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

MÁRIO ALVES DA COSTA

# ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DA APIGENINA COM NANOTUBO DE NITRETO DE BORO COMO MATERIAL PROMISSOR COMO NANOCARREADOR

Anápolis - GO
2026

MÁRIO ALVES DA COSTA

# ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DA APIGENINA COM NANOTUBO DE NITRETO DE BORO COMO MATERIAL PROMISSOR COMO NANOCARREADOR

Dissertação de Mestrado desenvolvida para o Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estatual de Goiás.
Área de concentração: Química Teórica
Orientador: Prof. Dr. José Divino dos Santos

Anápolis - GO
2026

Dedico este trabalho à minha querida esposa Izabela A. S. A da Costa, a meu pai Abílio Alves Filho (*in memorian*) e minha mãe Darzila J. A. da Costa por me apoiarem em cada momento dessa jornada. A Eles meu eterno Amor.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade da realização deste trabalho e a todos os amigos pelos esforços intelectuais, apoio e incentivo recebidos ao longo dos anos de estudo.

À Universidade Estadual de Goiás (UEG), por me proporcionar a oportunidade de retomar os estudos, oferecendo um ensino de qualidade e um corpo docente de excelência. À Coordenação do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares, pelo excelente programa que enriquece a UEG.

Aos meus pais, Abílio Alves da Costa (*in memoriam*) e Darzila Josefa Alves da Costa, fontes de inspiração, pela paciência, pelo apoio constante e pelo desejo permanente de meu sucesso.

À minha amada esposa, Izabela Aguiar da S. A. da Costa, por estar ao meu lado em todos os instantes, oferecendo amor, paciência, cuidado e todo o apoio possível.

Ao Prof. Dr. José Divino dos Santos, pela valiosa orientação, pelo ensino de excelência, pela paciência e pelo incentivo constantes, que proporcionaram as melhores condições para a execução deste trabalho. Sua dedicação como professor e orientador, somada à amizade demonstrada em diversos momentos, foram fundamentais para a concretização desta pesquisa.

À banca examinadora, composta pelos professores Dr. Olacir Alves de Araújo, também presente em minha formação acadêmica por meio de suas excelentes aulas, e Dr. Jeziel Rodrigues dos Santos, pela gentileza em aceitar o convite e contribuir de forma significativa para a avaliação deste trabalho.

Aos professores Dr. Luciano Ribeiro, Dra. Roberta Signini e Dr. Solemar Silva Oliveira, pelas ótimas aulas ministradas, pelo apoio e pelas contribuições oferecidas.

Aos meus colegas de trabalho - professores, coordenadores e militares do Colégio Estadual da Polícia Militar Mansões Paraíso - pelo constante incentivo, paciência e apoio durante todo o processo. Meus eternos agradecimentos.

Aos meus alunos do Colégio Estadual da Polícia Militar Mansões Paraíso, pelo incentivo em sempre buscar a melhoria contínua. Desejo a todos(as) muito sucesso.

Aos meus colegas de mestrado, pelas experiências compartilhadas e por todo apoio, em especial ao Me. Diego Domingos, Me. Ana Claudia Nogueira Soares e ao Carlos Reis. Meus sinceros agradecimentos, desejando-lhes, igualmente, êxito em suas jornadas.

A vocês, minha sincera gratidão!

# RESUMO

Foram utilizados métodos de química computacional para avaliar a interação da apigenina (APG), flavonoide de propriedades terapêuticas, com o nanotubo de nitreto de boro (BNNT) e analisando seu potencial como nanocarreador. Os modelos do BNNT foram obtidos pelo enrolamento de um plano hexagonal de h-BN gerado por algoritmos em *shell bash*. As geometrias foram otimizadas pelo método PM7, com extremidades hidrogenadas para reduzir efeitos de borda, e posteriormente submetidas a cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT), empregando o funcional B3LYP e o conjunto de bases 6-31G(d) com correção de dispersão GD3. As simulações foram realizadas no vácuo e em meio aquoso, utilizando o modelo de polarização contínua (PCM) para considerar o efeito dielétrico da água. A encapsulação da APG no BNNT manteve a estabilidade do sistema em ambos os meios, com energias de ligação negativas indicando interações favoráveis. As entalpias de solvatação (–10,93 kcal/mol para APG, –27,45 kcal/mol para BNNT e –30,65 kcal/mol para o complexo) mostram aumento da solubilidade da APG em cerca de três vezes. O *band gap* foi usado para avaliar a reatividade e estabilidade: BNNT = 6,11 eV, APG = 4,18 eV, e complexo = 4,09 eV com preservação das propriedades eletrônicas do fármaco. Os descritores moleculares revelam aumento do caráter eletrofílico, sugerindo maior afinidade por sítios nucleofílicos de biomoléculas como em células tumorais, que exibem maior densidade eletrônica superficial. As simulações de dinâmica molecular indicaram a estabilidade do fármaco encapsulado ao longo de 50 ns, sendo essa condição sustentada por análises da distância entre centros de massa, RMSF e raio de giração que confirmaram a preservação estrutural do sistema. A avaliação da energia livre de ligação pelo método MM/PBSA revelou que interações de van der Waals desempenham papel central na estabilização do complexo APG-BNNT. Esses resultados indicam que o BNNT é um nanocarreador promissor, capaz de melhorar a solubilidade e estabilidade da APG sem alterar sua estrutura eletrônica, reforçando o potencial do sistema APG–BNNT no desenvolvimento de nanofármacos e sistemas de liberação controlada.

**Palavras-chave:** Interação, Funcionalização, Nanocarreadores, Transporte de Fármacos.

# ABSTRACT

Computational chemistry methods were employed to evaluate the interaction between apigenin (APG), a flavonoid with known therapeutic properties, and boron nitride nanotubes (BNNTs), as well as to investigate the potential of BNNTs as nanocarriers. BNNT models were generated by rolling a hexagonal h-BN sheet using shell bash algorithms. The geometries were initially optimized using the PM7 method, with hydrogenated termini to minimize edge effects, and subsequently subjected to Density Functional Theory (DFT) calculations employing the B3LYP functional and the 6-31G(d) basis set with GD3 dispersion correction. Simulations were performed both in vacuum and in an aqueous environment, using the Polarizable Continuum Model (PCM) to account for the dielectric effect of water. The encapsulation of APG within the BNNT preserved the stability of the system in both media, with negative binding energies indicating favorable interactions. Solvation enthalpies (–10.93 kcal/mol for APG, –27.45 kcal/mol for BNNT, and –30.65 kcal/mol for the complex) indicate an approximately threefold increase in the solubility of APG. The band gap was used to assess reactivity and stability, yielding values of 6.11 eV for BNNT, 4.18 eV for APG, and 4.09 eV for the complex, indicating preservation of the electronic properties of the drug. Molecular descriptors revealed an increase in electrophilic character, suggesting enhanced affinity toward nucleophilic sites of biomolecules, such as those present on tumor cell surfaces, which typically exhibit higher superficial electron density. Molecular dynamics simulations demonstrated the stability of the encapsulated drug over 50 ns, supported by analyses of center-of-mass distance, root mean square fluctuation (RMSF), and radius of gyration, which confirmed the structural integrity of the system. Binding free energy calculations using the MM/PBSA method revealed that van der Waals interactions play a central role in stabilizing the APG–BNNT complex. Overall, these results indicate that BNNTs are promising nanocarriers capable of enhancing the solubility and stability of APG without altering its electronic structure, reinforcing the potential of the APG–BNNT system for the development of nanopharmaceuticals and controlled drug delivery systems.



**Keywords:** Interaction, Functionalization, Nanocarriers, Drug Delivery.

# LISTA DE FIGURAS

**Figura 2.1 -** Diagrama esquemático do vetor quiral e do ângulo quiral.....17

**Figura 2.2 -** Representação da estrutura cristalinas do BN: hexagonal (h-BN), wurtzita (w-BN), romboédrico (r-BN): cúbica (c-BN).....19

**Figura 2.3 -** Representação da estrutura química básica dos flavonoides.....22

**Figura 2.4 -** Representação da estrutura apigenina. Flavona com distribuição de hidroxilas no carbono 5 e 7 do anel A e no carbono 4 do anel B.....24

**Figura 6.1 -** Representação das estruturas otimizadas no nível DFT-GD3//B3LYP/6-31G(d) de APG (A), APG-BNNT (B), APG-BNNT (C) em meio aquoso.....47

**Figura 6.2 -** Diagrama dos orbitais de fronteira no vácuo em meio ao solvente. (A) APG, (B) BNNT e (C) APG-BNNT.....48

**Figura 6.3 -** Diagrama dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) do BNNT, da APG e do complexo APG-BNNT.....54

**Figura 6.4 -** Estrutura inicial (0 ns) e estrutura representativa obtida da trajetória de DM de 50 ns para o complexo APG-BNNT.....55

**Figura 6.5 -** (A) Distância entre os centros de massa (COM) do BNNT (14,0) e APG, (B) Raio de Giração (RG) da APG, (C) RMSF do BNNT (14,0) e APG, (D) SASA BNNT (14,0) e APG. As curvas são apresentadas em função do tempo de simulação.....56

**Figura 6.6 -** (A) Número de ligações de hidrogênio entre o BNNT (14,0) e APG, (B) Número de ligações de hidrogênio entre o BNNT-$H_2O$ e APG-$H_2O$.....60

# LISTA DE TABELA

**Tabela 2.1 -** Tipos de transportadores com seus respectivos fármacos e suas aplicações terapêuticas e principais vantagens.....14

**Tabela 6.1 -** Propriedades eletrônicas e descritores moleculares quânticos obtidos nos cálculos DFT-GD3//B3LYP/6-31G(d).....45

**Tabela 6.2 -** Decomposição da energia livre de ligação do complexo BNNT-APG obtida por MM/PBSA (em kcal/mol).....62

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-31G(d) - 6 funções gaussianas internas, 3 funções gaussianas externas e 1 função gaussiana externa com adição de polarização.

ACPYPE - *Antechamber Python Parser Interface*.

