp *et al.,* 2006).

ii) Interações eletrostáticas, relevantes quando CNTs funcionalizados apresentam carga superficial negativa ou positiva, favorecendo a atração com fármacos ionizados (Klumpp *et al.,* 2006; Madani *et al.,* 2011).

iii) Ligações de hidrogênio, especialmente quando os CNTs são oxidados ou funcionalizados com grupos doadores/aceitadores (Madani *et al.,* 2013).

A engenharia de superfície dos CNTs permite modular essas interações e ajustar o perfil de liberação para microambientes fisiopatológicos específicos (Wong *et al.,* 2013).

2.2.3 Gatilhos Estímulo-Responsivos para Liberação de Fármacos

Sistemas de liberação baseados em CNTs podem responder a diversos estímulos, aumentando a seletividade terapêutica.

Os principais gatilhos incluem:

i) pH, onde ambientes ácidos de tumores ou organelas como lisossomos promovem clivagem de ligações sensíveis ao pH (Madani *et al.,* 2013).

ii) Temperatura, utilizando polímeros termo-responsivos funcionalizados nos CNTs, como PNIPAM, que sofrem transição conformacional (Madani *et al.,* 2013).

iii) Potencial redox, explorando a alta concentração intracelular de glutationa (GSH) para romper ligações dissulfeto que conectam fármacos aos CNTs (Hilder; Hill, 2008).

Estímulos físicos como radiação NIR, campos magnéticos ou ultrassom, capazes de aquecer localmente os CNTs ou modificar sua estrutura superficial, promovendo liberação sob demanda (Zhou *et al.,* 2009; Chakravarty *et al.,* 2008). Esses mecanismos permitem criar sistemas inteligentes e responsivos ao microambiente patológico.

2.2.4 Perfis de Liberação: Cinética, Taxa e Modelagem Teórica

A liberação do fármaco a partir dos CNTs pode seguir diferentes modelos cinéticos, essenciais para prever e otimizar o desempenho terapêutico.

O modelo de Higuchi descreve a liberação do fármaco como um processo governado predominantemente por difusão, assumindo que o princípio ativo migra ao longo de uma matriz sólida ou porosa sob um gradiente de concentração constante, resultando em uma liberação proporcional à raiz quadrada do tempo (Costa; Lobo, 2001).

O modelo de ordem zero descreve sistemas em que a taxa de liberação do fármaco permanece constante ao longo do tempo, independentemente da concentração remanescente no carreador, sendo especialmente desejável para manter níveis plasmáticos terapêuticos estáveis e minimizar flutuações farmacocinéticas (Costa; Lobo, 2001).

O modelo de primeira ordem caracteriza sistemas em que a taxa de liberação é diretamente proporcional à quantidade de fármaco ainda presente no carreador, resultando em uma liberação mais rápida nas fases iniciais e gradualmente menor à medida que a concentração remanescente diminui (Costa; Lobo, 2001).

O modelo de Korsmeyer–Peppas é empregado para descrever sistemas nos quais a liberação do fármaco ocorre por mecanismos mistos, combinando processos de difusão e relaxamento ou erosão da matriz; nesse modelo, o expoente cinético (n) permite identificar o mecanismo predominante, oferecendo uma interpretação mais robusta de sistemas não-ideais (Ritger; Peppas, 1987).

A determinação experimental desses perfis envolve análises in vitro por UV-Vis, HPLC ou fluorescência, simulando condições fisiológicas (Costa; Lobo, 2001).

2.3 Nanotubos de Carbono como Transportadores: Fármacos Investigados Experimental e Teoricamente

Diversos fármacos têm sido investigados como cargas terapêuticas em sistemas baseados em nanotubos de carbono, abrangendo desde pequenas moléculas hidrofóbicas até biomoléculas mais complexas. Estudos experimentais demonstram a viabilidade dos CNTs como nanotransportadores eficientes, enquanto abordagens teóricas, baseadas em DFT e dinâmica molecular, fornecem informações fundamentais sobre energia de adsorção, orientação molecular e estabilidade dos complexos fármaco@CNT. A combinação dessas abordagens tem sido crucial para o desenho racional de sistemas de liberação controlada.

A Tabela 1 apresenta um panorama dos principais fármacos já investigados como cargas terapêuticas em sistemas baseados em nanotubos de carbono, abrangendo abordagens experimentais, teóricas e combinadas.

Tabela 1 - Principais fármacos investigados como cargas terapêuticas em sistemas baseados em nanotubos de carbono (CNTs), indicando a classe terapêutica, o tipo de nanotubo utilizado e a abordagem metodológica empregada (experimental, teórica ou combinada).

Fármaco	Classe terapêutica	Tipo de CNT	Abordagem	Principais interações fármaco@CNT	Objetivo do estudo	Referências
Doxorrubicina (DOX)	Antineoplásico	SWCNT / MWCNT	Experimental + Teórica (DFT, MD)	π–π, eletrostática, H-bond	Liberação pH-responsiva e aumento da seletividade tumoral	Bianco; Kostarelos; prato, 2005; Madani *et al*., 2013.
Cisplatina	Antineoplásico	MWCNT	Experimental	Coordenação superficial, eletrostática	Redução de toxicidade sistêmica	Prato; Kostarelos; Bianco, 2008.
Paclitaxel	Antineoplásico	SWCNT	Experimental + MD	Hidrofóbica, π–π	Aumento de solubilidade e biodisponibilidade	Klumpp *et al.,* 2006.
Camptotecina	Antineoplásico	SWCNT	Experimental	π–π *stacking*	Estabilização da forma ativa	Liu *et al*., 2008a.
Metotrexato	Antimetabólito	MWCNT	Experimental + Teórica	Eletrostática, H-bond	Liberação controlada e direcionamento celular	Madani *et al.,* 2011
Ibuprofeno	Anti-inflamatório	SWCNT / MWCNT	Teórica (DFT, MD) +	Hidrofóbica, van der Waals	Estudo de adsorção e	Tan *et al.* 2014.

			Experimenta		cinética de liberação	
Aspirina	Anti-inflamatório	SWCNT	Teórica (DFT)	van der Waals, H-bond	Energia de adsorção e estabilidade	Zhao *et al.,* 2021.
Rifampicina	Antibiótico	MWCNT	Experimental	Hidrofóbica, H-bond	Liberação prolongada	Chakravarty *et al.,* 2008.
Curcumina	Fitoterápico / Anticâncer	SWCNT	Experimental + MD	π–π, hidrofóbica	Aumento da estabilidade e absorção	Wong *et al*., 2013.
5-Fluorouracil (5-FU)	Antineoplásico	SWCNT	Teórica (DFT)	Adsorção química fraca, H-bond	Avaliação de afinidade e orientação molecular	Hilder; Hill, 2008.
Insulina	Peptídeo terapêutico	MWCNT	Experimental	Adsorção eletrostática	Transporte transmembrana	Pantarotto *et al*., 2004.
Genes / siRNA	Terapia gênica	SWCNT funcionalizado	Experimental + Teórica	Eletrostática	Entrega intracelular	Prato; Kostarelos; Bianco, 2008.

A Tabela 1 sintetiza os principais fármacos já investigados como cargas terapêuticas em sistemas baseados em nanotubos de carbono, evidenciando tendências consolidadas na literatura que orientam a análise teórica e computacional a ser desenvolvida neste trabalho. Observa-se que a maior parte dos estudos concentra-se em moléculas aromáticas e hidrofóbicas, particularmente agentes antineoplásicos, cuja estrutura química favorece interações de empilhamento π–π e forças de dispersão com superfícies grafíticas (Klumpp *et al.,* 2006; Prato; Kostarelos; Bianco, 2008; Zhang; Meng; Lu, 2007). Esse padrão sugere que fármacos com núcleos conjugados extensos tendem a apresentar maior afinidade por CNTs, configurando um critério importante para a avaliação de novos sistemas.

Outro aspecto relevante evidenciado pela tabela é a recorrência de abordagens combinadas, nas quais estudos experimentais são complementados por cálculos teóricos, como DFT e simulações de dinâmica molecular (Madani *et al*., 2011; Hilder; Hill, 2009; Zhang *et al.,* 2018). Essa integração metodológica tem sido empregada para racionalizar a estabilidade dos complexos CNT–fármaco, interpretar energias de adsorção e compreender como a interação influencia propriedades eletrônicas e estruturais do nanotubo (Hilder; Hill, 2008; Hilder; Hill, 2009). Assim, a análise comparativa desses trabalhos fornece parâmetros de referência para a escolha dos descritores estruturais e energéticos que serão utilizados neste estudo.

A tabela também indica que muitos sistemas relatados na literatura apresentam adsorção estável mesmo na ausência de ligações químicas covalentes, sugerindo que interações físicas cooperativas podem ser suficientes para promover ancoragem eficiente do fármaco (Bianco; Kostarelos; Prato, 2005; Prato; Kostarelos; Bianco, 2008; Yang *et al.,* 2007). Nesse contexto, métricas como energia de adsorção, redistribuição de carga, variação do band gap e alterações no momento de dipolo são frequentemente empregadas para caracterizar a intensidade e a natureza da interação CNT–fármaco (Hilder; Hill, 2008; Zhang *et al.,* 2018; Rezazade; Ketabi; Qomi, 2024). Esses parâmetros estabelecem um arcabouço conceitual que permitirá avaliar, de forma criteriosa, se o sistema investigado apresenta comportamento compatível com um nanotransportador eficiente.

Do ponto de vista dinâmico, estudos sumarizados na Tabela 1 destacam a importância de análises temporais, como RMSD, raio de giração, área de superfície acessível ao solvente (SASA)

e funções de distribuição radial, para distinguir entre adsorção transitória e adsorção persistente em meio aquoso (Liu *et al.,* 2008a; Wong *et al.,* 2013). A estabilidade conformacional do fármaco, aliada à manutenção da proximidade com a superfície do CNT ao longo do tempo, tem sido interpretada como indicativa de retenção eficiente, enquanto variações abruptas nesses parâmetros são associadas a processos de dessorção ou rearranjos estruturais significativos (Zhou *et al.,* 2009; Chakravarty *et al.,* 2008). Esses critérios serão particularmente relevantes para a interpretação dos resultados de dinâmica molecular a serem apresentados posteriormente.

Adicionalmente, a diversidade de fármacos listados na tabela revela que sistemas envolvendo moléculas volumosas e estruturalmente complexas ainda são relativamente menos explorados em estudos teóricos detalhados (Zhang; Meng; Lu, 2007; Heister *et al.,* 2009). Esse cenário aponta para uma lacuna na literatura e reforça a pertinência de investigações que combinem análises eletrônicas e dinâmicas para esse tipo de composto, permitindo avaliar como fatores como tamanho molecular, flexibilidade conformacional e distribuição de grupos aromáticos influenciam a interação com CNTs.

Por fim, a Tabela 1 fornece um referencial conceitual para discutir o potencial farmacotecnológico de sistemas CNT–fármaco. A literatura sugere que complexos caracterizados por alta afinidade física e estabilidade dinâmica tendem a ser adequados para estratégias de liberação controlada, nas quais a liberação do princípio ativo depende de estímulos externos ou de modificações adicionais do nanocarreador (Bianco; Kostarelos; Prato, 2005; Madani *et al.,* 2011; Wong *et al.,* 2013). Dessa forma, os padrões identificados na tabela estabelecem os critérios que nortearão a análise dos resultados apresentados neste trabalho, permitindo posicionar o sistema estudado em relação ao estado da arte.

2.4 Modelagem Molecular no Desenvolvimento de Nanocarreadores: Fundamentos, Avanços e Aplicações

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos baseados em nanomateriais exige uma compreensão detalhada das interações moleculares envolvidas entre o nanocarreador, o princípio ativo e o microambiente biológico. Nesse contexto, a modelagem molecular tem emergido como uma ferramenta essencial na projeção, otimização e validação preditiva de nanocarreadores, permitindo reduzir significativamente o tempo e os custos associados

aos ensaios experimentais. Ao integrar abordagens da física teórica, química computacional e bioinformática, a modelagem fornece insights sobre propriedades estruturais, energéticas e dinâmicas de complexos moleculares em nível atômico, contribuindo de forma decisiva para a racionalização de sistemas mais eficientes, seletivos e seguros.

2.4.1 Mecânica Quântica (DFT) e Propriedades Eletrônicas

A aplicação de métodos quânticos, especialmente a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), permite calcular com precisão as propriedades eletrônicas fundamentais dos nanocarreadores, incluindo o gap de energia, distribuição de carga e energia de adsorção de fármacos. Em estudos envolvendo nanomateriais de silício e carbono, observou-se que a escolha do funcional e o método de correção de dispersão são essenciais para reproduzir energias de ligação e interações não covalentes com alta fidelidade (Kohn; Sham, 1965).

Além disso, a DFT facilita a engenharia direcionada de formas nanotubulares, permitindo prever como variações em dopagem, defeitos cristalinos ou functionalização com grupos químicos (como -COOH, -NH_2, -OH) alteram a afinidade eletrostática e a capacidade de retenção de fármacos. Com base nessas informações, pesquisadores podem selecionar sítios de ligação propícios e otimizar a estabilidade termodinâmica dos complexos fármaco-nanocarreadores (Cao *et al.,* 2022).