APG - Apigenina.

APG-BNNT - Complexo formado pela apigenina (APG) encapsulada no BNNT.

B3LYP - *Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr*.

BNNTs - Nanotubos de Nitreto de Boro.

CNTs - Nanotubos de Carbono.

COM - *Center of Mass* (Centro de Massa).

DFT - *Density Functional Theory* (Teoria do Funcional da Densidade).

EA - Energia de Afinidade Eletrônica.

Eg - Energia de *band gap*.

GD3 - *Grimme's D3 dispersion correction*.

GROMACS - *GROningen MAchine for Chemical Simulations*.

HF - Hartree-Fock.

HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*.

IE - Energia de Ionização.

LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*.

MD - *Molecular Dynamics* (Dinâmica Molecular).

MKTOP - *Make Topology*.

MM/PBSA - *Molecular Mechanics / Poisson-Boltzmann Surface Area*.

MOPAC - *Molecular PACkage* (pacote computacional semiempírico para cálculos de química quântica).

NPT - Número de partículas (N), pressão (P) e temperatura (T).

OBGMX - *Open Babel-GROMACS interface*.

OMS - Organização Mundial da Saúde.

OPLS-AA - *Optimized Potentials for Liquid Simulations - All Atom*.

PCM - *Polarizable Continuum Model*.

P-LINCS - *Parallel Linear Constraint Solver*.

PM7 - *Parametric Method 7*.

PME - *Particle Mesh Ewald*.

RDF - *Radial Distribution Function* (Função de Distribuição Radial).

RESP - *Restrained Electrostatic Potential*.

RMSD - *Root Mean Square Deviation*.

RMSF - *Root Mean Square Fluctuation*.

SASA - *Solvent Accessible Surface Area*.

TIP4P - *Transferable Intermolecular Potential with Four Points*.

# LISTA DE SÍMBOLOS

Å - Ångström.

d - Diâmetro.

eV - *Electron-volt*.

fs - Femtosegundos.

kJ - Quilojoule.

L - Comprimento do nanotubo.

mol - Mol.

nm - Nanômetros.

ns - Nanosegundos.

ps - Picossegundos.

S - Suavidade química.

ε - Constante dielétrica.

η - Dureza global.

μ - Potencial químico.

χ - Eletronegatividade.

ω - Índice de eletrofilicidade.

# SUMÁRIO

**1 INTRODUÇÃO ..... 12**

**2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ..... 13**

**2.1 Nanocarreadores de fármacos. ..... 13**

**2.2 Nanotubos ..... 16**

**2.3 Nanotubos de nitreto de boro ..... 18**

**2.4 Flavonoides e a Apigenina ..... 21**

**2.5 Emprego de Nanotubos com Transporte de Fármacos ..... 24**

**2.6 Liberação de fármacos em sistemas em nanocarreadores ..... 26**

2.6.1 Liberação passiva ou por difusão ..... 27

2.6.2 Liberação controlada por solvatação, osmose e inchaço ..... 27

2.6.3 Degradação da matriz ..... 27

2.6.4 Estímulos ambientais e liberação responsiva ..... 28

2.6.5 Competição com biomoléculas e fatores fisiológicos ..... 28

**3 OBJETIVOS ..... 28**

**3.1 Objetivo geral ..... 28**

**3.2 Objetivos específicos ..... 29**

**4 MATERIAIS E MÉTODOS ..... 30**

**4.1 Material ..... 30**

**4.2 Métodos: Mecânica Quântica ..... 30**

**4.3 Etapas do Trabalho ..... 30**

**5 CONSTRUÇÃO DO BNNT (14,0) ..... 31**

**5.1 Cálculos Teóricos e otimização da estrutura ..... 33**

**5.2 A escolha da base ..... 34**

**5.3 Diâmetro e comprimento do BNNT ..... 34**

**5.4 Formação do complexo APG-BNNT ..... 35**

**5.5 Homo, Lumo e Gap..... 37**

**5.6 Descritores Moleculares..... 38**

**5.7 Dinâmica Molecular do Sistema APG–BNNT..... 41**

**5.8 Cálculo da energia livre de adsorção pelo método MM/PBSA..... 42**

**6 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 44**

**6.1 Resultados do DFT para da interação da APG ao BNNT..... 44**

**6.2 Análise dos resultados da dinâmica molecular..... 55**

**6.3 Análise da energia livre de adsorção de cavidade da APG ao BNNT.. 61**

**7 CONCLUSÃO..... 63**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 65**

**ANEXO I: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... 78**

**APÊNDICE 1..... 83**

## 1 INTRODUÇÃO

Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou a ocorrência de aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo, resultando em cerca de 9,7 milhões de óbitos. O número de pessoas que sobreviveram até cinco anos após o diagnóstico foi estimado em 53,5 milhões, que representa aproximadamente 55% dos pacientes diagnosticados. Além disso, projeta-se que uma em cada cinco pessoas desenvolverá algum tipo de câncer ao longo da vida, sendo que um em cada nove homens e uma em cada doze mulheres morrerão em decorrência do câncer. As previsões futuras são ainda mais alarmantes. Para 2050, as projeções indicam um aumento global, com mais de 35 milhões de novos casos, o que representa um crescimento de 77% em relação às estimativas de 2022. Esse avanço está relacionado não apenas ao envelhecimento e crescimento populacional, mas também à maior exposição a fatores de risco, como tabagismo, consumo excessivo de álcool, obesidade e, em menor escala, a poluição atmosférica, que tem ganhado destaque como fator ambiental relevante (Erratum, 2024).

O câncer é, portanto, uma doença de grande preocupação, cuja identificação e tratamento devem ocorrer de forma rápida e eficaz, de modo a aumentar as chances de sucesso terapêutico. Entretanto, um dos maiores desafios enfrentados é a ocorrência de efeitos adversos dos quimioterápicos, os quais representam uma limitação importante no tratamento. Isso ocorre porque esses medicamentos atuam não apenas sobre as células tumorais, mas também sobre células normais com alta taxa de proliferação, como as da medula óssea, do trato gastrointestinal e dos folículos pilosos (Nurgali; Jagoe; Abalo, 2018).

Nesse contexto, a nanotecnologia surge como uma estratégia promissora, possibilitando o desenvolvimento de fármacos com aplicação mais precisa nos tumores. Essa abordagem fornece diferentes tipos de nanocarreadores, como dendrímeros, micelas, lipossomas, nanopartículas metálicas, polímeros biodegradáveis e nanotubos de carbono (Al-Thani *et al.*, 2024).

Os sistemas de transporte de fármacos têm como objetivo fornecer terapias mais precisas e direcionadas, minimizando os efeitos colaterais e aumentando a eficácia por meio da liberação controlada. As nanopartículas, em especial, permitem

o controle da cinética de liberação, aumentando a eficiência do medicamento e reduzindo a frequência de administração. Isso representa uma vantagem em relação ao método tradicional de dosagem, no qual os fármacos apresentam rápida eliminação e concentrações irregulares no local de tratamento. A manutenção de concentrações estáveis é fundamental para um tratamento mais efetivo (Al-Thani *et al.*, 2024).

Os métodos computacionais têm se mostrado ferramentas fundamentais pois permitem prever propriedades estruturais, eletrônicas e energéticas de forma rápida e com menor custo que experimentos tradicionais. Por meio de técnicas como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), a Dinâmica Molecular (MD), é possível investigar propriedades estruturais, eletrônicas e energéticas dos nanocarreadores, prevendo a estabilidade dos complexos, a afinidade de encapsulação e os mecanismos de liberação. Nesse sentido, estudos recentes têm demonstrado como nanotubos e outros nanomateriais podem ser otimizados computacionalmente para melhorar a eficiência na entrega de fármacos anticâncer (Shukla *et al.*, 2023).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo, apresenta-se o estado da arte referente aos nanocarreadores, aos nanotubos e, em especial, ao nanotubo de nitreto de boro, bem como à molécula de apigenina (APG). Em seguida, discute-se o potencial do nanotubo de nitreto de boro (BNNT) como nanocarreador para a liberação controlada de fármacos. Assim, esta seção do trabalho tem como objetivo oferecer uma fundamentação teórica, de modo a contextualizar o leitor quanto aos princípios científicos que sustentam os estudos desenvolvidos ao longo desta pesquisa.

### 2.1 Nanocarreadores de fármacos.

Os nanocarreadores de fármacos são estruturas desenvolvidas para carrear, proteger e liberar substâncias terapêuticas de forma controlada. Essa tecnologia permite administrar a taxa e o local de liberação de medicamentos no organismo, com o objetivo de melhorar sua eficácia, estabilidade e biodisponibilidade, além de minimizar os efeitos colaterais em pacientes submetidos a tratamentos com determinados fármacos (Allen; Cullis, 2004a; Peer *et al.*, 2007).

A Tabela 2.1 descreve os principais tipos de nanocarreador, os fármacos/princípios ativos associados, aplicações terapêuticas e as vantagens relacionadas ao seu uso.