Essa abordagem também contribui para o design de sistemas multifuncionais, como nanocarreadores com propriedades fototérmicas ou resposta a estímulos. Ao simular mudanças no gap de energia e na densidade eletrônica após adsorção de moléculas bioativas, define-se previamente a capacidade de tais plataformas em converter energia externa (luz, calor) em resposta terapêutica eficaz (Gong *et al.,* 2018).

2.4.2 Dinâmica Molecular (MD) e Comportamento em Ambiente Biológico

As simulações de dinâmica molecular clássica (MD) permitem estudar como os nanocarreadores se comportam em condições fisiológicas, avaliando sua estabilidade estrutural, interação com solventes e biomoléculas, e a retenção do fármaco em situações realistas. Essa abordagem é ideal para explorar mecanismos de encapsulamento e liberação passiva, analisando o percurso do fármaco dentro dos nanotubos e possíveis pontos de escape, bem como o efeito de condições como pH e força iônica no desempenho do sistema (Gong *et al.,* 2018).

Além disso, a MD é essencial para investigar interações com membranas celulares, proteínas plasmáticas e glicocálix. Simulações podem revelar aderências, inserção parcial ou agregação dos nanocarreadores em componentes celulares, elucidando fatores críticos para circulação e biodistribuição. Essa visão dinâmica complementa os dados estáticos de DFT, fornecendo uma perspectiva holística das respostas biológicas (Karplus; Mccammon, 2002).

Essas técnicas também são aplicadas na modelagem de sistemas estímulo-responsivos, como clivagem redox ou pH-sensível, onde a MD em configurações específicas permite observar a desacoplagem e a liberação simuladas do fármaco, promovendo insights úteis para otimização in silico antes de testes experimentais (Huo *et al.,* 2014).

2.4.3 Docking Molecular e Triagem In Silico

Apesar de mais comumente usada na predição de interações proteína-ligando, a técnica de docking molecular tem sido adaptada para avaliar a afinidade de fármacos por nanocargadores como CNT e nanopartículas funcionalizadas. Ferramentas utilizadas, como AutoDock e GOLD, fornecem estimativas da orientação de acoplamento, poses energeticamente favoráveis e possíveis interações estruturais, contribuindo para a seleção de candidatas ideais a partir de bibliotecas in silico (Al-Sawaff *et al.,* 2022).

Essa abordagem torna-se particularmente útil em cenários de protótipo reversível, onde ligantes devem permanecer ancorados até atingirem o microambiente-alvo e serem liberados em resposta a estímulos. Ao gerar prédios de docking em grandes quantidades, é possível priorizar moléculas com maior afinidade, racionalizar a funcionalização de superfície e melhorar as chances de sucesso experimental (Shityakov; Förster, 2014).

O uso combinado de docking com MD para modelar a estabilidade desses complexos em solução fornece uma estratégia híbrida eficiente, onde o docking oferece aproximações rápidas e a dinâmica molecular refina seleções, simulando condições de fluido ou interação com proteínas, sem a necessidade de amplo uso de reagentes ou ensaios laboratoriais (De Vivo *et al.,* 2016).

2.4.4 Modelagem Multiescala e Validação Integrada

Para estudar sistemas complexos, como nanocarreadores interagindo com células, tecidos ou implantes, as abordagens multiescala têm ganhado destaque. Estas combinam modelos quânticos

(DFT), clássicos (MD) e aproximados (CG-MD) para simular desde sites ativos até interações em escala nanométrica.

Essa integração permite mapear trajetórias de interação, das moléculas fármaco no interior do nanocarreador até sua migração por vias biológicas ou respostas celulares. Quando calibrados com dados experimentais — p.ex. térmico, cinético, biofísico — tais modelos oferecem previsões confiáveis sobre farmacocinética e biodistribuição (Shi; Tian, 2019).

Essas metodologias multiescala reduzem custos, otimizam ciclos de desenvolvimento e aceleram a introdução de nanocarreadores inteligentes no pipeline clínico. A convergência entre computação e experimentação representa hoje a espinha dorsal do design racional na nanomedicina (Shi; Tian, 2019).

2.5 Dabrafenibe e a necessidade de nanocarreadores para otimização do seu desempenho

O Dabrafenibe é um inibidor seletivo da quinase BRAF com mutação V600E, utilizado principalmente no tratamento de melanomas avançados e outros tumores com essa mutação ativadora. A estrutura química do Dabrafenibe, de fórmula molecular $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$, é caracterizada por um anel de pirazol substituído, presença de grupos trifluorometila e sulfonamida, que conferem alta afinidade e seletividade pelo sítio ativo da proteína quinase BRAF, inibindo a via de sinalização MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Tal bloqueio resulta na interrupção da proliferação celular e indução da apoptose em células tumorais (Rutkowski; Blank, 2014).

Apesar da eficácia comprovada, o Dabrafenibe apresenta limitações farmacocinéticas importantes, como baixa solubilidade em meios aquosos e rápida metabolização hepática, fatores que comprometem a biodisponibilidade e podem acarretar toxicidade sistêmica devido à necessidade de doses elevadas para manutenção da concentração terapêutica. Além disso, a distribuição não seletiva do fármaco pode afetar tecidos saudáveis, reduzindo a margem de segurança do tratamento (Kim *et al.,* 2019).

Nesse contexto, o desenvolvimento de nanocarreadores surge como uma estratégia promissora para otimizar o perfil farmacológico do Dabrafenibe. Nanocarreadores, sistemas nanoparticulados como lipossomas, nanopartículas poliméricas, dendrímeros ou nanomateriais inorgânicos, possibilitam o encapsulamento do fármaco, aumentando sua solubilidade, protegendo-

o contra degradação enzimática e permitindo a liberação controlada no microambiente tumoral (Dahiya; Dahiya; Hernández, 2021).

Nesse sentido, a literatura recente já reporta diferentes tentativas de encapsulação do Dabrafenibe em sistemas nanoparticulados, com o objetivo de contornar suas limitações farmacocinéticas e melhorar sua eficácia terapêutica. A Tabela 2 sintetiza os principais nanocarreadores já investigados para o Dabrafenibe, destacando o tipo de sistema empregado e a abordagem metodológica utilizada nos estudos.

Tabela 2 - Sistemas de nanocarreadores já reportados na literatura para o encapsulamento do Dabrafenibe, destacando o tipo de transportador e a abordagem metodológica empregada nos estudos.

Fármaco / Formulação	Tipo de transportador	Descrição do sistema	Status da investigação	Referências
Dabrafenibe e Vemurafenibe	Nano-micelas core-shell baseadas em dendrímeros	Dabrafenibe e vemurafenibe encapsulados em micelas de dendrímero G2 PAMAM com cadeias alifáticas C18, melhorando permeabilidade tecidual e efeito anti-tumoral	Experimental in vitro	Parhi; Kaishap; Jena, 2024.
Dabrafenibe	nanoesponja	Formulação tipo nanoesponja visando melhorar permeação e biodisponibilidade oral de dabrafenibe por *Quality by Design*	Estudo formulatório publicado	Reddy; Bhikshapathi; Kumar, 2025.

A análise comparativa dos sistemas apresentados na Tabela 2 evidencia que, apesar dos avanços recentes no desenvolvimento de nanocarreadores para o Dabrafenibe, a maioria das abordagens concentra-se em plataformas orgânicas clássicas, como lipossomas e nanopartículas poliméricas, cujo principal objetivo tem sido a melhoria da solubilidade e da estabilidade do fármaco em meio fisiológico. Esses sistemas demonstram capacidade de encapsulamento satisfatória e potencial para aumento da biodisponibilidade, porém frequentemente apresentam

limitações relacionadas à estabilidade coloidal, controle fino da liberação e susceptibilidade à degradação em ambientes biológicos complexos.

Observa-se ainda que muitos dos estudos reportados priorizam avaliações formulatórias e ensaios biológicos preliminares, com menor ênfase na compreensão molecular das interações entre o Dabrafenibe e a matriz do nanocarreador. Essa lacuna limita a capacidade de prever, de forma racional, o comportamento do fármaco encapsulado, especialmente no que se refere à força de retenção, à estabilidade do complexo e aos mecanismos dominantes de interação responsáveis pela adsorção ou confinamento do composto bioativo.

Outro ponto relevante evidenciado pela Tabela 2 é a ausência de investigações envolvendo nanomateriais carbonáceos, como nanotubos de carbono, para a veiculação do Dabrafenibe. Considerando a natureza aromática, hidrofóbica e altamente conjugada da molécula, essa ausência sugere uma oportunidade ainda pouco explorada para o uso de plataformas grafíticas, capazes de estabelecer interações π–π extensas e forças de dispersão significativas, potencialmente resultando em sistemas mais estáveis e com maior eficiência de carregamento.

Nesse contexto, torna-se evidente que, embora os nanocarreadores atualmente investigados representem avanços importantes, ainda há espaço para o desenvolvimento de sistemas com maior controle estrutural e funcional. A evolução dessas plataformas passa não apenas pela escolha do material do carreador, mas também pela possibilidade de modulação de suas propriedades superficiais, de modo a conferir seletividade, responsividade a estímulos e funcionalidades adicionais.

Além disso, a funcionalização superficial desses nanocarreadores com ligantes direcionadores ou grupos estímulo-responsivos (pH, redox, temperatura) possibilita a entrega seletiva do Dabrafenibe às células tumorais, reduzindo a exposição sistêmica e, consequentemente, a toxicidade. Sistemas multifuncionais podem ainda integrar propriedades fototérmicas ou de liberação combinada, ampliando o efeito terapêutico por sinergia (Mura; Nicolas; Couvreur, 2013).

Dessa forma, o uso de nanocarreadores para o Dabrafenibe não só melhora a biodisponibilidade e eficácia, como também oferece uma plataforma para a terapia personalizada, aumentando a segurança e o potencial antitumoral do tratamento. A pesquisa e o desenvolvimento

nessa área são essenciais para superar as limitações do fármaco e avançar na terapia oncológica baseada em precisão molecular (SOHAIL *et al.,* 2021).

3 OBJETIVOS

Para alcançar uma compreensão aprofundada das interações entre o Dabrafenibe e os nanotubos de carbono, bem como avaliar o potencial desses nanomateriais como sistemas de entrega eficientes para o fármaco, esta dissertação está estruturada em objetivos específicos que norteiam o desenvolvimento do estudo. A definição clara desses objetivos permite direcionar as investigações teóricas e computacionais, garantindo uma análise sistemática e rigorosa dos fenômenos envolvidos. Dessa forma, apresentam-se a seguir o objetivo geral e os objetivos específicos deste trabalho.

3.1 Objetivo Geral

Investigar, por meio de métodos teóricos e computacionais, as interações entre o fármaco Dabrafenibe e nanotubos de carbono, visando compreender os mecanismos moleculares envolvidos no processo de adsorção e avaliar o potencial dos nanotubos como nanocarreadores para otimização da entrega e liberação de fármacos.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar estrutural e eletronicamente o dabrafenibe e os nanotubos de carbono isoladamente, utilizando cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT).

- Simular e analisar a adsorção do Dabrafenibe na superfície interna dos nanotubos de carbono, identificando os sítios de maior afinidade e os tipos de interação predominantes (ex.: ligações de hidrogênio, interações π-π, forças de van der Waals).

- Avaliar as mudanças nas propriedades eletrônicas do sistema Dabrafenibe-nanotubo, incluindo variações no gap de energia e redistribuição de carga, para compreender possíveis impactos na estabilidade do complexo.

- Realizar simulações de dinâmica molecular para estudar a estabilidade e comportamento dinâmico do complexo dabrafenibe-nanotubo em condições fisiológicas simuladas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

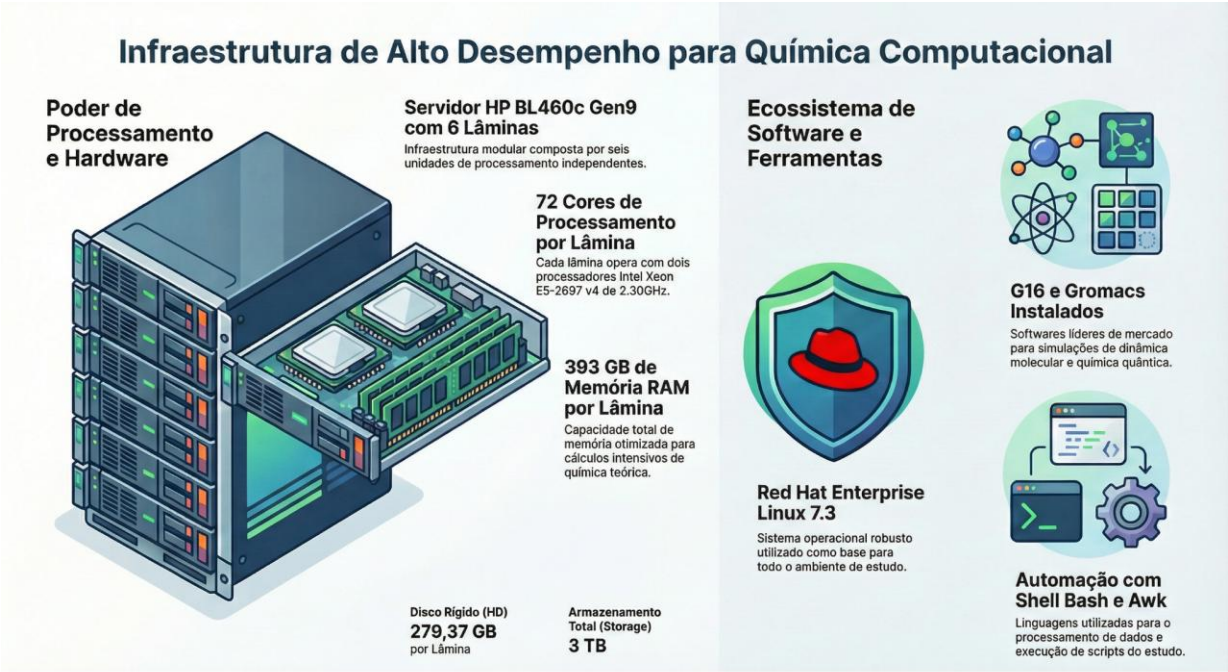
4.1 Materiais

Para o desenvolvimento do trabalho, será utilizado os recursos computacionais disponibilizados pelo Centro de Computação de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás, que possui as seguintes configurações:

O trabalho foi dividido em três etapas: 1) construção e otimização dos modelos separadamente; 2) otimização e análise estrutural e eletrônica do complexo CNT@DAB 3) Análise das interações do complexo CNT@DAB via Dinâmica Molecular.