**Tabela 2.1 -** Tipos de nanocarreador com seus respectivos fármacos/princípios ativos e suas aplicações terapêuticas e principais vantagens.

| Tipo de nanocarreador | Fármaco/ Princípio ativo | Aplicação terapêutica | Vantagens principais |
|---|---|---|---|
| Lipossomos | Doxorrubicina (Doxil®) | Câncer de mama, ovário (experimental) | Biocompatível, reduz toxicidade cardíaca, liberação lenta (Barenholz, 2012). |
| Micelas poliméricas | Paclitaxel (Genexol-PM®) | Câncer de mama e pulmão (experimental) | Solubiliza compostos hidrofóbicos, reduz solventes tóxicos (Kim *et al.*, 2004). |
| Nanopartículas poliméricas | Curcumina | Câncer colorretal, inflamação (experimental) | Estabilidade, liberação controlada, proteção contra degradação (Mayol *et al.*, 2015). |
| Dendrímeros | Metotrexato, cisplatina | Anticâncer, artrite reumatoide (experimental) | Alta capacidade de carga, funcionalização da superfície (Wang *et al.*, 2022). |
| Nanotubos de carbono (CNTs) | Doxorrubicina, paclitaxel | Tumores sólidos, glioblastoma (experimental) | Alta capacidade de carga, penetração celular, liberação pH-dependente (Zare *et al.*, 2021). |
| Nanotubos de nitreto de boro (BNNTs) | Curcumina (simulação DFT) | Terapia anticâncer (teórica) | Alta biocompatibilidade, estabilidade térmica, boa adsorção interna (Nafiu *et al.*, 2022a). |

Os nanocarreadores desempenham um papel essencial no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, permitindo otimizar a eficácia terapêutica e

reduzir os efeitos colaterais. Para que sejam eficientes, esses sistemas devem apresentar propriedades fundamentais, ou seja, características físico-químicas e biológicas essenciais que garantem estabilidade, segurança e desempenho terapêutico. Entre essas propriedades destacam-se a biocompatibilidade, que assegura que o material seja seguro ao organismo, sem provocar reações tóxicas ou respostas imunológicas adversas, a estabilidade físico-química, que mantém a integridade do sistema durante o transporte e armazenamento, a capacidade de carga e liberação controlada do fármaco, permitindo que o princípio ativo seja liberado de forma gradual e previsível. Outras propriedades igualmente importantes incluem tamanho e morfologia adequados para a penetração celular, boa dispersão em meio aquoso e facilidade de funcionalização que possibilita o acoplamento de ligantes ou biomoléculas direcionadoras. Essas características, em conjunto, determinam a eficiência terapêutica e a segurança do sistema de liberação (Joseph *et al.*, 2023). Além disso, é imprescindível que os nanocarreadores apresentem elevada capacidade de encapsulação, assegurando a proteção do fármaco durante o transporte até o local de ação. A encapsulação consiste no confinamento físico ou químico da molécula do fármaco no interior do nanocarreador, o que permite isolar o princípio ativo do meio externo e evitar sua degradação prematura por fatores como pH, oxidação ou enzimas. Esse processo pode ocorrer por interações não covalentes, como forças de van der Waals, ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas (Rehan *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante é a estabilidade físico-química do sistema, entendida como o conjunto de características intrínsecas, como tamanho, forma, carga superficial, solubilidade, potencial de agregação e integridade estrutural. Essas propriedades determinam como o carreador interage com o meio, assegurando a manutenção de sua funcionalidade tanto em ambientes biológicos quanto durante o armazenamento (Joseph *et al.*, 2023). A capacidade de promover uma liberação controlada e sustentada do fármaco também é altamente desejável, pois permite manter níveis terapêuticos adequados por períodos prolongados reduzindo a frequência de administração do medicamento (Allen; Cullis, 2004b).

Adicionalmente, os sistemas mais avançados buscam o direcionamento específico ao tecido ou célula-alvo, o que aumenta a seletividade e minimiza os danos a tecidos saudáveis (Zhang *et al.*, 2008). Por fim, a modificação da superfície dos

carreadores com ligantes específicos constitui uma estratégia promissora, capaz de ampliar a afinidade com o alvo desejado e, consequentemente, melhorar a eficácia terapêutica do sistema (Rehan *et al.*, 2024).

No contexto dos CNTs em estudos teóricos têm desempenhado papel essencial na compreensão dos mecanismos de adsorção, encapsulamento e liberação de moléculas. Abordagens baseadas em DFT e em simulações de dinâmica molecular (MD) permitem avaliar, em nível atômico, propriedades físico-químicas relevantes — como energia de adsorção, transferência eletrônica, afinidade eletrônica e estabilidade conformacional. Esses métodos mostram que a adsorção de fármacos em CNTs pode ser modulada pela funcionalização química, resultando em maior solubilidade e seletividade (Rezazade; Ketabi; Qomi, 2024).

De forma análoga, os BNNTs têm atraído crescente interesse devido à sua biocompatibilidade e estabilidade química superior em relação aos CNTs. Estudos de modelagem teórica e MD revelam que os BNNTs estabelecem interações não covalentes favoráveis com fármacos como a doxorrubicina, funcionando como reservatórios eficientes para liberação controlada (Marvi; Amjad-Iranagh; Halladj, 2021). Pesquisas recentes ainda indicam que a funcionalização de BNNTs pode otimizar o carregamento e a solubilidade de agentes terapêuticos, ampliando seu potencial como alternativa complementar aos CNTs. Tais resultados ressaltam a importância das investigações computacionais para guiar o design racional desses nanossistemas e antecipar seus comportamentos em meio biológico (Ghavi *et al.*, 2025).

## 2.2 Nanotubos

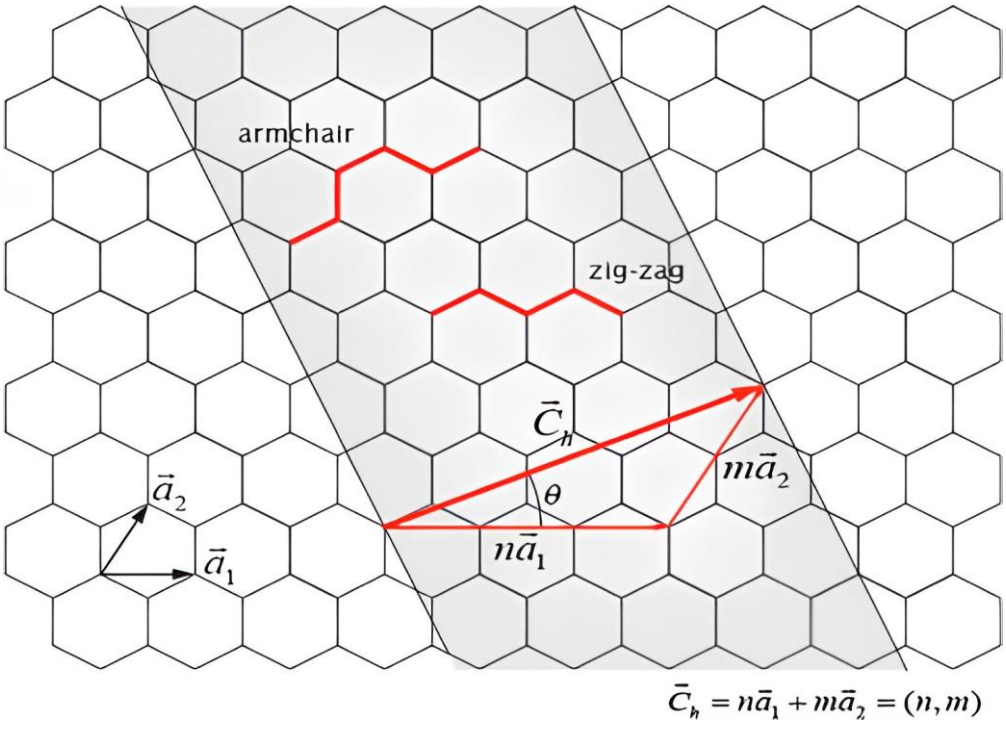
Desde que Kroto e colaboradores realizaram importantes avanços nas pesquisas com fulerenos $C_{60}$, em 1985 (Kroto *et al.*, 1985), diversos cientistas passaram a investigar estruturas de carbono fechadas. Em 1991, Sumio Iijima introduziu uma nova forma alotrópica de carbono, denominada nanotubo, em razão de sua morfologia cilíndrica e de suas dimensões em escala nanométrica (Iijima, 1991).

Os nanotubos de carbono (CNTs) podem ser compreendidos como estruturas cilíndricas formadas por folhas de grafeno enroladas, e suas propriedades físico-

químicas são influenciadas pelo diâmetro, comprimento, ângulo de enrolamento (quiralidade) e número de paredes. Nanotubos de parede única e de múltiplas paredes apresentam comportamentos distintas em termos de resistência mecânica, condutividade elétrica e térmica, evidenciando a importância da geometria e da estrutura na definição de seu desempenho (Thostenson *et al*., 2001).

A estrutura fundamental dos CNTs pode ser classificada em três categorias em relação ao ângulo de enrolamento — zigzag, armchair e quiral — em termos do vetor quiral (Ch) e do ângulo quiral (θ), conforme ilustrado na Figura 2.1 O par de inteiros (n, m) representa os índices de translação, responsáveis por indicar o enrolamento da estrutura em torno da circunferência do nanotubo. De acordo com diferentes ângulos quirais, os CNTs de parede simples podem ser classificados da seguinte forma: zigzag, quando θ = 0º; armchair, quando θ = 30º; e quiral, para valores intermediários (0º < θ < 30º) (Boumia *et al*., 2014).

**Figura 2.1 -** Representações do vetor quiral e do ângulo quiral.




Fonte: BOUMIA *et al*., 2014.

Os cálculos de modelagem molecular desempenham um papel crucial no avanço dos estudos dos CNTs, permitindo a compreensão detalhada de suas propriedades em nível atômico e molecular. Técnicas computacionais possibilitam simulações que avaliam a estabilidade estrutural, a energia de adsorção e as

características eletrônicas e térmicas dos nanotubos. Por exemplo, simulações de MD mostraram que a quiralidade dos CNTs influencia significativamente seu crescimento e a formação de defeitos com nanotubos quirais apresentando maior taxa de crescimento em comparação com os zig-zag ou armchair (Yamanaka *et al.*, 2024).