Todo estudo teórico foi realizado em ambiente Linux, utilizando linguagem de programação *shell bash* e *awk.* As configurações do sistema computacional utilizado estão descritas na Figura 1.

Figura 1 - Infraestrutura de alto desempenho utilizada nos estudos de química computacional. O ambiente é baseado em um servidor HP BL460c Gen9 com seis lâminas independentes, cada uma equipada com 72 núcleos de processamento (processadores Intel Xeon E5-2697 v4, 2.30 GHz), 393 GB de memória RAM e aproximadamente 279 GB de armazenamento local. O sistema opera sob Red Hat Enterprise Linux 7.3 e dispõe de um ecossistema de softwares científicos, incluindo GROMACS e G16, além de ferramentas de automação via Shell Bash e AWK, possibilitando simulações de dinâmica molecular e cálculos de química quântica em larga escala.



4.2 Métodos

4.2.1 Construção dos modelos.

A construção dos modelos moleculares constitui etapa fundamental para a análise teórica das interações entre o Dabrafenibe e os nanotubos de carbono. Para garantir a fidelidade dos resultados, os modelos foram elaborados com base em dados estruturais experimentais e otimizações computacionais preliminares. Nesta etapa, foi dada atenção especial à representação precisa da geometria do Dabrafenibe e dos nanotubos, considerando diferentes configurações e possíveis sítios de interação. A seguir, são detalhados os procedimentos e critérios adotados para a modelagem dos sistemas, que serviram como base para os cálculos quânticos e as simulações de dinâmica molecular subsequentes.

4.2.1.1 Dabrafenibe

A análise teórica da interação entre o Dabrafenibe e os nanotubos de carbono requer, como etapa preliminar, a obtenção precisa da estrutura molecular do fármaco em seu estado fundamental de energia. Para isso, as coordenadas cartesianas iniciais do Dabrafenibe foram obtidas a partir do banco de dados DrugBank (https://www.drugbank.ca/), uma plataforma amplamente reconhecida na literatura científica por fornecer informações estruturais e bioquímicas validadas de compostos farmacologicamente ativos. O Dabrafenibe (*DrugBank* ID: DB08912) é disponibilizado nesse repositório com sua estrutura tridimensional completa, a qual foi utilizada como ponto de partida para os cálculos posteriores.

A partir da geometria inicial, procedeu-se à otimização da estrutura molecular com base nos princípios da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o objetivo de localizar a configuração de menor energia potencial no espaço conformacional da molécula. A DFT foi escolhida por ser um método quântico amplamente utilizado em estudos de estrutura eletrônica e propriedades moleculares de compostos orgânicos complexos, oferecendo um bom compromisso entre acurácia e custo computacional.

Para a descrição do funcional da DFT, foi adotado o funcional híbrido B3LYP, reconhecido por sua robustez na previsão de geometrias moleculares, energias de ligação e propriedades eletrônicas. O B3LYP combina uma fração de troca de Hartree-Fock com correções de correlação

de densidade, sendo uma escolha consolidada para o estudo de moléculas orgânicas e bioativas, como é o caso do Dabrafenibe (Becke, 1993; Lee; Yang; Parr, 1988).

O conjunto de base empregado foi o 6-31G(d), também conhecido como 6-31G*, que incorpora funções de polarização no átomo pesado (não hidrogênio). A presença dessas funções permite uma melhor descrição da anisotropia da densidade eletrônica, fundamental para a correta representação de interações intermoleculares, momentos dipolares e reatividade química. A escolha desse conjunto de base se justifica pelo seu amplo uso em estudos de sistemas médios a grandes, mantendo a viabilidade computacional sem comprometer significativamente a qualidade dos resultados (Hehre; Ditchfieeld; Polple, 1972).

Ao final do processo de otimização, obteve-se a geometria de referência do Dabrafenibe em estado fundamental, que foi utilizada nas etapas subsequentes do estudo, incluindo simulações de adsorção nos nanotubos de carbono e análises das propriedades eletrônicas e energéticas do complexo formado.

4.2.1.2 Nanotubo de Carbono

O modelo atômico de CNT de parede simples, com quiralidade armchair do tipo (10,10), foi construído utilizando um script interno desenvolvido em linguagem *Shell Bash*, especificamente projetado para gerar estruturas tubulares com parâmetros ajustáveis. O algoritmo permite a geração automatizada das coordenadas cartesianas dos átomos de carbono, a partir da definição de três parâmetros fundamentais: (i) o número de dímeros de carbono por volta (n), (ii) o número de repetições axiais (m) e (iii) o comprimento de ligação C–C (d), que determina o diâmetro e a periodicidade do nanotubo.

Para o modelo (10,10), foram adotados os seguintes valores:

- n = 16 (unidades circunferenciais);
- m = 9 (níveis ao longo do eixo z);
- d = 1,42 Å (distância C–C).

O script utilizado está disponível publicamente para fins de reprodutibilidade e transparência científica no seguinte artigo científico (Mendonça *et al.,* 2023).

Após sua construção inicial, o modelo do CNT(10,10) foi submetido a uma otimização geométrica completa utilizando o método funcional B3LYP com o conjunto de base 6-31G(d), conforme implementado no software Gaussian09 (Frisch, 2009) . A escolha desse nível de teoria visa garantir uma descrição eletrônica acurada e eficiente, especialmente para sistemas contendo elementos do segundo período, como o carbono. Essa etapa permite a correção de tensões geométricas residuais e garante a estabilidade conformacional da estrutura para os cálculos eletrônicos posteriores.

4.2.1.3 CNT@DAB

Para investigar a interação entre o fármaco e o CNT, foi necessário alinhar o centro de massa da molécula ao centro geométrico do tubo, permitindo um posicionamento inicial adequado no interior da cavidade. Para isso, utilizamos um script interno escrito em Shell Bash, desenvolvido especificamente para esse fim.

O algoritmo realiza a leitura do arquivo otimizado em ".mol" contendo as coordenadas cartesianas do fármaco, calcula seu centro geométrico tridimensional e realiza uma translação das coordenadas de todos os átomos de forma a posicionar a molécula no ponto (0,0,0). Em seguida, essa nova geometria centralizada é salva em um novo arquivo de saída, o qual pode ser visualizado e manipulado em ferramentas gráficas como o Molden (Schaftenaar; Noordik, 2000).

A translação é feita com base no cálculo das médias aritméticas das coordenadas x, y e z de todos os átomos, conforme:

$$C_n = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \quad x_i \tag{1}$$

No qual “n” é a direção cartesiana (x,y,z); N é o número total de átomos na molécula.

Após essa centralização, a molécula pode ser posicionada com precisão no interior do tubo para simulações de otimização geométrica e análise de interação.O script completo utilizado para esta etapa encontra-se disponível em apêndice I.

O modelo molecular CNT@DAB foi otimizado utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional híbrido B3LYP e o conjunto de bases 6-31G(d). Essa combinação metodológica é amplamente empregada para garantir um equilíbrio entre precisão e custo computacional na descrição da geometria molecular e das propriedades eletrônicas.

4.2.2 Cálculos das propriedades

4.2.2.1 Cálculos de Teoria do Funcional Densidade

As estruturas moleculares iniciais dos sistemas estudados foram obtidas a partir de bancos de dados estruturais e/ou modelos construídos manualmente, considerando diferentes configurações moleculares e arranjos iniciais. Como etapa preliminar, todas as geometrias foram submetidas a uma otimização estrutural utilizando o método semiempírico PM7, conforme implementado no programa MOPAC, com o objetivo de reduzir o custo computacional inicial e obter estruturas próximas a mínimos locais de energia.

As geometrias pré-otimizadas foram, então, refinadas por meio de cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT), utilizando o pacote computacional Gaussian. As otimizações geométricas foram realizadas empregando o funcional híbrido B3LYP, amplamente utilizado e validado para a descrição de sistemas moleculares orgânicos e interações intermoleculares. Para a representação dos orbitais eletrônicos, foi adotado o conjunto de bases 6-31G(d), que inclui funções de polarização, permitindo uma descrição mais adequada da distribuição eletrônica.

Os efeitos de dispersão de longo alcance, não corretamente descritos pelo funcional B3LYP puro, foram incorporados por meio da correção empírica de dispersão Grimme D3 (GD3), assegurando uma representação mais realista das interações não covalentes presentes nos sistemas estudados.

Todos os cálculos de otimização geométrica foram conduzidos sem restrições de simetria, permitindo a completa relaxação das estruturas. A convergência foi confirmada com base nos critérios padrão de energia, gradiente e deslocamento geométrico. Para garantir que as geometrias otimizadas correspondessem a mínimos reais na superfície de energia potencial, foram realizadas análises vibracionais, assegurando a ausência de frequências imaginárias.

As energias eletrônicas obtidas a partir das geometrias otimizadas foram posteriormente utilizadas para o cálculo de propriedades energéticas relevantes, tais como energias de ligação (ver Equação 2) e variações de energia associadas à solvatação (ver Equação 3), quando aplicável.

$$E_{ligação} = E_{DAB@CNT} - (E_{DAB} + E_{CNT}) \quad (2)$$

$$H_{SOLV} = E(água)_{DAB@CNT} - E(vácuo)_{DAB@CNT} \quad (3)$$

No qual, $E_{DAB@CNT}$, E_{DAB} e E_{CNT} são as energias totais de cada sistema.

4.2.5 Dinâmica Molecular

As simulações de dinâmica molecular (DM) destinadas à investigação do comportamento do sistema CNT–dabrafenibe foram conduzidas utilizando o pacote *GROMACS*, versão 2022.3, amplamente empregado para estudos de bioquímica e nano sistemas devido à sua eficiência computacional e precisão nos cálculos de forças e integrações temporais (Abraham *et al.,* 2015). O nanotubo de carbono empregado no modelo foi construído de forma a refletir as propriedades estruturais e eletrônicas compatíveis com nanotubos *armchair* presentes na literatura, enquanto a molécula de dabrafenibe teve sua geometria otimizada previamente em nível quântico.

Para a descrição das interações não ligantes e termos intramoleculares, foi selecionado o campo de força OPLS-AA, devido à sua reconhecida capacidade de representar com fidelidade compostos aromáticos, heterocíclicos e sistemas orgânicos complexos (Jorgensen; Maxwell; Tirado-Rives, 1996). Os parâmetros de Lennard–Jones foram aplicados conforme definidos originalmente pelo campo de força, tratando interações dispersivas e repulsivas entre todos os pares atômicos do sistema. As cargas parciais da molécula de dabrafenibe foram determinadas mediante cálculos ab initio utilizando o método Hartree–Fock (HF) com o conjunto de bases 6-31G(d), seguido pelo procedimento RESP para ajuste das cargas eletrostáticas baseado no potencial

eletrostático molecular (Bayly *et al.,* 1993), garantindo compatibilidade com a filosofia do OPLS-AA.

O sistema foi imerso em uma caixa cúbica 6x6x6 nm contendo água explicitamente modelada pelo conjunto de parâmetros TIP3P, frequentemente adotado em simulações de proteínas e moléculas orgânicas (Jorgensen *et al.,* 1983). Em seguida, procedeu-se à neutralização do sistema por meio da adição de contra-íons, assegurando a estabilidade eletrostática durante a integração das equações de movimento. Os passos iniciais incluíram minimização de energia via algoritmo steepest descent, seguidos por equilibração nas fases NVT e NPT. A temperatura foi mantida em 310 K, utilizando o termostato de V-rescale, enquanto a pressão foi controlada pelo barostato de Parrinello–Rahman, ambos amplamente empregados em simulações biomoleculares devido à estabilidade numérica e reprodutibilidade dos resultados (Bussi; Donadio; Parrinello, 2007; Parrinello; Rahman, 1981).