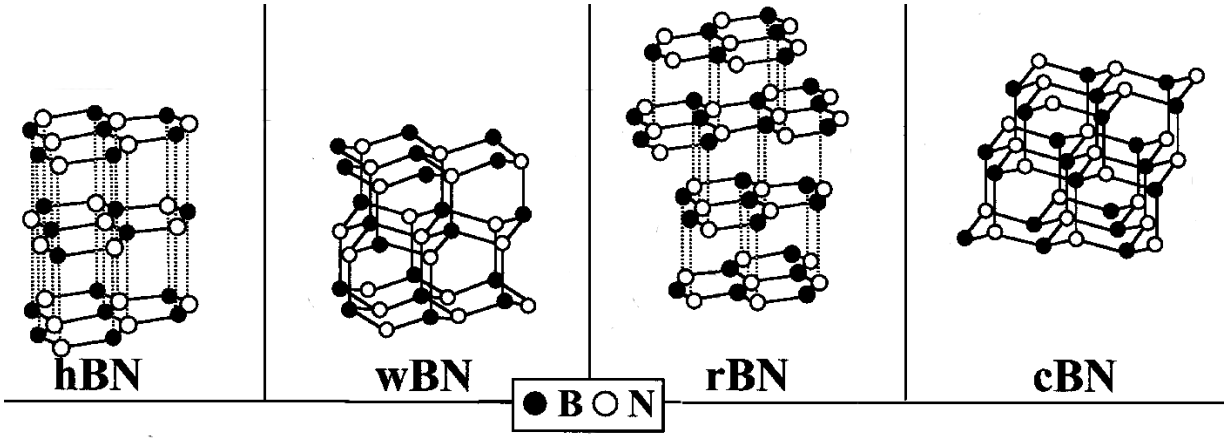
Além disso, a modelagem molecular permite estudar a interação dos CNTs com diferentes matrizes e moléculas, essencial para o desenvolvimento de nanocarreadores e compósitos. Estudos teóricos indicam que a funcionalização química dos nanotubos, como a introdução de grupos funcionais, pode melhorar a dispersão em matrizes poliméricas e metálicas, além de modificar as interações intermoleculares. Por exemplo, cálculos de DFT combinados com simulações de MD foram utilizados para estudar a adsorção de peptídeos em CNTs funcionalizados, revelando como diferentes modificações influenciam o comportamento de adsorção e a estabilidade do sistema (Wang *et al.*, 2025).

Essas abordagens teóricas não apenas explicam fenômenos observados experimentalmente, mas também orientam o design e a otimização de CNTs para aplicações específicas. A modelagem molecular permite prever propriedades antes da síntese experimental, reduzindo custos e tempo de desenvolvimento. Estudos recentes demonstraram, por exemplo, que simulações de MD podem prever a condutividade térmica de CNTs com alta precisão, alinhando-se com resultados experimentais e evidenciando a eficácia dessas ferramentas computacionais na pesquisa e desenvolvimento de nanotecnologia (Chen *et al.*, 2025).

## 2.3 Nanotubos de nitreto de boro

O nitreto de boro (BN) foi inicialmente identificado na forma hexagonal, semelhante ao grafite, constituído por folhas empilhadas de anéis de seis membros com átomos de boro e nitrogênio alternados (Wentorf, 1957). Esse composto inorgânico, de fórmula BN, apresenta diferentes estruturas cristalinas: hexagonal (h-BN), análoga ao grafite; cúbica (c-BN), equivalente estrutural do diamante; wurtzita (w-BN) e romboédrico (r-BN) (Zhou *et al.*, 2018). Na Figura 2.2 estão as representações das estruturas cristalinas do BN.

**Figura 2.2 -** Representações das estruturas cristalinas do BN: hexagonal (h-BN), wurtzita (w-BN), romboédrico (r-BN): cúbica (c-BN).




Fonte: (Koga *et al.*, 2001).

Os nanotubos de nitreto de boro (BNNTs) consistem em estruturas unidimensionais formadas pelo enrolamento de folhas de h-BN, com rede hexagonal semelhante à dos nanotubos de carbono (CNTs), mas com propriedades físico-químicas distintas. Diferentemente dos CNTs, os BNNTs são isolantes elétricos, possuindo um *band Gap* (~5,5–6 eV), e exibem maior estabilidade térmica, suportando temperaturas superiores a 900 °C sem decomposição significativa. Outra vantagem importante é a hidrofilicidade relativa, permitindo funcionalizações que favorecem interações com água e biomoléculas, ao contrário dos CNTs, que apresentam superfície naturalmente hidrofóbica. Essas características que favorecem sua aplicação em nanomedicina, sensores e sistemas de liberação controlada de fármacos (Chopra *et al.*, 1995; Terrones *et al.*, 2007).

Diversas rotas sintéticas têm sido propostas para a obtenção de BNNTs, incluindo sublimação térmica, ablação a laser, arco elétrico, deposição química em fase de vapor (CVD) e plasma térmico (Kim *et al.*, 2018; Terrones *et al.*, 2007) Entre esses métodos, o uso de plasma térmico destaca-se pela eficiência na produção em larga escala, pela alta cristalinidade dos nanotubos e pela possibilidade de síntese livre de catalisadores metálicos, reduzindo o risco de contaminação. Nesse processo, precursores contendo boro e nitrogênio, como $B_2O_3$ e amônia, são vaporizados em jato de plasma de alta temperatura, formando espécies reativas de BN que se auto-organizam em estruturas tubulares ao se depositarem em superfícies resfriadas (Terrones *et al.*, 2007).

A escolha da rota de síntese influencia diretamente o rendimento, o comprimento, o diâmetro e a pureza dos BNNTs. Por isso, o desenvolvimento de técnicas controladas e eficientes constitui etapa fundamental para viabilizar aplicações biomédicas e tecnológicas mais avançadas (Ahmad *et al.*, 2015; Chopra *et al.*, 1995).

Diversos estudos experimentais têm avaliado a toxicidade e a biocompatibilidade do BNNTs, buscando compreender seus efeitos em sistemas biológicos e validar sua aplicação na medicina. De modo geral, os resultados indicam que os BNNTs apresentam baixa toxicidade e boa compatibilidade celular, especialmente quando purificados e funcionalizados (Chen *et al.*, 2009). Foi observado que BNNTs não apresentaram citotoxicidade significativa em células HEK-293 (*Human Embryonic Kidney 293*), uma linhagem derivada de rim embrionário humano amplamente utilizada como modelo de biocompatibilidade. Da mesma forma, (Ciofani *et al.*, 2013) relataram que a administração intravenosa de BNNTs em coelhos (até 10 mg/kg) não causou alterações adversas em parâmetros hematológicos, hepáticos ou renais, indicando boa tolerância e segurança sistêmica, com tempo de meia-vida circulante de aproximadamente 90 minutos e eliminação parcial por vias hepática e renal.

Estudos indicam que a toxicidade dos BNNTs está fortemente relacionada ao grau de pureza e ao tipo de funcionalização do material. A revisão sistemática conduzida por Kakarla; Kong, (2022) reunindo dados in vitro e in vivo, demonstrou que nanotubos devidamente purificados e funcionalizados apresentam elevada citocompatibilidade em diversas linhagens celulares, incluindo HEK-293, HeLa, fibroblastos e HepG2 com viabilidade superior a 80% mesmo em concentrações de até 100 µg/mL. Em contraste, amostras não purificadas, contendo resíduos metálicos ou fragmentos de h-BN, exibiram maior potencial inflamatório e citotoxicidade. Esses achados sugerem que a toxicidade observada em determinados estudos decorre principalmente de impurezas e da ausência de funcionalização adequada, e não da estrutura intrínseca dos BNNTs. Assim, reforça-se o potencial desses nanotubos como materiais biocompatíveis e seguros para aplicações biomédicas.

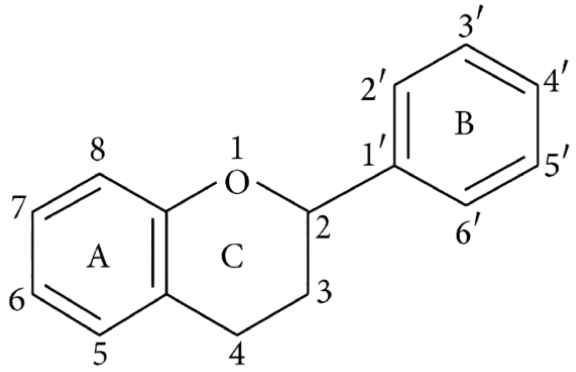
Desde a sua previsão teórica em 1994, o BNNT têm sido amplamente investigados por meio de métodos teóricos e computacionais, que desempenharam papel central na compreensão de suas propriedades estruturais e eletrônicas. Estudos

baseados em DFT demonstraram que os BNNT, independentemente do diâmetro ou da quiralidade, apresentam um band gap praticamente constante e com característica de materiais que são isolantes elétricos (Samanta; Das, 2016; Singla; Singhal; Goel, 2015). Além disso, simulações de MD evidenciaram sua elevada estabilidade térmica, com manutenção da integridade estrutural mesmo em condições extremas (Huang *et al.*, 2020). Outro ponto relevante revelado por cálculos de DFT é a baixa reatividade química e a notável biocompatibilidade do BNNT, que permitem funcionalizações adequadas para interação com biomoléculas, favorecendo sua aplicação em nanomedicina e sistemas de liberação de fármacos (Nafiu *et al.*, 2022b; Tank *et al.*, 2022). Assim, os estudos teóricos não apenas anteciparam propriedades que posteriormente foram confirmadas experimentalmente, mas também forneceram diretrizes para a exploração tecnológica dos BNNT em sensores, eletrônica e biotecnologia (Mashhoun; Tavahodi, 2024).

## 2.4 Flavonoides e a Apigenina

Os flavonoides constituem uma ampla classe de compostos fenólicos caracterizados por um esqueleto carbônico de quinze átomos de carbono, formado por dois anéis benzênicos (A e B) conectados por um anel heterocíclico de pirano (C) representado na Figura 2.3. Essa estrutura básica dá origem a diversas subclasses, determinadas pelo grau de oxidação e pelas variações de substituição no anel central (C). Entre as principais subclasses destacam-se as flavonas (como a flavona, apigenina e luteolina), os flavonóis (como quercetina, kaempferol, miricetina e fisetina) e as flavanonas (como flavanona, hesperetina e naringenina), entre outras. As diferenças estruturais entre essas subclasses e seus derivados individuais resultam do padrão de substituição dos anéis A, B e C, influenciando diretamente suas propriedades químicas e biológicas (Kumar; Pandey, 2013).

**Figura 2.3 -** Representação do esqueleto carbônico básica para formação dos flavonoides.




Fonte: Kumar; Pandey, (2013).