A fase de produção da dinâmica molecular teve duração total de 100 ns, com passo de integração de 2 fs, sendo as interações eletrostáticas tratadas pelo método Particle Mesh Ewald (PME), garantindo precisão para componentes de longo alcance (Essmann *et al.,* 1995). Durante toda a simulação, foram monitoradas métricas estruturais, como RMSD, raio de giração, distância entre centros de massa (COM–COM), SASA e distribuição radial de pares (RDF), além da análise específica de ligações de hidrogênio entre o dabrafenibe e o CNT. A ausência de heteroátomos no CNT inviabiliza a formação de ligações de hidrogênio, e esse comportamento foi confirmado quantitativamente pelas trajetórias obtidas ao longo dos 100 ns analisados.

Esse conjunto de métodos, baseado na integração entre modelagem quântica (cálculo de cargas RESP) e dinâmica molecular clássica de alta resolução, assegura a robustez e confiabilidade dos resultados apresentados para a interação CNT@dabrafenibe.

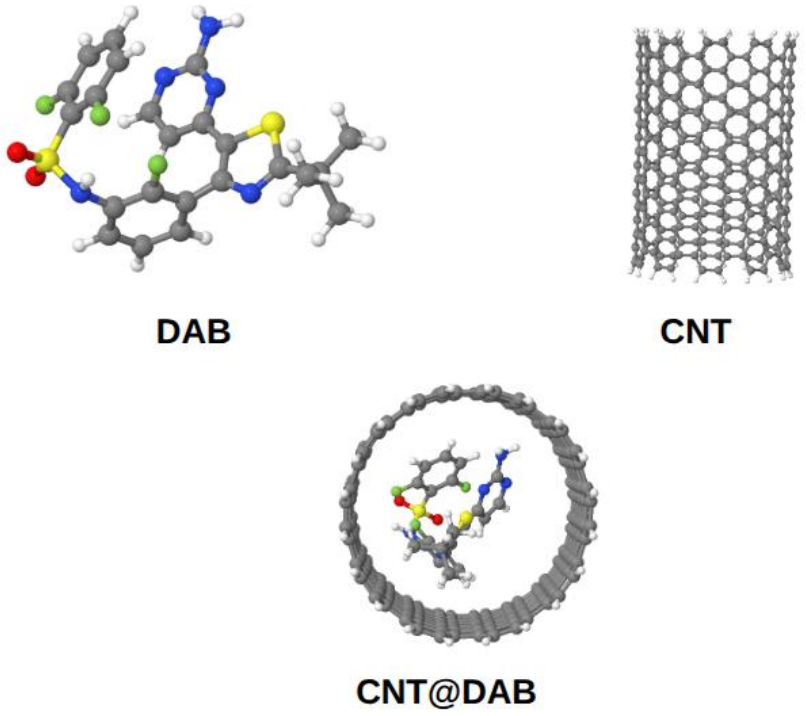
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise estrutural por DFT

Os resultados apresentados a seguir foram obtidos por meio de cálculos de Densidade Funcional da Teoria (DFT-GD3/B3LYP/6-31G(d)) na fase gasosa, fornecendo uma análise

detalhada das propriedades eletrônicas e energéticas do sistema Dabrafenibe (DAB), Nanotubo de Carbono (CNT) e o complexo adsorvido (CNT-DAB). A Figura 2 representa os modelos otimizados.

Figura 2 - Representação das Estruturas Moleculares Otimizadas (DAB, CNT e CNT@DAB) Obtidas por Cálculos DFT.



5.1.1 Estabilidade Termodinâmica e Energia de Formação

O principal indicador da estabilidade energética da adsorção é a Energia de ligação ($E_{ligação}$) do complexo CNT@DAB, que foi calculada em -245,99 Kcal/mol, conforme Equação 2. O valor altamente negativo indica que a formação do complexo é altamente favorável, confirmando uma alta estabilidade para a adsorção do Dabrafenibe no Nanotubo de Carbono na fase gasosa.

As energias dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) e as propriedades derivadas (IE, EA e Band Gap) revelam como a adsorção do DAB altera o comportamento eletrônico do CNT (ver Tabela 1).

Tabela 3 - Propriedades eletrônicas e energéticas, obtidos nos cálculos DFT-GD3//B3LYP/6-31G(d). Todas as propriedades estão em eV, exceto,$E_{ligação}$, e Momento dipolo que estão em kcal/mol e Debye, respectivamente.

Fase Gasosa			
Propriedades	**DAB**	**CNT**	**CNT-DAB**
E_{HOMO}	-8,29	-4,44	-4,22
E_{LUMO}	1,63	-1,22	-1,37
Eg (Band Gap)	9,92	3,22	2,85
IE (E. Ionização)	8,29	4,44	4,22
EA (A. Eletrônica)	1,63	1,22	1,37
Momento dipolo	6,66	0,26	3,77
$E_{ligação}$	-	-	-245,99

A formação do complexo CNT@DAB promoveu alterações eletrônicas profundas e sistemáticas nas propriedades do nanotubo, indicativas de um processo de adsorção capaz de modificar significativamente o comportamento eletrônico do material. A primeira evidência dessa modulação aparece na redução do *Band Gap* (Eg), que passou de 3,22 eV para 2,85 eV após a interação com o dabrafenibe. Essa diminuição é típica de processos de dopagem por adsorção, nos quais níveis eletrônicos adicionais, oriundos do fármaco, introduzem perturbações no espectro de estados disponíveis do CNT. A redução do gap implica menor energia necessária para promover elétrons do HOMO ao LUMO, o que, por sua vez, sugere maior facilidade de excitação eletrônica, potencial aumento da condutividade eletrônica e, em alguns cenários, até uma melhoria da responsividade optoeletrônica do nanotubo após a ancoragem da molécula.

O impacto da adsorção também é refletido nos parâmetros de reatividade global. O Potencial de Ionização (IE) diminuiu de 4,44 eV (CNT isolado) para 4,22 eV no complexo CNT–DAB. Essa diferença, embora moderada, indica uma menor energia necessária para remover um elétron do sistema adsorvido, sugerindo que o nanotubo funcionalizado torna-se mais suscetível à oxidação. Tal comportamento é característico de sistemas nos quais existe transferência parcial de densidade eletrônica da superfície para o adsorbato, ou vice-versa, diminuindo a rigidez eletrônica do material.

Em contraposição, a Afinidade Eletrônica (EA) aumentou ligeiramente de 1,22 eV para 1,37 eV, revelando uma tendência maior do complexo em aceitar elétrons. O aumento da EA

sinaliza que o CNT funcionalizado torna-se um receptor eletrônico mais eficiente, uma característica coerente com a presença de grupos eletronegativos e regiões π–conjugadas do dabrafenibe, que podem estabilizar a densidade eletrônica adicional.

Essas tendências são corroboradas pela análise dos orbitais de fronteira. A energia do HOMO, originalmente localizada em –4,44 eV, torna-se –4,22 eV no complexo, tornando-se menos estabilizada e, portanto, mais facilmente deslocalizada ou removida. O LUMO, por outro lado, desloca-se de –1,22 eV para –1,37 eV, um movimento oposto ao do HOMO, mas que ainda reduz ligeiramente o gap e indica um LUMO mais acessível energeticamente. O deslocamento desigual desses níveis aponta para uma reorganização assimétrica da densidade eletrônica, típica de adsorções em que não ocorre ligação química direta, mas há interações π–π, dispersivas e ajustes de polarização.

5.1.2 Distribuição de carga e polarização induzida

A alteração da distribuição eletrônica torna-se ainda mais evidente pela análise do Momento de Dipolo. O nanotubo isolado apresenta um momento praticamente nulo (0,26 Debye), consistente com sua natureza altamente simétrica e apolar. Em contraste, o dabrafenibe isolado, uma molécula voluminosa, assimétrica e rica em heteroátomos, possui um elevado momento de dipolo (6,66 Debye). Ao formar o complexo, o momento de dipolo do sistema resulta em 3,77 Debye, valor significativamente superior ao do CNT puro, ainda que inferior ao do fármaco isolado.

Esse aumento expressivo indica que a adsorção do DAB rompe a simetria eletrônica do CNT, deslocando centros de carga e induzindo um estado mais polarizado. Tal polarização é consistente com processos de transferência parcial de carga, reorganização das densidades π e estabilização mútua entre o campo elétrico intrínseco do dabrafenibe e os elétrons deslocalizados do nanotubo.

Além disso, o incremento no dipolo possui implicações importantes: pode fortalecer a interação com moléculas polares do meio (como água), favorecer a dispersão do CNT em ambientes biológicos e até alterar propriedades de reconhecimento molecular, aspectos essenciais quando se considera aplicações biomédicas como veiculação de fármacos, biossensoriamento ou transporte intra-celular.

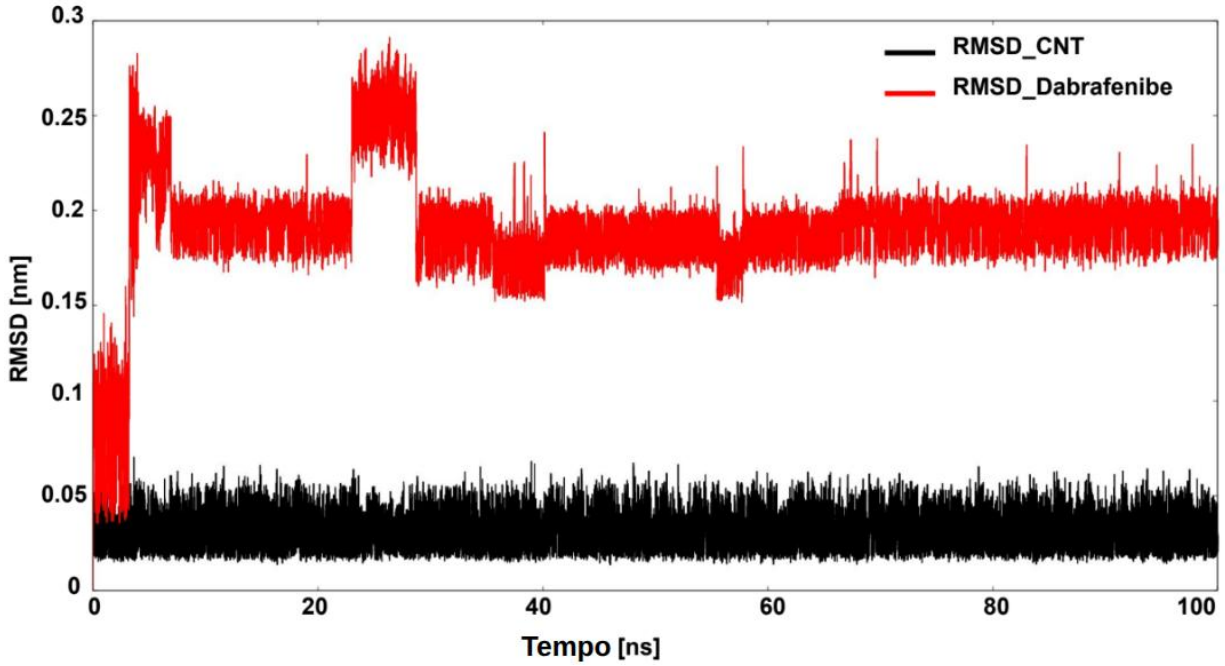
No conjunto, essas observações demonstram que a adsorção de dabrafenibe não é apenas um processo físico de ancoragem — ela modifica eletronicamente o nanotubo, diminuindo seu band gap, alterando sua reatividade global e induzindo uma significativa polarização. Tais resultados reforçam a possibilidade de que o CNT-DAB atue como um híbrido funcional com propriedades diferenciadas e potencialmente vantajosas em sistemas biotecnológicos e nanoeletrônicos.

5.2 Dinâmica Molecular

5.2.1 Estudo da Estabilidade Estrutural e das Interações entre CNT e Dabrafenibe

A estabilidade conformacional do sistema CNT@DAB foi analisada por desvio quadrático médio (RMSD). Como amplamente discutido na literatura de dinâmica molecular (Allen; Tildesley, 1987; Leach, 2001; Frenkel; Smit, 2002), o RMSD é um indicador crítico para identificar regiões de equilíbrio de estabilidade estrutural.