A apigenina (APG) (Figura 2.4) possui a nomenclatura sistemática 4`,5,6 triidroxiflavona, segundo as regras da IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada), e pertence à classe dos flavonoides, subclasse das flavonas. Apresenta fórmula molecular $C_{15}H_{10}O_5$ e massa molar de 270,24 g/mol (Shukla, Sanjeev; Gupta, 2010).

Estudos indicam que a APG apresenta baixa toxicidade, não sendo mutagênica nem hemolítica, o que reforça seu potencial para aplicações terapêuticas seguras. No entanto, a APG possui baixa solubilidade em solventes polares, especialmente em água (≈ 1,35 × $10^{-3}$ mg/mL), o que limita sua biodisponibilidade e eficácia biológica. Uma estratégia amplamente empregada para contornar essa limitação consiste em associar o princípio ativo a nanocarreadores, como micelas poliméricas, lipossomas ou nanopartículas de carbono, capazes de aumentar a solubilidade aquosa, estabilidade e absorção in vivo. Assim, a escolha da APG neste trabalho justifica-se pelo seu alto potencial farmacológico aliado à necessidade de melhorar suas propriedades fisicoquímicas e farmacocinéticas por meio da incorporação em sistemas nanoestruturados (Patel; Shukla; Gupta, 2007; Wang *et al.*, 2019).

A escolha da APG entre outros flavonoides está em função de sua estrutura rígida e planar, formada por três anéis aromáticos conjugados e três grupos hidroxila (5, 7 e 4′). Essa combinação facilita a aproximação da molécula a superfícies aromáticas por meio de interações π–π e permite a formação eficiente de ligação de hidrogênio com regiões eletronegativas do nanocarreador, favorecendo um encapsulamento estável. Em contraste com outros flavonoides como a quercetina que

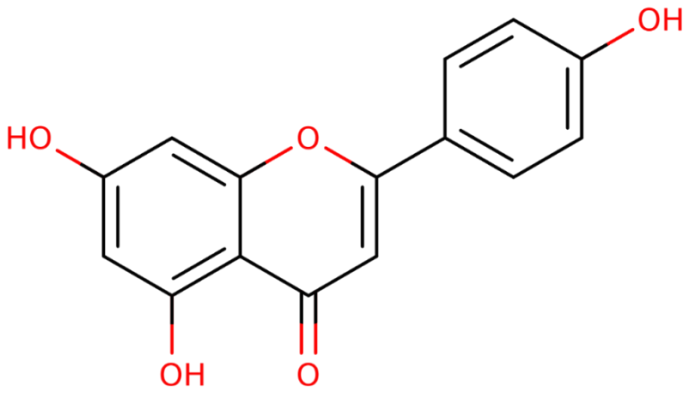
possui cinco grupos hidroxila (3, 3′, 4′, 5 e 7), o que a torna mais polar, mais suscetível à oxidação e estruturalmente mais flexível. Essas características podem dificultar sua acomodação em matrizes hidrofóbicas ou em superfícies pouco polarizadas, reduzindo a estabilidade do encapsulamento (Isika *et al.*, 2020).

Além disso, a APG é frequentemente empregada como molécula modelo devido ao seu tamanho molecular moderado e à geometria relativamente simples, características que favorecem otimizações mais estáveis em cálculos teóricos, uso eficiente dos recursos computacionais e boa convergência em métodos como a DFT. Em um estudo envolvendo complexos de inclusão com ciclodextrinas, moléculas cíclicas derivadas do amido capazes de acomodar outras moléculas em sua cavidade interna, observou-se que a APG forma complexos estáveis, sustentados por ligações de hidrogênio bem definidas, e que suas propriedades eletrônicas, como os orbitais HOMO e LUMO, apresentam comportamento mais previsível quando comparadas às de flavonoides mais hidroxilados ou com maior flexibilidade conformacional (Zheng *et al.*, 2023)

A APG é uma substância abundante em frutas cítricas, como laranja, toranja e a casca do limão. Também é encontrada em vegetais e plantas aromáticas, incluindo salsa, cebola, camomila e brotos de trigo. Uma das formas mais comuns de consumo é por meio do chá de camomila, preparado a partir das flores secas de *Matricaria chamomilla*. (Ding *et al.*, 2014).

Análises mostram que em flores, folhas e caule da romã (*Punica granatum*), foi identificada a APG bem como seu glicósido apigenina-7-O-glucosídeo entre os compostos presentes, mostrando que essa substância, embora em menor concentração, faz parte do perfil fitoquímico da planta (Wu; Tian, 2017).

**Figura 2.4 -** Representação da estrutura da apigenina. Flavona com distribuição de hidroxilas no carbono 5 e 7 do anel A e no carbono 4 do anel B.




Fonte: Drugbank, 2024.

Os efeitos anticancerígenos da APG sugerem que a molécula apresenta atividade antitumoral em diversos tipos de câncer, principalmente por induzir apoptose e parada do ciclo celular (Singh *et al.*, 2022). Além disso, a APG pode tornar as células tumorais mais vulneráveis à quimioterapia, aumentando sua eficácia e reduzindo os efeitos colaterais nos pacientes quando usada em combinação com o tratamento quimioterápico (Nozhat *et al.*, 2021).

Estudos adicionais indicam que os flavonoides, especialmente a APG, apresentam atividades anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora, podendo ser utilizados para retardar a progressão de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson (Kowalczyk *et al.*, 2017; Nabavi *et al.*, 2018).

## 2.5 Emprego de Nanotubos com Transporte de Fármacos

A capacidade de encapsulação constitui um dos parâmetros mais relevantes na avaliação de nanocarreadores, pois indica a quantidade máxima de fármaco que pode ser incorporada de forma estável em relação à massa total do sistema. Nanomateriais com elevada capacidade de encapsulação conseguem armazenar e proteger uma fração significativa do princípio ativo, promovendo maior eficiência terapêutica e reduzindo perdas durante o transporte e a liberação. Essa propriedade está diretamente associada a fatores estruturais, como área superficial específica, volume interno, polaridade e presença de grupos funcionais ativos na superfície do nanomaterial, que favorecem interações não covalentes, tais como π–π, van der Waals e ligações de hidrogênio (Su; Kang, 2020; Sultana *et al.*, 2022).

Os CNTs destacam-se entre os nanomateriais mais investigados para aplicações biomédicas, especialmente em sistemas de liberação de fármacos. Suas propriedades estruturais e físico-químicas como grande área de superfície, morfologia cilíndrica alongada, alta resistência mecânica, estabilidade térmica e química, além de condutividade elétrica e propriedades ópticas conferem-lhes excelente potencial como carreadores moleculares. Entretanto, limitações importantes ainda restringem sua aplicação clínica em larga escala, especialmente a baixa biodegradabilidade e os possíveis efeitos tóxicos decorrentes da acumulação tecidual e do estresse oxidativo induzido por suas superfícies hidrofóbicas (Zare *et al.*, 2021).

Em contrapartida, os BNNTs têm se destacado como alternativas promissoras e mais biocompatíveis. Suas propriedades estruturais e eletrônicas favorecem a encapsulação de diferentes classes de fármacos, mantendo estabilidade em meio fisiológico e apresentando baixa citotoxicidade. Diferentemente dos CNTs, cujas propriedades eletrônicas variam significativamente em função da quiralidade e do diâmetro, os BNNTs apresentam um band gap praticamente constante em torno de 5,5 eV, mantendo caráter isolante independentemente da geometria, além de elevada inércia química e alta estabilidade térmica que são características desejáveis para aplicações biomédicas seguras e controladas (Genchi *et al.*, 2016; Nafiu *et al.*, 2022a).

Em um estudo comparativo entre diferentes tipos de nanotubos, Baildya *et al*., (2023) observaram que os BNNTs apresentaram maior afinidade com a azacitidina do que CNTs e nanotunos silício, reforçando sua superioridade como transportadores de fármacos. Além disso Niskanen *et al*., (2016) demonstraram que muitos fármacos eletrofílicos, quando transportados por BNNTs, são capazes de interagir com grupos nucleofílicos do DNA em células cancerosas, promovendo a ação terapêujtica desejada. Esses resultados consolidam o BNNT como material promissor para o desenvolvimento de sistemas de entrega seletiva e eficiente de medicamentos.

Além dos avanços experimentais, os estudos teóricos e computacionais desempenham um papel central na compreensão das interações entre fármacos e BNNTs. Essas simulações permitem prever não apenas a eficiência de encapsulação dos fármacos, mas também as condições que favorecem sua liberação controlada, reduzindo a necessidade de ensaios puramente experimentais e otimizando a seleção de sistemas mais promissores (Nafiu *et al.*, 2022c; Xu *et al.*, 2018)

Diversos estudos teóricos têm destacado o potencial dos BNNTs como nanocarreadores eficazes para liberação controlada de fármacos. El Khalifi *et al*., (2016) demonstraram, por meio de simulações de dinâmica molecular (MD), a capacidade dos BNNTs de encapsular múltiplas moléculas de carboplatina, além de sua entrada passiva em membranas lipídicas, tornando-os adequados para aplicações biomédicas. Roosta *et al*., (2016) utilizando simulações computacionais, mostraram que os BNNTs podem armazenar e liberar gemcitabina de forma controlada, com interações de van der Waals atuando como principal mecanismo de liberação.

A química teórica desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que permite compreender, em nível molecular, os mecanismos de interação entre compostos bioativos e seus alvos biológicos. Por meio de estudos teóricos informações sobre energias de ligação, orbitais moleculares, distribuição de cargas e potenciais de interação que são aspectos cruciais para compreender a afinidade e a seletividade de um fármaco em relação a enzimas, receptores ou transportadores podem ser elucidados. Dessa forma, os métodos computacionais reduzem a dependência exclusiva de ensaios experimentais, tornando o processo de triagem e otimização de candidatos mais rápido e econômico (Ashwini, *et al*., 2022).