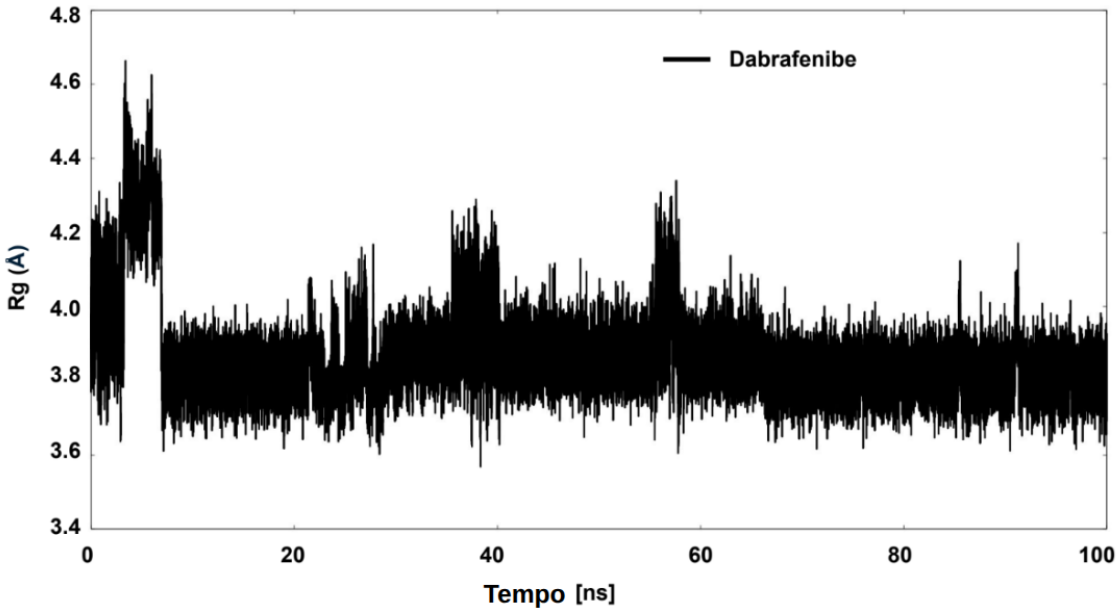
Figura 3 - Desvio quadrático médio (RMSD) do nanotubo de carbono (CNT, linha preta) e do fármaco dabrafenibe (linha vermelha) ao longo de 100 ns de simulação de dinâmica molecular. O CNT apresenta baixa flutuação estrutural (≈0,02–0,06 nm), indicando alta estabilidade conformacional durante toda a trajetória. Em contraste, o dabrafenibe exibe maior variabilidade estrutural (≈0,10–0,25 nm), refletindo rearranjos conformacionais associados ao processo de acomodação e interação com a superfície do CNT.



Conforme apresentado na Figura 3, os resultados obtidos demonstram que o CNT exibiu RMSD inferior a 0,05 nm ao longo de toda a simulação de 100 ns, indicando alta rigidez estrutural, compatível com sua rede covalente sp^2. Essa estabilidade é esperada para nanotubos de carbono de parede simples, que apresentam baixa flexibilidade intrínseca e elevada resistência a distorções.

Por outro lado, a molécula de DAB apresentou RMSD inicial entre 0,15 e 0,30 nm, estabilizando-se após cerca de 20 ns. Esse comportamento é típico de moléculas orgânicas flexíveis expostas a um ambiente hidrofóbico, no qual a fase inicial é marcada por ajustes conformacionais até que se estabeleça uma conformação energeticamente favorável sobre o CNT. A estabilização do RMSD confirma que o fármaco alcança um regime de equilíbrio local, mantendo-se adsorvido de forma contínua.

Figura 4 - Raio de giração (Rg) do dabrafenibe ao longo de 100 ns de simulação de dinâmica molecular. Observa-se um decréscimo inicial seguido de oscilações estáveis entre ~3,6 e 4,2 Å, indicando que, após os primeiros nanosegundos, a molécula adota uma conformação mais compacta e apresenta apenas flutuações naturais do regime dinâmico. Esses resultados sugerem que o dabrafenibe mantém estabilidade estrutural global durante a trajetória, com variações conformacionais associadas ao processo de acomodação no entorno do sistema simulado.

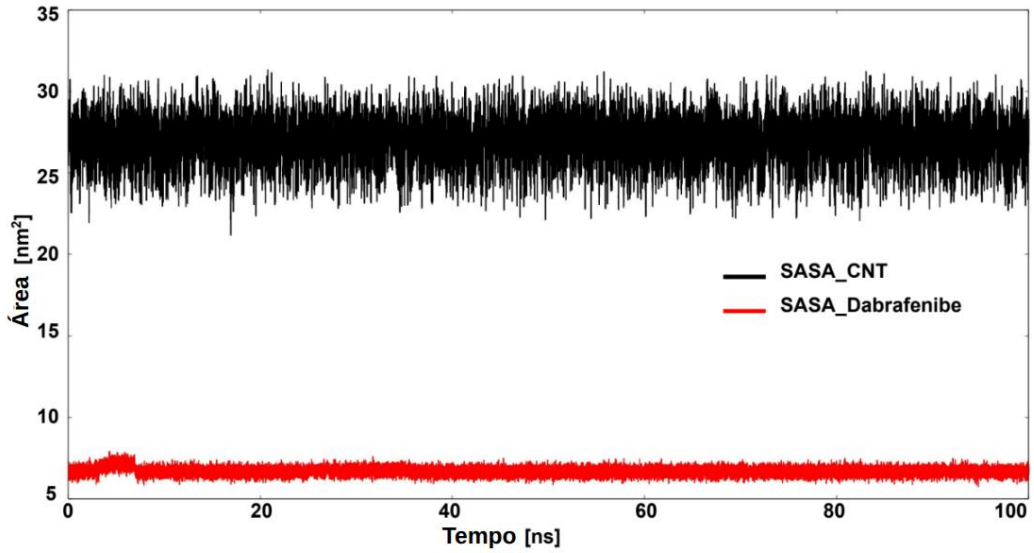


A análise do raio de giração (Rg), variando entre 3,4 e 4,8 Å (ver Figura 4), reforça essa interpretação, demonstrando que a adsorção não compromete a integridade tridimensional do DAB. A manutenção da estrutura é essencial para que o sistema CNT@DAB preserve a atividade farmacológica do composto.

5.2.2 Exposição de Superfície ao Solvente (SASA)

A área acessível ao solvente (SASA), segundo o modelo de Lee e Richards (1971), apresentou padrões condizentes com os dados de RMSD. O DAB manteve valores estáveis entre 5 e 10 nm², evidenciando sua natureza rígidamente hidrofóbica, como apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Evolução da área de superfície acessível ao solvente (SASA) do nanotubo de carbono (SASA_CNT) e do dabrafenibe (SASA_Dabrafenibe) ao longo de 100 ns de simulação de dinâmica molecular. O CNT apresenta valores elevados e estáveis (~25–30 nm²), compatíveis com sua estrutura rígida e altamente exposta. Em contraste, o dabrafenibe mantém SASA reduzida (~5–7 nm²) e sem variações abruptas, indicando que a molécula permanece bem acomodada na proximidade do nanotubo, com baixa exposição ao solvente. Essa estabilidade sugere forte interação CNT–dabrafenibe e ausência de eventos de desprendimento ao longo da trajetória.



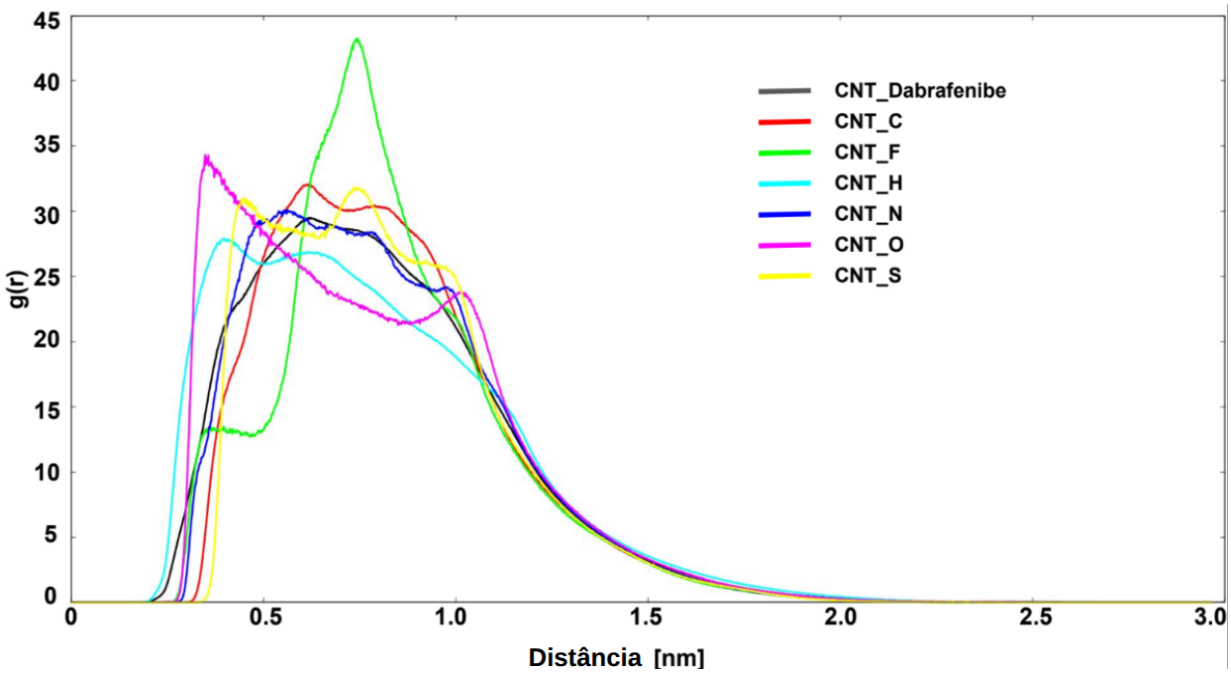
O CNT exibiu uma queda progressiva de SASA, estabilizando entre 20 e 30 nm² . Essa diminuição indica redução da exposição da molécula ao solvente, fenômeno clássico associado ao processo de adsorção. A reorganização inicial mais acentuada, observada nos primeiros 20 ns, coincide com o período de maior variação do RMSD, evidenciando a fase de ajuste conformacional.

Do ponto de vista termodinâmico, essa redução de SASA está associada à liberação de moléculas de água estruturadas ao redor de regiões hidrofóbicas, contribuindo para ganho entrópico característico das interações hidrofóbicas (DILL; BROMBERG, 2011). Assim, a SASA reforça o mecanismo de adsorção espontânea do CNT@fármaco.

5.2.3 Estrutura Local: Função de Distribuição Radial (RDF)

A função de distribuição radial (RDF) entre átomos do CNT e do dabrafenibe revelou picos pronunciados entre 0,3 e 0,5 nm, como apresentado na Figura 5, evidenciando contatos de curto alcance recorrentes e persistentes. Esses picos são particularmente intensos para átomos aromáticos do fármaco, apontando para interações de dispersão e empilhamento π–π como mecanismos principais de ancoragem.

Figura 6 - Função de distribuição radial (RDF) entre o nanotubo de carbono e os diferentes átomos constituintes do dabrafenibe (C, F, H, N, O e S) ao longo da simulação de 100 ns. Todos os pares apresentam um primeiro pico bem definido entre ~0,4 e ~0,8 nm, indicando forte proximidade e interação persistente entre o fármaco e a superfície do CNT. Os picos mais intensos, observados especialmente para F e S, sugerem regiões preferenciais de contato, compatíveis com a ancoragem estável do dabrafenibe ao nanotubo. A queda gradual de g(r) após ~1,2 nm confirma que o fármaco permanece no regime de adsorção, sem afastamento significativo ao longo da trajetória.



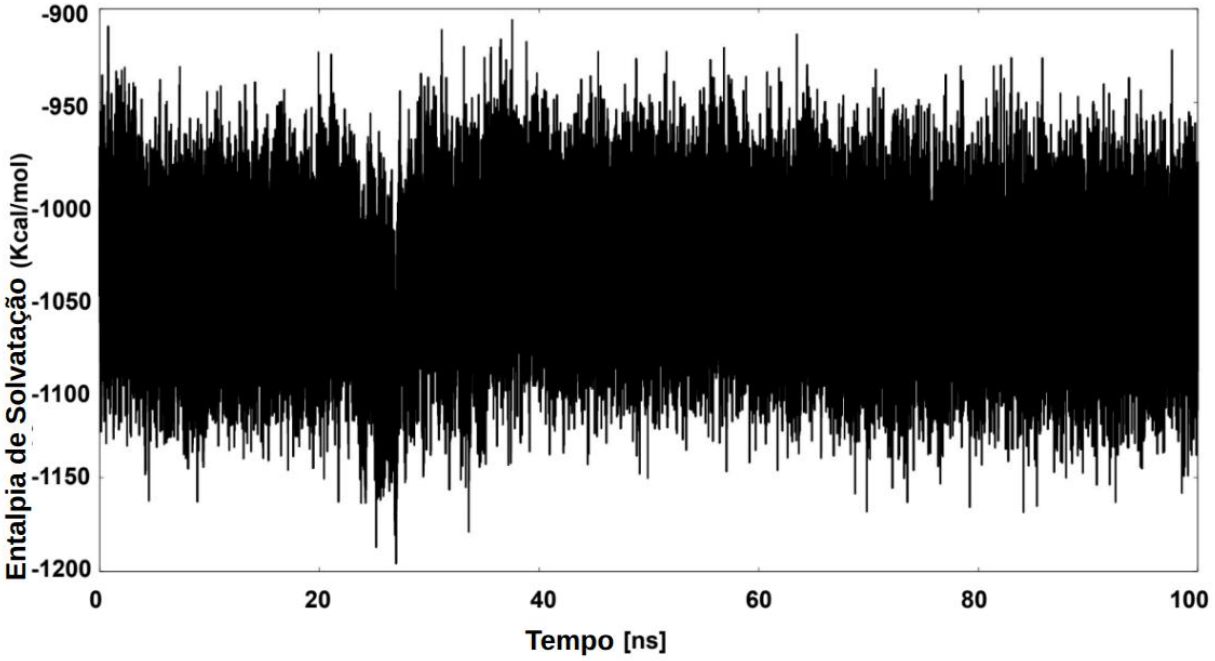
A ausência de picos abaixo de 0,25 nm confirma que não há formação de ligações de hidrogênio entre as espécies, comportamento compatível com a composição química do CNT, que não apresenta heteroátomos capazes de atuar como doadores ou aceitadores de hidrogênio.