Além disso, a química teórica possibilita investigar de forma detalhada o transporte e liberação controlada de fármacos em diferentes sistemas de nanocarreadores, como nanotubos, grafeno, polímeros e óxidos metálicos. Simulações computacionais permitem prever como fatores externos, como pH, polaridade do meio ou funcionalização química da superfície do nanomaterial, influenciam a estabilidade e a eficiência do processo de entrega. Essa abordagem não apenas contribui para o desenho racional de novos fármacos com propriedades otimizadas, mas também antecipa potenciais limitações relacionadas à toxicidade, solubilidade e biodisponibilidade, orientando o desenvolvimento de formulações mais seguras e eficazes (Xu *et al.*, 2023).

## 2.6 Liberação de fármacos em sistemas em nanocarreadores

A liberação de fármacos a partir de nanocarregadores pode ocorrer por vários mecanismos, incluindo difusão controlada, degradação da matriz e estímulos

ambientais entre outros. Os mecanismos estão relacionados aos diferentes tipos de interação/ligação entre o fármaco e o nanocarreador. De modo geral, a liberação de fármacos ocorre predominantemente por meio de interações não covalentes, tais como forças de van der Waals, interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio, que garantem uma associação reversível entre o fármaco e o nanomaterial. Diferentemente de sistemas baseados em ligações covalentes, nos quais a liberação depende de processos de degradação química, os sistemas não covalentes permitem uma liberação gradual e responsiva às condições do meio (Doane; Burda, 2013).

A seguir, são apresentados os principais mecanismos clássicos de liberação de fármacos associados a sistemas de nanocarreamento.

### 2.6.1 Liberação passiva ou por difusão

As moléculas do fármaco se deslocam por gradientes de concentração do interior da matriz ou cavidade do nanocarreador para o meio externo. A liberação por difusão ocorre frequentemente em sistemas cujo mecanismo dominante é deslocamento físico das moléculas, como micelas, lipossomas e matrizes poliméricas, onde o fármaco gradualmente se move através da matriz ou de poros preenchidos por fluido, influenciado pelas propriedades de permeabilidade e pelo gradiente de concentração (Lee; Yeo, 2015).

### 2.6.2 Liberação controlada por solvatação, osmose e inchaço

A difusão controlada pelo solvente inclui mecanismos em que a água penetra no material nanostruturado, aumentando a porosidade ou provocando inchaço da matriz, o que facilita a liberação subsequente do fármaco. Esses processos podem ser dominantes em sistemas que absorvem água e desenvolvem uma rede de poros, onde a velocidade de liberação está vinculada à taxa de entrada do solvente e à evolução estrutural da matriz (Ewii *et al.*, 2024a).

### 2.6.3 Degradação da matriz

Em nanocarreadores biodegradáveis a degradação do material também age como um mecanismo de liberação. A hidrolise ou quebra enzimática de ligações químicas na estrutura do nanocarreador pode liberar o fármaco embutido de forma mais rápida ou controlada, dependendo da velocidade de degradação do material. Isso é observado em sistemas formulados com polímeros degradáveis como PLGA,

PLA e outros, onde a taxa de degradação influencia diretamente a cinética de liberação (Ewii *et al.*, 2024b).

### 2.6.4 Estímulos ambientais e liberação responsiva

A resposta a estímulos ambientais como pH e temperatura podem desencadear ou acelerar a liberação do princípio ativo. Nanocarreadores funcionalizados com grupos sensíveis a pH, por exemplo, podem permanecer estáveis até alcançar um microambiente ácido (como o encontrado em tumores), que então provoca alterações estruturais e a liberação do fármaco. Esse tipo de liberação controlada por estímulo tem recebido atenção crescente na literatura (Wang *et al.*, 2025).

### 2.6.5 Competição com biomoléculas e fatores fisiológicos

Em sistemas biológico, a liberação de fármacos não depende apenas das propriedades do nanocarreador, mas também das interações com biomoléculas endógenas, como proteínas plasmáticas e lipídios de membrana. Essas interações podem promover a redistribuição do fármaco por mecanismos de afinidade competitiva, nos quais biomoléculas do meio fisiológico competem com o nanocarreador pelos sítios de interação, modulando de forma significativa a cinética de liberação sob condições fisiológicas reais (Lee; Yeo, 2015).

### 2.6.6 Integração de estratégias para liberação eficiente

Dadas as diferentes possibilidades de controle da liberação, muitos sistemas de nanocarregadores modernos combinam múltiplos mecanismos como difusão, degradação e estímulo-responsividade para alcançar perfis de liberação mais precisos e específicos. A otimização da estrutura do carreador, da composição química e da funcionalização superficial permite ajustar as propriedades de interação com o fármaco e com o meio biológico, favorecendo um equilíbrio entre estabilidade durante o transporte e eficiência na liberação no sítio de ação desejado (Ewii *et al.*, 2024a).

# 3 OBJETIVOS

## 3.1 Objetivo geral

Apresentar um estudo teórico, por meio de simulações computacionais, a interação da APG ao BNNT avaliando sua estabilidade e o potencial do nanotubo como transportador deste princípio ativo.

### 3.2 Objetivos específicos

- Modelar o BNNT zigzag (14,0) e a molécula de APG utilizando scripts em *Shell Bash* no Linux;
- Otimizar as estruturas e simular as interações por meio do método DFT (B3LYP) com base 6-31G(d);
- Analisar as propriedades eletrônicas e estruturais dos sistemas;
- Avaliar a interação e o acoplamento da APG ao BNNT com MD.

# 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção, apresenta-se a descrição dos procedimentos metodológicos utilizados para compreender o mecanismo pelo qual o fármaco APG é encapsulado no BNNT. A abordagem adotada fornece uma base sólida para a interpretação das interações químicas e físico-químicas investigadas ao longo da pesquisa.

## 4.1 Material

Para o desenvolvimento do trabalho, nos cálculos semi-empíricos, foi utilizado o pacote MOPAC 2016, executado em um computador SAMSUNG com processador Intel *Core* i5 – 1135G7 – 2.40GHz e 8,00 GB de *RAM*.

Para os cálculos de DFT foi utilizado os recursos computacionais disponibilizados pelo Centro de Computação de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás, que possui as seguintes configurações:

**- Model:** Server Hp BL460c Gen9

**- Total de Lâminas:** 6

**Informação por Lâmina**

**- CPU 1:** Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2697 v4 @ 2.30GHz (36 Cores)

**- CPU 2:** Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2697 v4 @ 2.30GHz (36 Cores)

**- Memoria:** 393216 MB = 393,216 GB

**- HD:** 279,37 GB

**- Storage:** 3 TB

**- Sistema Operacional:** Red Hat Enterprise Linux Version 7.3

**- Programas de Química Computacional Instalados:** G16 e CPMD

*SOFTWARE* (Gaussian; jmol; molden; Viana)

## 4.2 Métodos: Mecânica Quântica

Os estudos envolvendo os BNNTs foram realizados utilizando métodos de química quântica, incluindo cálculos semi-empíricos (PM7) e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). A fundamentação teórica detalhada encontra-se em Anexo I.

## 4.3 Etapas do Trabalho

O trabalho foi dividido em três etapas principais:

1. Construção e otimização dos modelos;

2. Estudo da interação da molécula de APG no interior do BNNT em vácuo;

3. Estudo da interação da molécula de APG no interior do BNNT em meio aquoso.

Todo o estudo foi conduzido em ambiente Linux, utilizando algoritmos desenvolvidos nas linguagens *Shell Bash* e *Awk*. Esses algoritmos foram criados para facilitar tanto a construção dos modelos quanto a análise dos resultados obtidos por meio de cálculos semi-empíricos e *ab initio*. Alguns desses algoritmos estão disponíveis no Apêndice 1.

## 5 CONSTRUÇÃO DO BNNT (14,0)

A construção teórica do BNNT parte da estrutura bidimensional do nitreto de boro hexagonal (h-BN), formada por átomos de boro (B) e nitrogênio (N) alternados em uma malha hexagonal semelhante ao grafeno. Cada átomo de boro está ligado a três átomos de nitrogênio, mantendo a integridade da rede hexagonal (Wang; Ma; Sun, 2017).

A transformação dessa folha plana em uma estrutura tubular é realizada considerando parâmetros geométricos essenciais que descrevem a configuração do nanotubo. Entre eles, destacam-se: os índices de quiralidade (n, m), que definem a simetria e o tipo do nanotubo; o raio (*r*); o comprimento da unidade translacional (L); e as posições atômicas na rede hexagonal bidimensional de origem (Golberg *et al.*, 2010; Wang; Ma; Sun, 2017).

O raio do nanotubo (*r*) pode ser calculado a partir dos índices de quiralidade e da constante de rede (n,m) utilizando a expressão:

$$r = \frac{a_0}{2\pi}\sqrt{n^2 + m^2 + nm} \qquad 5.2$$

No caso do BNNT, o comprimento de ligação B–N é de aproximadamente 1,45 Å, conforme observado nos estudos de (Peyghan; Noei; Yourdkhani, 2013) que leva a uma constante de rede ($a_0$) ideal para nanotubos com estrutura hexagonal XY com valor de (2,46 Å) sendo este resultado bem estabelecido em estudos estruturais de redes bidimensionais hexagonais como o grafeno.

O vetor quiral, que define a direção do enrolamento da folha hexagonal, é dado por (Santos, 2025):

$$Ch = na_1 + ma_2 \quad (5.1)$$

onde $a_1$ e $a_2$ são os vetores primitivos da rede hexagonal. Para o caso (14,0), o vetor quiral é puramente zigzag, ou seja, o enrolamento ocorre de forma que os átomos se alinham paralelamente ao eixo do tubo.

Após a definição do vetor quiral e do raio, o passo seguinte consistiu em converter as coordenadas atômicas da folha bidimensional plana (*x,y,z*) para o sistema cilíndrico (*r,θ,z*). Essa transformação é realizada segundo as seguintes relações (Santos, 2025):

$$x = r \cdot cos\left(\frac{2\pi i}{N}\right) \quad (5.4)$$

$$y = r \cdot sen\left(\frac{2\pi i}{N}\right) \quad (5.5)$$

$$z = iL \quad (5.6)$$

No qual:

- *"i"* representa a posição angular do átomo ao longo da circunferência;
- *"N"* é o número total de divisões (átomos) ao longo da circunferência do tubo;
- *"L"* define o comprimento da unidade translacional do nanotubo (período ao longo do eixo)

O *script* desenvolvido percorre todos os átomos da célula unitária do h-BN, aplica a transformação de coordenadas cilíndricas e gera um arquivo de saída no formato padrão (.xyz). Para garantir a qualidade do modelo, são realizadas

verificações automáticas das distâncias interatômicas, da simetria estrutural e da compatibilidade com *softwares* de visualização e simulação (Santos, 2025).

### 5.1 Cálculos Teóricos e otimização da estrutura

Todos os *inputs* construídos passaram por um processo de otimização, durante o qual foram calculadas propriedades como variação da energia, cargas, orbitais HOMO e LUMO, diâmetro e comprimento das estruturas.

A primeira otimização foi realizada utilizando o método semiempírico PM7 implementado no pacote computacional MOPAC2016. Esse processo envolveu a otimização das distâncias de ligação, ângulos de ligação e ângulos de torção, buscando a configuração de menor energia com base nas *keywords* fornecidas e nas limitações do método.

Os cálculos de DFT foram realizados tanto no vácuo quanto em meio aquoso, com o objetivo de avaliar a influência do ambiente nas propriedades eletrônicas e energéticas do sistema. O termo (vácuo) designa uma condição teórica em que o sistema é tratado sem solvente, possibilitando a análise das propriedades intrínsecas da molécula, como a distribuição eletrônica e a energia total. Já o *meio aquoso* foi modelado pelo Modelo de Polarização Contínua (PCM – *Polarizable Continuum Model*), que representa o solvente como um meio dielétrico contínuo polarizável ao redor do soluto, simulando o efeito do ambiente líquido sem necessidade de incluir moléculas de água explícitas. Nesse modelo, a água foi definida com constante dielétrica ($\varepsilon = 78{,}3553$), valor que reflete sua polaridade e, portanto, sua capacidade de reduzir forças eletrostáticas entre espécies carregadas e estabilizar dipolos e íons (Atkins; De Paula, 2018; Mennucci, 2012; Wang *et al*., 2023).

O método PCM é amplamente utilizado em química computacional para considerar os efeitos do solvente em moléculas e sistemas químicos. Nesse modelo, o soluto é colocado dentro de uma cavidade rodeada por um meio contínuo polarizável que representa o solvente, permitindo avaliar como o ambiente influencia propriedades eletrônicas, energias e geometria da molécula. Esse método é particularmente útil em estudos de adsorção, interação do fármaco com transportador e reatividade química, oferecendo uma descrição eficiente do efeito do solvente sem a necessidade de modelar explicitamente cada molécula do meio (Tomasi; Mennucci;

Cammi, 2005).

As coordenadas otimizadas foram posteriormente utilizadas para gerar os *inputs* no *software Gaussian* 16 (Frisch *et al*., 2016), sendo então submetidas a cálculos de otimização no nível DFT/B3LYP, garantindo maior precisão na avaliação das propriedades eletrônicas e estruturais. Para levar em conta os efeitos de dispersão, utilizou-se a correção empírica proposta por Grimme (GD3) (Grimme *et al.*, 2010), o que possibilitou uma representação mais precisa das interações intermoleculares.

### 5.2 A escolha da base

A escolha da base depende do tamanho da estrutura, dos elementos que a compõem e da capacidade de processamento do equipamento utilizado para executar os cálculos. Quanto maior a estrutura e, consequentemente, a quantidade de partículas no sistema, maior será o tempo computacional necessário para o processamento. Todos esses parâmetros foram considerados na seleção dos conjuntos de base utilizados. A fundamentação teórica para o nível de cálculo em DFT pode ser encontrada no Anexo I. Para este estudo, utilizou-se a teoria do funcional densidade com o método B3LYP e o conjunto de base 6-31G(d).

### 5.3 Diâmetro e comprimento do BNNT

A distância de ligação, o diâmetro e o comprimento foram obtidos a partir das coordenadas da estrutura otimizada. Para este estudo, foi considerada a distância média de ligação entre os átomos diretamente conectados. Como os modelos dos nanotubos foram construídos usando coordenadas cartesianas, a distância é calculada como o módulo do vetor que liga os dois átomos, conforme ilustrado na Equação 5.7 (Vargas, 2009).

$$d_{BN} = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2} \qquad 5.7$$

Para calcular o diâmetro, foi considerada a distância entre átomos situados em posições opostas na estrutura, conforme a Equação 5.3 Após a coleta de todos os diâmetros, foi realizada uma média simples para obter o diâmetro médio, conforme

indicado na equação (Vargas, 2009).

$$D = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \quad 5.8$$

$$D_m = \frac{\sum_i D_i}{n} \quad 5.9$$

O comprimento dos nanotubos foi calculado reorganizando os valores das coordenadas *Z* dos átomos. O comprimento (*L*) dos nanotubos foi determinado pela diferença entre o maior e o menor valor de *Z* conforme descrito na Equação 5.4 (Vargas, 2009).

$$L = Z_{max} - Z_{min} \quad 5.10$$

O BNNT utilizado neste estudo corresponde a uma estrutura do tipo *zigzag*, com vetor de quiralidade (14,0) e geometria tridimensional foi gerada por meio de um *script* interno (Apêndice I).

As extremidades do nanotubo foram hidrogenadas para minimizar efeitos de borda, promovendo a saturação das ligações pendentes e conferindo maior estabilidade estrutural ao sistema.

O complexo APG-BNNT foi construído posicionando a molécula de APG dentro da cavidade tubular, por meio de um script de translação (ver apêndice).

As coordenadas da molécula APG foram obtidas na base de dados DrugBank (DrugBank, 2024), garantindo conformação estrutural fiel e compatível com dados experimentais.

### 5.4 Formação do complexo APG-BNNT

Em estudos teóricos, os termos cluster e complexo são frequentemente empregados para descrever diferentes tipos de agregados atômicos ou moleculares. O termo cluster refere-se a um aglomerado finito de átomos, geralmente composto

por poucas dezenas de unidades, que formam uma estrutura coesa e compacta, intermediária entre uma molécula discreta e um sólido estendido. Esses sistemas são amplamente utilizados como modelos teóricos simplificados de superfícies ou nanomateriais, permitindo a análise de propriedades eletrônicas e estruturais em escala reduzida. Por outro lado, um complexo molecular é formado pela associação entre duas ou mais espécies químicas distintas, ligadas por interações covalentes, coordenadas ou não covalentes, em que pelo menos uma delas atua como hospedeira ou transportadora. No presente trabalho, o sistema formado entre a APG e o BNNT é mais adequadamente descrito como um complexo molecular, pois envolve a interação não covalente entre duas entidades químicas distintas, sem a formação de novas ligações químicas entre todos os átomos do sistema. Essa distinção conceitual é fundamental para a correta interpretação das propriedades eletrônicas e energéticas calculadas via DFT (Rao; Muller; Cheetham, 2007).

A estabilidade da interação entre a molécula adsorvida a cavidade do nanotubo nanotubo foi analisada a partir dos cálculos de energia de adsorção ($\Delta E_{ads}$) realizados tanto no vácuo quanto em meio aquoso. Esses parâmetros permitem avaliar a viabilidade termodinâmica do processo de adsorção e a afinidade do complexo com o ambiente polar, fornecendo uma descrição quantitativa da estabilidade do sistema em diferentes condições.

A energia de adsorção foi calculada pela diferença entre a energia total do complexo e a soma das energias das espécies isoladas, conforme a seguinte equação (Santos, 2025):

$$\Delta E_{ads} = E_{APG-BNNT} - (E_{APG} + E_{BNNT}) \qquad 5.11$$

No qual:

- $\Delta E_{ads}$ é a energia total do sistema APG-BNNT,
- $E_{APG}$ é a energia do fármaco isolado APG,
- $E_{BNNT}$ é a energia do BNNT isolado.

Valores negativos de $\Delta E_{ads}$ indicam que a adsorção é energeticamente favorável e sugere forte interação entre os componentes do complexo.

Já a entalpia de solvatação foi estimada pela diferença entre as energias do complexo em meio aquoso e no vácuo, conforme (Santos, 2025):

$$\Delta H_{solv} = E_{APG-BNNT-H_2O} - E_{APG-BNNT} \quad 5.12$$

No qual:

- $E_{APG-BNNT-H_2O}$ representa a energia do sistema otimizado com o modelo de solvente,
- $E_{APG-BNNT}$ é a energia da estrutura otimizada em ausência de solvente.

A solvatação — interação entre as moléculas de solvente e o soluto — é um fator determinante para a estabilidade e solubilidade de sistemas moleculares e depende diretamente da constante dielétrica do meio. Solventes com elevado ε, como a água (ε ≈ 78,4), promovem maior estabilização eletrostática, resultando em maior solubilidade para espécies polares. Já solventes de baixa polaridade, como o hexano (ε ≈ 2), apresentam reduzida capacidade de solvatação. Dessa forma, a solubilidade está associada à energia de solvatação, sendo favorecida quando as interações (soluto–solvente) superam as interações internas do soluto. No caso da APG, cuja estrutura é predominantemente apolar, a solubilidade em água é limitada pelo caráter hidrofóbico, podendo ser ampliada pela encapsulação em nanocarreadores, que modificam o microambiente e aumentam a afinidade com o meio polar (Atkins; De Paula, 2018; Southall; Dill; Haymet, 2002)

Com valores negativos de $\Delta H_{solv}$ sugerem que o sistema apresenta afinidade com o meio polar, o que pode favorecer a sua solubilidade e comportamento em sistemas biológicos.