5.2.4 Entalpia de Solvatação

Os perfis de entalpia de solvatação permaneceram majoritariamente no intervalo de –900 a –1200 kcal/mol ao longo de toda a simulação (ver Figura 7), refletindo um regime termodinâmico

fortemente estabilizado característico de complexos hidrofóbicos imersos em água. A amplitude relativamente estreita dessas oscilações indica que o sistema alcançou rapidamente um equilíbrio dinâmico, no qual a reorganização da camada de solvatação ao redor do CNT@DAB ocorre de maneira contínua, porém sem alterações estruturais de grande magnitude. Importante destacar que não foram observadas transições energéticas abruptas, que normalmente estão associadas a eventos de dessorção, mudanças conformacionais drásticas do fármaco ou rearranjos bruscos na interface CNT–solvente.

Figura 7 - Perfil temporal da entalpia de solvatação do sistema CNT@Dabrafenibe ao longo de 100 ns de simulação em água. Observa-se que os valores permanecem no intervalo de aproximadamente –900 a –1200 kcal/mol, indicando forte estabilização hidrofóbica e ausência de eventos de dessorção ou mudanças estruturais abruptas durante toda a trajetória simulada.



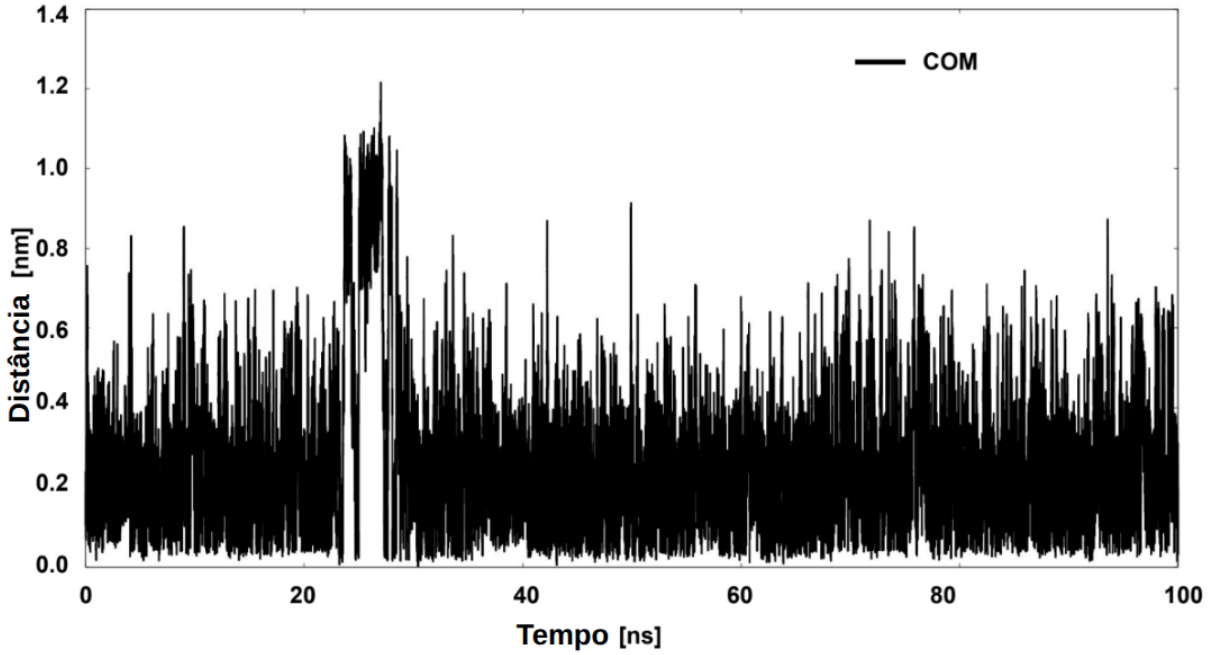
Esse comportamento evidencia que o dabrafenibe permanece firmemente adsorvido à superfície do nanotubo durante toda a trajetória, reforçando a interpretação de que o mecanismo de estabilização dominante envolve interações não covalentes robustas — principalmente forças de van der Waals e empilhamento π–π entre os anéis aromáticos do fármaco e a superfície grafítica do CNT. A natureza hidrofóbica pronunciada de ambos os componentes contribui adicionalmente para minimizar a exposição ao solvente, gerando um microambiente estável no qual o contato CNT–fármaco é energeticamente favorecido.

Além disso, a persistência de valores altamente negativos da entalpia de solvatação sugere que o sistema não explora estados alternativos energeticamente competitivos, o que é consistente com o comportamento observado em sistemas onde a afinidade entre nanocarreador e molécula bioativa é expressiva. Esses resultados, portanto, reforçam que o CNT atua como um sítio de ancoragem efetivo, capaz de reter o dabrafenibe de maneira contínua mesmo sob perturbações térmicas típicas das condições simuladas de 300 K. Tal estabilidade é particularmente relevante do ponto de vista farmacotecnológico, pois indica que a liberação do fármaco não ocorre espontaneamente, podendo depender de estímulos externos ou de modificações estruturais adicionais do nanocarreador.

5.2.5 Distância entre Centros de Massa (COM–COM)

A análise da distância entre os centros de massa (COM–COM) do dabrafenibe (DAB) e do nanotubo de carbono (CNT) revelou um valor médio de 0,26636 ± 0,17832 nm, calculado a partir de mais de 50.000 quadros de simulação ao longo de toda a trajetória (ver Figura 8). Distâncias na faixa de 0,25–0,30 nm são amplamente reconhecidas como indicativas de interações não covalentes fortes e persistentes, tipicamente dominadas por forças de van der Waals, empilhamento aromático π–π e contribuições hidrofóbicas decorrentes do confinamento superficial.

Figura 8 - Gráfico da Distância do Centro de Massa (COM) em função do Tempo de Simulação de Dinâmica Molecular. O eixo Y representa a distância em nanômetros (nm) e o eixo X, o tempo em nanossegundos (ns). A curva mostra a intensa flutuação da distância entre os Centros de Massa de duas entidades, com um evento de separação/aproximação mais significativo observado entre 20 ns e 30 ns.



A distribuição estreita dos valores de COM–COM,aliada à ausência de flutuações abruptas, sugere que o fármaco permanece aderido à superfície grafítica durante praticamente toda a simulação. Essa baixa mobilidade relativa indica que não há tentativas significativas de dessorção, reorganização estrutural drástica ou afastamento espontâneo do CNT, mesmo na presença de solvatação aquosa completa, um ambiente que normalmente compete com interações hidrofóbicas.

Além disso, o comportamento observado é coerente com a geometria altamente aromática e volumosa do DAB, cuja superfície π estendida apresenta afinidade intrínseca por materiais grafíticos. O nanotubo, por sua vez, oferece uma topologia cilíndrica contínua que favorece a acomodação estável do fármaco e aumenta o número efetivo de contatos simultâneos. Esse regime de múltiplos pontos de ancoragem reduz o grau de liberdade do DAB, mantendo-o em um estado de adsorção contínua e energeticamente favorável.

Portanto, os resultados de COM–COM não apenas confirmam a estabilidade da interação CNT@DAB, mas também corroboram outros indicadores independentes, como RMSD, SASA,

entalpia de solvatação e análises de RDF, sugerindo um cenário coerente em que o fármaco permanece firmemente adsorvido, evidenciando o potencial do CNT como carregador molecular robusto e estável.

5.2.6 Ligações de Hidrogênio

A análise de ligações de hidrogênio revelou a ausência completa de interações do tipo ligação de hidrogênio entre o DAB e o CNT ao longo de toda a trajetória de simulação. Esse comportamento era esperado, uma vez que o nanotubo de carbono, por sua natureza exclusivamente constituída de átomos de carbono hibridizados em uma rede grafítica, não possui átomos eletronegativos ou pares de elétrons livres capazes de atuar como aceitadores de prótons. Da mesma forma, embora o dabrafenibe possua grupos funcionais capazes de doar ou aceitar ligações de H, a geometria plana e a orientação de adsorção privilegiada não favorecem o alinhamento necessário para a formação dessas interações direcionais.

A inexistência de ligações de hidrogênio tem implicações importantes para a compreensão do mecanismo de ancoragem. Em vez de interações direcionais fortes, a adsorção do fármaco ocorre exclusivamente por forças físicas não direcionais, entre elas:

i) Forças de dispersão de London, que dominam sistemas apolares e aromáticos;

ii) Empilhamento π–π, proveniente do alinhamento entre o sistema conjugado do CNT e os anéis aromáticos extensos do DAB;

iii) Efeito hidrofóbico, que favorece a associação entre superfícies apolares em meio aquoso.

Esse conjunto de interações, embora individualmente mais fraco do que uma ligação de hidrogênio, atua de forma cooperativa e persistentemente, garantindo que o fármaco permaneça aderido à superfície nanotubular. Isso explica a estabilidade suave e contínua observada em diversas métricas estruturais, como RMSD, raio de giração, COM–COM e variações na entalpia de solvatação.

Adicionalmente, a ausência de ligações de H reforça que o processo de adsorção não envolve rearranjos estruturais significativos no DAB nem no CNT, preservando a integridade

conformacional do sistema. Esse cenário é típico de fármacos volumosos e aromáticos interagindo com superfícies grafíticas, nos quais a estabilização é dominada por efeitos entropicamente favoráveis e por uma afinidade intrínseca entre domínios π-conjugados.

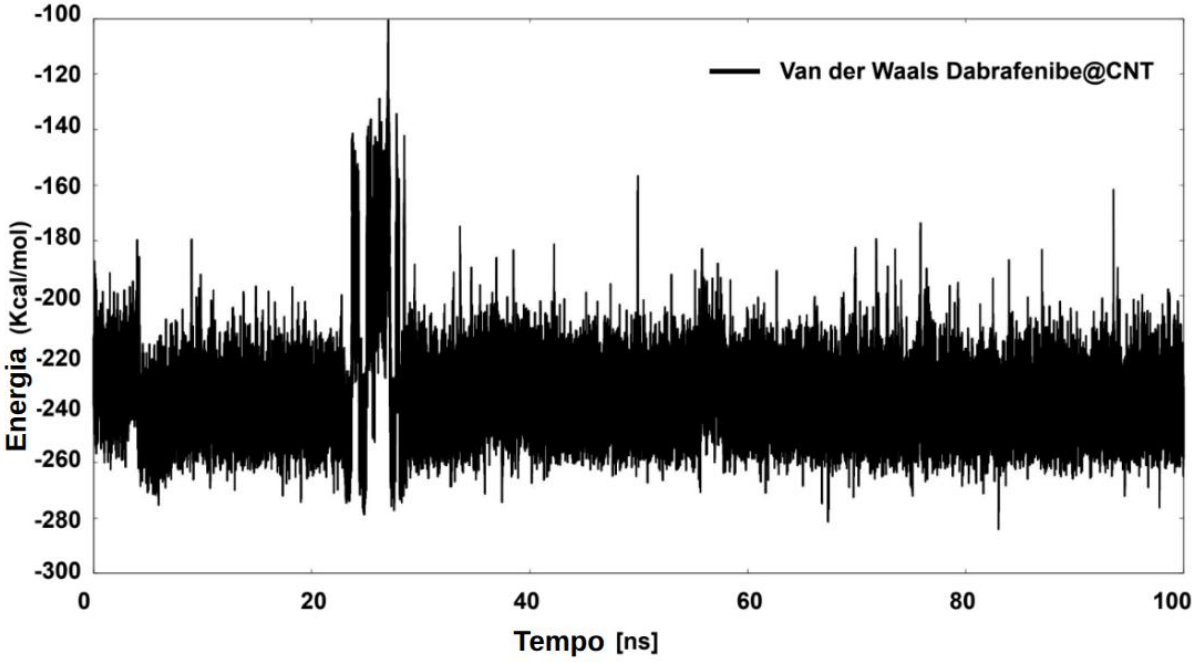
Assim, o comportamento observado consolida a interpretação de que o CNT atua como uma superfície altamente compatível com moléculas hidrofóbicas complexas, mantendo o dabrafenibe adsorvido de forma estável, contínua e energeticamente favorável, mesmo na ausência de ligações químicas ou interações direcionais fortes.

5.2.7 Energia de Interação van der Waals

A energia média de interação van der Waals registrada para o sistema foi de –236,69 kJ/mol, com erro estimado de 1,70 kJ/mol e RMSD de 14,86 kJ/mol ao longo de toda a trajetória (ver Figura 9). Essa magnitude é altamente relevante para interações não covalentes e constitui um dos indicadores mais fortes de afinidade física entre o dabrafenibe (DAB) e a superfície grafítica do nanotubo de carbono (CNT). Em sistemas dominados por forças de dispersão, valores de energia de interação inferiores a –100 kJ/mol já são considerados indicadores de adsorção robusta; portanto, atingir aproximadamente –236 kJ/mol demonstra que o fármaco encontra um poço energético profundo e estável ao se associar ao CNT.

A consistência desses valores ao longo da simulação, reforçada pelo baixo desvio associado ao erro estatístico, indica que o sistema se encontra em um estado de adsorção fortemente estabilizado, com flutuações naturais decorrentes do regime térmico, mas sem indícios de eventos de desprendimento. O RMSD energético de ~15 kJ/mol, embora represente pequenas oscilações, é compatível com rearranjos conformacionais locais do DAB sobre a superfície nanotubular, reforçando que a adsorção ocorre de modo dinâmico, porém sempre dentro de uma região energeticamente favorável.

Figura 9 - Gráfico da Energia de Interação de Van der Waals (em Kcal/mol) entre o Dabrafenibe e o Nanotubo de Carbono (CNT) em função do Tempo de Simulação (100 ns). A forte atração (valores médios entre -220 e -240 Kcal/mol) demonstra uma interação estável de adsorção. Um evento de desestabilização/dessorção temporária é observado entre 25 ns e 35 ns, onde a energia se torna menos negativa (aproximadamente -100 Kcal/mol), antes de retornar à interação estável.



Esses valores energéticos são amplamente relatados em estudos que investigam sistemas nanotubo–fármaco contendo núcleos aromáticos extensos, como o dabrafenibe, que apresenta múltiplos anéis conjugados capazes de maximizar o acoplamento π–π com a superfície grafítica. Esse encaixe molecular favorecido pela complementaridade eletrônica resulta em amplificação das forças de dispersão, o que explica a profundidade da energia van der Waals observada.

A energia negativa confirma não apenas a espontaneidade da interação, mas também sua persistência ao longo da simulação, estando totalmente alinhada com outras métricas independentes:

i) A curta distância COM–COM, que indica proximidade constante entre o DAB e o CNT;

ii) A redução da SASA, que evidencia diminuição da área exposta ao solvente, típica de sistemas hidrofóbicos agregados;

iii) Os picos de RDF, que revelam padrões estruturais bem definidos de contato entre o fármaco e o nanotubo.

A convergência entre esses parâmetros sugere que o processo de adsorção não é apenas energeticamente favorável, mas também molecularmente cooperativo, resultado de múltiplas interações π–π e forças de dispersão distribuídas ao longo de toda a superfície aromática do fármaco.

Assim, a análise da energia van der Waals não apenas confirma o forte acoplamento físico entre CNT e dabrafenibe, como também posiciona esse mecanismo de adsorção como altamente estável, repetitivo e compatível com modelos clássicos de interação CNT–fármaco baseados em π-conjugação e efeitos hidrofóbicos.

6 CONCLUSÃO

A análise integrada dos resultados revela que o sistema CNT–dabrafenibe apresenta um conjunto robusto de evidências de adsorção estável, sustentada e energeticamente favorável. Métricas independentes, RMSD, SASA, RDF, entalpia de solvatação, COM–COM, ausência de ligações de hidrogênio, energia van der Waals e raio de giração, convergiram para um mesmo cenário: o dabrafenibe adsorve-se rapidamente ao CNT e permanece fortemente ancorado ao longo de toda a simulação.

A rigidez estrutural do nanotubo e a natureza aromática do fármaco favorecem fortemente interações π–π, complementadas por forças dispersivas e efeitos hidrofóbicos. Termodinamicamente, o processo é favorecido pela liberação de moléculas de água estruturadas, contribuindo para ganhos entálpicos e entrópicos associados ao efeito hidrofóbico (Dill; Bromberg, 2011).

Do ponto de vista nanotecnológico, a estabilidade observada indica que o CNT é um candidato promissor como plataforma de nanocarreamento para dabrafenibe. A integridade conformacional do fármaco é preservada, não há indícios de dessorção ou deformação estrutural, e a afinidade CNT–fármaco é suficientemente elevada para garantir retenção estável durante transporte.

Esses achados fundamentam o potencial do nanotubo de carbono como nanocarreadores em sistemas de entrega controlada, oferecendo uma base teórica consistente para estudos subsequentes de energia livre, cinética de liberação e comportamento em ambientes biologicamente relevantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, M. J.; MURTOLA, T.; SCHULZ, R.; PÁLL, S.; SMITH, J. C.; HESS, B.; LINDAHL, E. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, v. 1, p. 19-25, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001.

ADDISSOUKY, T. A. Nanoscale frontiers in cancer diagnosis and therapy. **Discover Chemistry**, v. 2, n. 1, p. 159, 2025. DOI https://doi.org/10.1007/s44371-025-00237-5.

AL-SAWAFF, Z. H.; DALGIC, S. S.; KANDEMIRLI, F.; MONAJJEMI, M.; MOLLAAMIN, F. DFT study adsorption of hydroxychloroquine for treatment COVID-19 by SiC nanotube and Al, Si doping on carbon nanotube surface: A drug delivery simulation. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, v. 96, n. 13, p. 2953-2966, 2022. DOI: https://doi.org/10.1134/S003602442213026X.

ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. **Computer simulation of liquids**. Oxford university press, 2017.

AVOURIS, P.; APPENZELLER, J.; MARTEL, R.; WIND, S. J. Carbon nanotube electronics. **Proceedings of the IEEE**, v. 91, n. 11, p. 1772-1784, 2004. DOI: https://doi.org/10.1109/JPROC.2003.818338.

BAYLY, C. I.; CIEPLAK, P.; CORNELL, W. D.; KOLLMAN, P. A. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 40, p. 10269-10280, 1993. DOI: https://doi.org/10.1021/j100142a004.

BIANCO, A.; KOSTARELOS, K.; PRATO, M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. **Current opinion in chemical biology**, v. 9, n. 6, p. 674-679, 2005. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.10.005.

BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nature biotechnology**, v. 33, n. 9, p. 941-951, 2015. DOI: https://doi.org/10.1038/nbt.3330.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of chemical physics**, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993. DOI: https://doi.org/10.1063/1.464913.

BOBO, D.; ROBINSIN, K.; ISLAM, J.; THURECHT, K. J.; CORRIE, S. R. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date: Bobo et al. **Pharmaceutical research**, v. 33, n. 10, p. 2373-2387, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/s11095-016-1958-5.

BRANDA, F.; COSTANTINI, A.; LUCIANI, G.; SILVESTRI, B. Smart nanoparticles for cancer therapy. In: **AICIng 2012 VIII Convegno Nazionale dell'Associazione di Chimica per Ingegneria**. 2012.

BUSSI, G.; DONADIO, D.; PARRINELLO, M. Canonical sampling through velocity rescaling. **The Journal of chemical physics**, v. 126, n. 1, 2007. DOI: https://doi.org/10.1063/1.2408420.

CAO, Y.; ALAMRI, S.; RAJHI, A. A.; ANQI, A. E.; DERAKHSHANDEH, M. The capability of boron carbide nanotube as a nanocarrier for fluorouracil anticancer drug delivery; DFT study. **Materials Chemistry and Physics**, v. 275, p. 125260, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2021.125260.

CHAKRAVARTY, P.; MARCHES, R.; ZIMMERMAN, N. S.; VITETTA, E. S. Thermal ablation of tumor cells with antibody-functionalized single-walled carbon nanotubes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 25, p. 8697-8702, 2008. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0803557105.

CHEN, Y.; ASLANOGLOU, S.; MURAYAMA, T.; GERVINSKAS, G.; FITZGERALD, L. I.; SRIRAM, S.; TIAN, J.; JOHNSTON, A. P. R.; MORIKAWA, Y.; SUU, K.; ELNATHAN, R.; VOELCKER, N. H. Silicon-Nanotube-Mediated Intracellular Delivery Enables Ex Vivo Gene Editing. **Advanced Materials**, v. 32, n. 24, p. 2000036, 2020. DOI: https://doi.org/10.1002/adma.202000036.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001. DOI: https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1.

COSTA, P. M.; BOURGOGNON, M.; WANG, J. T-W.; AL-JAMAL, K. T. Functionalised carbon nanotubes: From intracellular uptake and cell-related toxicity to systemic brain delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 241, p. 200-219, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.033.

DAHIYA, S.; DAHIYA, R.; HERNÁNDEZ, E. Nanocarriers for anticancer drug targeting: recent trends and challenges. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 38, n. 6, 2021. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2021035650.

DE VIVO, M.; MASETTI, M.; BOTTEGONI, G.; CAVALLI, A. Role of molecular dynamics and related methods in drug discovery. **Journal of medicinal chemistry**, v. 59, n. 9, p. 4035-4061, 2016. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01684.

DILL, K.; BROMBERG, S. **Molecular driving forces: statistical thermodynamics in biology, chemistry, physics, and nanoscience**. Garland Science, 2010.

DRESSELHAUS, M. S.; AVOURIS, P. Introduction to carbon materials research. In: **Carbon nanotubes: synthesis, structure, properties, and applications**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2001. p. 1-9. DOI: https://doi.org/10.1007/3-540-39947-X_1.

DRESSELHAUS, M. S.; LIN, Y. M.; RABIN, O.; JORIO, A.; SOUZA FILHO, A. G.; PIMENTA, M. A.; SAITO, R.; SAMSONIDZE, G.; DRESSELHAUS, G. Nanowires and nanotubes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 23, n. 1-2, p. 129-140, 2003. DOI: https://doi.org/10.1016/S0928-4931(02)00240-0.

ESSMANN, U.; PERERA, L.; BERKOWITZ, M. L.; DARDEN, T.; LEE, H.; PEDERSEN, L. G. A smooth particle mesh Ewald method. **The Journal of chemical physics**, v. 103, n. 19, p. 8577-8593, 1995. DOI: https://doi.org/10.1063/1.470117.

FAN, D.; CAO, Y.; CAO, M.; WANG, Y.; CAO, Y.; GONG, T. Nanomedicine in cancer therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 293, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01536-y.

FAROKHZAD, O. C.; LANGER, R. Impact of nanotechnology on drug delivery. **ACS nano**, v. 3, n. 1, p. 16-20, 2009. DOI: https://doi.org/10.1021/nn900002m.

FRENKEL, D.; SMIT, B. **Understanding molecular simulation: from algorithms to applications**. Elsevier, 2023.

FRISCH, A. **Gaussian 09W Reference**. Wallingford: Gaussian, Inc., Usa, p. 25, v. 470, 2009.

GONG, P.; DU, J.; WANG, D.; CAO, B.; TIAN, M.; WANG, Y.; SUN, L.; JI, S.; LIU, Z. Fluorinated graphene as an anticancer nanocarrier: an experimental and DFT study. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 6, n. 18, p. 2769-2777, 2018. DOI: https://doi.org/10.1039/C8TB00102B.

HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J. A. Self—consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian—type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257-2261, 1972. DOI: https://doi.org/10.1063/1.1677527.

HEISTER, E.; NEVES, V.; TILMACIU, C.; LIPERT, K.; BELTRÁN, V. S.; COLEY, H. M.; SILVA, S. T. P.; MCFADDEN, J. Triple functionalisation of single-walled carbon nanotubes with doxorubicin, a monoclonal antibody, and a fluorescent marker for targeted cancer therapy. **Carbon**, v. 47, n. 9, p. 2152-2160, 2009. DOI: https://doi.org/10.1016/j.carbon.2009.03.057.

HILDER, T. A.; HILL, J. M. Carbon nanotubes as drug delivery nanocapsules. **Current Applied Physics**, v. 8, n. 3-4, p. 258-261, 2008. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cap.2007.10.011.

HILDER, T. A.; HILL, J. M. Modeling the loading and unloading of drugs into nanotubes. **Small**, v. 5, n. 3, p. 300-308, 2009. DOI: https://doi.org/10.1002/smll.200800321.

HUO, M.; YUAN, J.; TAO, L.; WEI, Y. Redox-responsive polymers for drug delivery: from molecular design to applications. **Polymer Chemistry**, v. 5, n. 5, p. 1519-1528, 2014. DOI: https://doi.org/10.1039/C3PY01192E.

IIJIMA, S. Helical microtubules of graphitic carbon. **nature**, v. 354, n. 6348, p. 56-58, 1991. DOI: https://doi.org/10.1038/354056a0.

JORGENSEN, W. L.; CHANDRASEKHAR, J.; MADURA, J. D.; IMPEY, R. W.; KLEIN, M. L. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. **The Journal of chemical physics**, v. 79, n. 2, p. 926-935, 1983. DOI: https://doi.org/10.1063/1.445869.

JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D. S.; TIRADO-RIVES, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. **Journal of the american chemical society**, v. 118, n. 45, p. 11225-11236, 1996. DOI: https://doi.org/10.1021/ja9621760.

JOURNET, C.; MASER, W. K.; BERNIER, P.; LOISEAU, A.; CHAPELLE, M. L.; LEFRANT, S.; DENIARD, P.; LEE, R.; FISCHER, J. E. Large-scale production of single-walled carbon nanotubes by the electric-arc technique. **nature**, v. 388, n. 6644, p. 756-758, 1997. DOI: https://doi.org/10.1038/41972.

KARPLUS, M,; MCCAMMON, J. A. Molecular dynamics simulations of biomolecules. **Nature structural biology**, v. 9, n. 9, p. 646-652, 2002. DOI: https://doi.org/10.1038/nsb0902-646.

KIM, H. Y.; UPADHYAY, P. J.; FARMY, A.; LIU, X.; DUONG, J. K.; BODDY, A. V. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the (modern) treatment of melanoma. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, n. 8, p. 1029-1043, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/s40262-019-00753-5.

KLUMPP, C.; KOSTARELOS, K.; PRATO, M.; BIANCO, A. Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1758, n. 3, p. 404-412, 2006. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2005.10.008.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical review**, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965. DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133.

KOSTARELOS, K.; LACERDA, L.; PASTORIN, G.; WU, W.; WIECKOWSKI, S.; LUANGSIVILAY, J.; GODEFROY, S.; PANTAROTTO, D.; BRIAND, J. P.; MULLER, S.; PRATO, M.; BIANCO, A. Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of functional group and cell type. **Nature nanotechnology**, v. 2, n. 2, p. 108-113, 2007. DOI: https://doi.org/10.1038/nnano.2006.209.

KOSTARELOS, K. The long and short of carbon nanotube toxicity. **Nature biotechnology**, v. 26, n. 7, p. 774-776, 2008. DOI: https://doi.org/10.1038/nbt0708-774.

KUMAR, D. S.; BANJI, D.; MADHAVI, B.; BODANAPU, V.; DONDA. Nanostructured porous silicon—a novel biomaterial for drug delivery. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 8-16, 2009.

KUMAR, M.; ANDO, Y. Chemical vapor deposition of carbon nanotubes: a review on growth mechanism and mass production. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 10, n. 6, p. 3739-3758, 2010. DOI: https://doi.org/10.1166/jnn.2010.2939.

LEACH, A. R. **Molecular modelling: principles and applications**. Pearson education, 2001.

LEE, B.; RICHARDS, F. M. The interpretation of protein structures: estimation of static accessibility. **Journal of molecular biology**, v. 55, n. 3, p. 379-IN4, 1971. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-2836(71)90324-X.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical review B**, v. 37, n. 2, p. 785, 1988. DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785.

LIU, Z.; DAVIS, C.; CAI, W; DAI, H. Circulation and long-term fate of functionalized, biocompatible single-walled carbon nanotubes in mice probed by Raman spectroscopy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 5, p. 1410-1415, 2008a. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0707654105.

LIU, Z. CHEN, K.; DAVIS, C.; SHERLOCK, S.; CAO, Q.; CHEN, X.; DAI, H. Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. **Cancer research**, v. 68, n. 16, p. 6652-6660, 2008b. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1468.

LIU, Z.; TABAKMAN, S.; WELSHER, K.; DAI, H. Carbon nanotubes in biology and medicine: in vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. **Nano research**, v. 2, n. 2, p. 85-120, 2009. DOI: https://doi.org/10.1007/s12274-009-9009-8.

MADANI, S. Y.; NADERI, N.; DISSANAYAKE, O.; TAN, A.; SEIFALIAN, A. M. A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. **International journal of nanomedicine**, p. 2963-2979, 2011. DOI: https://doi.org/10.2147/IJN.S16923.

MENDONÇA, P. S. S.; SANTOS, J. R.; OLIVEIRA, O. V.; SANTOS, J. D.; LONGO, E. Single-walled silicon nanotube as an exceptional candidate to eliminate SARS-CoV-2: a theoretical study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 41, n. 7, p. 3042-3051, 2023. DOI: https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2045220.

MITCHELL, M. J.; BILLINGSLEY, M. M.; HALEY, R. M.; WECHSLER, M. E.; PEPPAS, N. A.; LANGER, R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature reviews drug discovery**, v. 20, n. 2, p. 101-124, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8.

MURA, S.; COUVREUR, P. Nanotheranostics for personalized medicine. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, n. 13, p. 1394-1416, 2012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.006.

MURA, S.; NICOLAS, J.; COUVREUR, P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. **Nature materials**, v. 12, n. 11, p. 991-1003, 2013. DOI: https://doi.org/10.1038/nmat3776.

PANTAROTTO, D.; SINGH, R.; MCCARTHY, D.; ERHARDT, M.; BRIAND, J. P.; PRATO, M.; KOSTARELOS, K.; BIANCO, A. Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 39, p. 5242-5246, 2004. DOI: https://doi.org/10.1002/anie.200460437.

PARHI, R.; KAISHAP, P. P.; JENA, G. K. Recent advances in nanomaterial-based drug delivery systems for melanoma therapy. **ADMET and DMPK**, v. 12, n. 1, p. 107-150, 2024. DOI: https://doi.org/10.5599/admet.2088.

PARRINELLO, M.; RAHMAN, A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. **Journal of Applied physics**, v. 52, n. 12, p. 7182-7190, 1981. DOI: https://doi.org/10.1063/1.328693.

PATRA, J. K.; DAS, G.; FRACETO, L. F.; CAMPOS, E. V. R.; RODRIGUEZ-TORRES, M. P.; ACOSTA-TORRES, L. S.; DIAZ-TORRES, L. A.; GRILLO, R.; SWAMY, M. K.; SHARMA, S.; HABTEMARIAM, S.; SHIN, H. S. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 71, 2018. DOI: https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8.

PEER, D.; KARP, J. M.; HONG, S.; FAROKHZAD, O. C.; MARGALIT, R.; LANGER, R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. **Nano-enabled medical applications**, p. 61-91, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387.

PRATO, M.; KOSTARELOS, K.; BIANCO, A. Functionalized carbon nanotubes in drug design and discovery. **Accounts of chemical research**, v. 41, n. 1, p. 60-68, 2008. DOI: https://doi.org/10.1021/ar700089b.

REDDY, K. S. C.; BHIKSHAPATHI, D.; KUMAR, J. P. Unlocking dabrafenib's potential: A quality by design (QbD) journey to enhance permeation and oral bioavailability through nanosponge formulation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, p. e24209, 2025. DOI: https://doi.org/10.1590/s2175-97902025e24209.

REZAZADE, M.; KETABI, S.; QOMI, M. Effect of functionalization on the adsorption performance of carbon nanotube as a drug delivery system for imatinib: molecular simulation study. **BMC chemistry**, v. 18, n. 1, p. 85, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s13065-024-01197-0.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of controlled release**, v. 5, n. 1, p. 37-42, 1987. DOI: https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6.

ROBINSON, J. T.; TABAKMAN, S. M.; LIANG, Y.; CASALONGUE, H. S.; VINH, D.; DAI, H. Ultrasmall reduced graphene oxide with high near-infrared absorbance for photothermal therapy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 17, p. 6825-6831, 2011. DOI: https://doi.org/10.1021/ja2010175.

RUTKOWSKI, P.; BLANK, C. Dabrafenib for the treatment of BRAF V600-positive melanoma: a safety evaluation. **Expert opinion on drug safety**, v. 13, n. 9, p. 1249-1258, 2014. DOI: https://doi.org/10.1517/14740338.2014.939954.

SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J. H. Molden: a pre-and post-processing program for molecular and electronic structures. **Journal of computer-aided molecular design**, v. 14, n. 2, p. 123-134, 2000. DOI: https://doi.org/10.1023/A:1008193805436.

SHAIBIE, N. A.; RAMLI, N. A.; FAIZAL, N. D. F. M.; SRICHANA, T.; AMIN, M. C. I. M. Poly (N-isopropylacrylamide)-based polymers: recent overview for the development of temperature-responsive drug delivery and biomedical applications. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 224, n. 20, p. 2300157, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/macp.202300157.

SHI, X.; TIAN, F. Multiscale modeling and simulation of nano-carriers delivery through biological barriers—a review. **Advanced Theory and Simulations**, v. 2, n. 1, p. 1800105, 2019. DOI: https://doi.org/10.1002/adts.201800105.

SHIRTS, M. R.; MOBLEY, D. L.; CHODERA, J. D.; PANDE, V. S. Accurate and efficient corrections for missing dispersion interactions in molecular simulations. **The journal of physical chemistry B**, v. 111, n. 45, p. 13052-13063, 2007. DOI: https://doi.org/10.1021/jp0735987.

SHITYAKOV, S.; FÖRSTER, C. In silico predictive model to determine vector-mediated transport properties for the blood–brain barrier choline transporter. **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, p. 23-36, 2014. DOI: https://doi.org/10.2147/AABC.S63749.

SOHAIL, M.; GUO, W.; LI, Z.; XU, H.; ZHAO, F.; CHEN, D.; FU, F. Nanocarrier-based drug delivery system for cancer therapeutics: a review of the last decade. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 19, p. 3753-3772, 2021. DOI: https://doi.org/10.2174/0929867327666201005111722.

SUN, L.; LIU, H.; YE, Y.; LEI, Y.; ISLAM, R.; TAN, S.; TONG, R.; MIAO, Y. B.; CAI, L. Smart nanoparticles for cancer therapy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 8, n. 1, p. 418, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01642-x.

TAN, J. M.; KARTHIVASHAN, G.; ARULSELVAN, P.; FAKURAZI, S.; HUSSEIN, M. Z. Characterization and In Vitro Sustained Release of Silibinin From pH Responsive Carbon

Nanotube-Based Drug Delivery System. **Journal of Nanomaterials**, v. 2014, n. 1, p. 439873, 2014. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/439873.

THESS, A.; LEE, R.; NIKOLAEV, P.; DAI, H.; PETIT, P.; ROBERT, J.; XU, C.; LEE, Y. H.; KIM, S. G.; RINZLER, A. G.; COLBERT, D. T.; SCUSERIA, G. E.; TOMÁNEK, D.; FISCHER, J. E.; SMALLEY, R. E. Crystalline ropes of metallic carbon nanotubes. **science**, v. 273, n. 5274, p. 483-487, 1996. DOI: https://doi.org/10.1126/science.273.5274.483.

VENTURINI, J.; CHAKRABORTY, A.; BAYSAL, M. A.; TSIMBERIDOU, A. M. Developments in nanotechnology approaches for the treatment of solid tumors. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 14, n. 1, p. 76, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s40164-025-00656-1.

WONG, B. S.; YOONG, S. L.; JAGUSIAK, A.; PANCZYK, T.; HO, H. K.; ANG, W. H.; PASTORIN, G. Carbon nanotubes for delivery of small molecule drugs. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 15, p. 1964-2015, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.08.005.

YANG, W.; THORDARSON, P.; GOODING, J. J.; RINGER, S. P.; BRAET, F. Carbon nanotubes for biological and biomedical applications. **Nanotechnology**, v. 18, n. 41, p. 412001, 2007. DOI: 10.1088/0957-4484/18/41/412001.

YANG, Y.; LIN, M.; SUN, M.; ZHANG, G. Q.; GUO, J.; LI, J. Nanotechnology boosts the efficiency of tumor diagnosis and therapy. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, p. 1249875, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1249875.

ZHANG, L.; PENG, G.; LI, J.; LIANG, L.; KONG, Z.; WANG, H.; JIA, L.; WANG, X.; ZHANG, W.; SHEN, J. W. Molecular dynamics study on the configuration and arrangement of doxorubicin in carbon nanotubes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 262, p. 295-301, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.04.097.

ZHOU, F.; DA, X.; OU, Z.; WU, B.; RESASCO, D. E.; CHEN, W. R. Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes. **Journal of biomedical optics**, v. 14, n. 2, p. 021009-021009-7, 2009. DOI: https://doi.org/10.1117/1.3078803.

APÊNDICE I

```
#!/bin/bash

#centro geometrico

#José Divino dos Santos


nome=$1     #nome do arquivo.mol sem .mol


nl=` wc -l ${nome}.mol|awk '{print $1}' `;nat=` expr ${nl} - 2 `


cx=` tail -${nat} ${nome}.mol|awk '{at[NR]=$1; x[NR]=$2; y[NR]=$3;
z[NR]=$4}END{sx=0.000000; sy=0.000000; sz=0.000000; na=NR; i=1; while(i<=NR){sx=sx +
x[i]; sy=sy + y[i]; sz=sz + z[i]; i++}; cx=sx/na; cy=sy/na; cz=sz/na; printf("%4.6f   %4.6f   %4.6f
\n", -cx, -cy, -cz)}'|awk '{print $1}' `

cy=` tail -${nat} ${nome}.mol|awk '{at[NR]=$1; x[NR]=$2; y[NR]=$3;
z[NR]=$4}END{sx=0.000000; sy=0.000000; sz=0.000000; na=NR; i=1; while(i<=NR){sx=sx +
x[i]; sy=sy + y[i]; sz=sz + z[i]; i++}; cx=sx/na; cy=sy/na; cz=sz/na; printf("%4.6f   %4.6f   %4.6f
\n", -cx, -cy, -cz)}'|awk '{print $2}' `

cz=` tail -${nat} ${nome}.mol|awk '{at[NR]=$1; x[NR]=$2; y[NR]=$3;
z[NR]=$4}END{sx=0.000000; sy=0.000000; sz=0.000000; na=NR; i=1; while(i<=NR){sx=sx +
x[i]; sy=sy + y[i]; sz=sz + z[i]; i++}; cx=sx/na; cy=sy/na; cz=sz/na; printf("%4.6f   %4.6f   %4.6f
\n", -cx, -cy, -cz)}'|awk '{print $3}' `


rotz.sh ${nome} ${nome}-cg ${cx} ${cy} ${cz} 0 1


tail -${nat} ${nome}-cg.mol > temp
```

```
echo " ${nat} " > ${nome}-cg.mol

echo "    " >> ${nome}-cg.mol


cat temp >> ${nome}-cg.mol


molden ${nome}-cg.mol
```