### 5.5 Homo, Lumo e Gap

Os orbitais HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) são fundamentais para compreender a reatividade

química e a estabilidade eletrônica de uma molécula. O HOMO indica a capacidade da molécula de doar elétrons, enquanto o LUMO representa a facilidade de aceitar elétrons, sendo ambos determinantes em processos de interação molecular, adsorção e transporte de fármacos. A diferença de energia entre HOMO e LUMO, conhecida como band gap, também é um indicador de reatividade química, polarizabilidade e estabilidade do sistema (Koopmans, 1934).

Para calcular o *band gap*, o módulo da diferença entre a energia do orbital de maior energia ocupado (HOMO) e o orbital de menor energia desocupado (LUMO), foi calculado conforme a equação (Koopmans, 1934):

$$Egap = |HOMO - LUMO| \quad 5.13$$

A energia do *band gap* é fundamental para classificar o material como isolante, semicondutor ou condutor. Para compreender a distribuição energética dos orbitais HOMO e LUMO, foram geradas e analisadas com software gratuito *gaussSum* 3.0 (O'boyle; Tenderholt; Langner, 2008) o que facilitou a análise das propriedades do material.

### 5.6 Descritores Moleculares

Os parâmetros de reatividade do sistema foram obtidos com base nas energias dos orbitais moleculares de fronteiras (HOMO e LUMO). De acordo com o teorema de Koopmans (Koopmans, 1934), a energia de ionização (IE) corresponde à energia mínima necessária para remover um elétron de um átomo ou molécula. No contexto molecular, essa energia é representada pela negativa do valor do orbital HOMO. Já a afinidade eletrônica (*EA*), que expressa a tendência de um sistema em atrair elétrons, pode ser estimada pela energia negativa do LUMO. A diferença entre os níveis de energia do HOMO e do LUMO fornece o valor do *band gap* (*Egap*) calculado na Equação 5.6 está diretamente relacionada à estabilidade da molécula e sua capacidade de interagir com outras espécies eletrônicas.

As energias obtidas do orbital molecular ocupado de maior energia ($E_{HOMO}$) e do orbital molecular desocupado de menor energia ($E_{LUMO}$) foram utilizadas como parâmetros para os descritores moleculares quânticos, os quais estão diretamente

relacionados à energia de ionização (*EI*) (Pickup; Goscinski, 1973) e à afinidade eletrônica (*AE*) (Rienstra-Kiracofe *et al.*, 2002).

$$EI = -E_{HOMO} \quad 5.14$$

$$AE = -E_{LUMO} \quad 5.15$$

Os descritores moleculares constituem ferramentas essenciais para a predição das propriedades das moléculas e para a compreensão das possíveis interações que elas podem estabelecer. O interesse por diferentes tipos de descritores tem aumentado significativamente, uma vez que se reconhece sua importância na elucidação de questões relacionadas ao estudo estrutural e às interações moleculares (Karelson; Lobanov; Katritzky, 1996).

Alguns descritores utilizados para entender as interações do modelo são:

- Dureza global química ($\eta$) é a capacidade de resistência contra a polarização da nuvem de elétrons de um átomo, íon ou molécula. Ao propor os princípios da teoria ácido-base duro e mole Pearson indicou a existência de uma dureza máxima, sugerindo uma tendência das moléculas de serem o mais duras possível. Essa ideia indica que a dureza química é um indicador de estabilidade química (Pearson, 1997; Kaya; Putz, 2022)

$$\eta = \frac{E_{gap}}{2} \quad 5.16$$

- A eletronegatividade ($\chi$), segundo Mulliken (1934), é definida como a média aritmética entre a energia de ionização (IE) e a afinidade eletrônica (EA). Originalmente, essa definição foi proposta para descrever a eletronegatividade de átomos isolados, não sendo diretamente aplicável a sistemas moleculares complexos. Entretanto, Pearson (1997) destacou que, com o avanço dos métodos baseados no DFT, é possível determinar esses parâmetros — $IE$ e $EA$— para quaisquer sistemas, incluindo moléculas e complexos. Dessa forma, a definição de Mulliken pode ser estendida aos cálculos moleculares, permitindo estimar a eletronegatividade como um descritor global de

reatividade e tendência para atrair densidade eletrônica (Pearson, 1997).

$$\chi = \frac{IE + AE}{2} = -\mu \qquad 5.17$$

- Potencial Químico ($\mu$) por definição pode ser determinado pela derivada da energia em relação ao número de elétrons. E outra maneira de definir essa grandeza, por aproximação, é indicando que o potencial químico vale o negativo da eletronegatividade de Mulliken (Schneider; Auer, 2014).

$$\mu = \frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} = -\chi \qquad 5.20$$

- Índice de eletrofilicidade ($\omega$) é medida da redução de energia devido ao fluxo máximo de elétrons entre doador e aceitador de elétrons (PARR *et al.*, 1999). A eletrofilicidade é utilizada para indicar quem, em uma interação, terá a tendência a ser o nucleófilo e quem será eletrófilo. Essa grandeza permite uma classificação quantitativa da natureza eletrofílica global de uma molécula (Parthasarathi *et al.*, 2004).

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \qquad 5.18$$

- Suavidade Química ($S$) que por definição é derivada do número de elétrons em relação ao potencial, mas que por aproximação pode ser entendida como o inverso da dureza global (Harbola; Chattaraj; Parr, 1991).

$$S = \frac{1}{\eta} \qquad 5.19$$

Dessa forma, a utilização desses descritores moleculares fornece uma base teórica sólida para a análise da estabilidade, reatividade e natureza eletrônica dos sistemas estudados. A compreensão desses parâmetros não apenas permite

caracterizar o comportamento químico das moléculas em nível fundamental, mas também estabelece uma ponte entre a teoria e as aplicações práticas, possibilitando a interpretação dos resultados computacionais em termos de propriedades físico-químicas relevantes. Com isso, torna-se viável avançar para a discussão dos resultados obtidos neste trabalho, avaliando como esses descritores na elucidação das interações envolvidas no transporte e liberação de fármacos.

### 5.7 Dinâmica Molecular do Sistema APG–BNNT

A estrutura inicial do complexo APG–BNNT foi obtida a partir das geometrias otimizadas pelos cálculos DFT/B3LYP/6-31G(d) com correção de dispersão (GD3), garantindo uma conformação eletronicamente estável para o início das simulações de MD. Essa abordagem permite avaliar o comportamento dinâmico do sistema em condições próximas às experimentais, investigando sua estabilidade, as interações intermoleculares e o efeito do solvente sobre o complexo.

As simulações foram conduzidas utilizando o campo de força OPLS-AA (*Optimized Potentials for Liquid Simulations – All Atom*), amplamente reconhecido por sua precisão na modelagem de interações moleculares em sistemas orgânicos, biomoleculares e nanomateriais (Jorgensen; Maxwell; Tirado-Rives, 1996) . As cargas parciais da APG foram calculadas pelo método RESP (*Restrained Electrostatic Potential*), obtidas a partir do potencial eletrostático determinado pelo Gaussian 16 (Frisch *et al*., 2016). Os parâmetros estruturais e o potencial de Lennard–Jones, o qual representa adequadamente as forças de dispersão e repulsão de curto alcance responsáveis pela estabilidade do complexo da molécula foram gerados com os programas MKTOP (*Make Topology*) (Ribeiro; Horta; Alencastro, 2008) e ACPYPE (*Antechamber Python Parser interface*) (Sousa da Silva; Vranken, 2012), enquanto a estrutura do BNNT foi construída com o auxílio do software OBGMX (*Open Babel–GROMACS interface*) (Garberoglio, 2012) e parametrizada com base nos potenciais de Wu e seus colaboradores (Wu *et al*., 2016), que descrevem de forma realista as interações não ligadas do BNNT.

O sistema completo foi solvatado em uma caixa cúbica de 6,0 nm de aresta, contendo cerca de 7000 moléculas de água, modeladas segundo o modelo TIP4P (*Transferable Intermolecular Potential with Four Points*) (Jorgensen *et al.*, 1983), reconhecido por reproduzir com alta precisão propriedades estruturais e

termodinâmicas da água. As condições de contorno periódicas (PBC) foram aplicadas em todas as direções, simulando um ambiente contínuo. As interações de van der Waals foram tratadas com um *cutoff* (distância máxima até a qual as interações entre partículas são explicitamente calculadas durante uma simulação) de 1,0 nm, e as interações eletrostáticas de longo alcance foram calculadas por meio do método PME (*Particle Mesh Ewald*), garantindo a descrição precisa das forças coulombianas (Essmann *et al.*, 1995).

A temperatura do sistema foi mantida em 310 K, utilizou-se o método de reescalonamento estocástico de velocidades (Bussi; Donadio; Parrinello, 2007) com uma constante de tempo de 1,0 ps. A pressão foi controlada a 1,0 bar pelo barostato de Berendsen (Berendsen *et al.*, 1984), assegurando que as condições termodinâmicas simuladas se aproximassem das condições experimentais. As ligações covalentes envolvendo átomos de hidrogênio foram restritas pelo algoritmo P-LINCS (*Parallel Linear Constraint Solver*) (Hess, 2008), garantindo estabilidade numérica e permitindo o uso de um passo de integração temporal de 2,0 fs. Antes da simulação principal, o sistema passou por minimização de energia utilizando o método de descida do gradiente até o critério de convergência de 100 $kJ \cdot mol^{-1} \cdot nm^{-1}$, removendo sobreposições atômicas e tensões estruturais residuais.

Após a minimização, o sistema foi submetido a uma etapa de equilibração de 50 ns sob *ensemble* NPT (número de partículas (N), a pressão (P) e a temperatura (T) são mantidos constantes), garantindo a estabilização das propriedades termodinâmicas e estruturais. Todas as simulações foram realizadas com o pacote GROMACS 2020.3 (Abraham *et al.*, 2015), utilizando o algoritmo *leapfrog* para integração temporal. Essa abordagem integrada, combinando métodos quânticos e clássicos, permite compreender com profundidade o comportamento dinâmico, a mobilidade e a estabilidade da APG na superfície do BNNT em ambiente aquoso, fornecendo subsídios teóricos essenciais para o entendimento dos mecanismos de adsorção, encapsulamento e liberação controlada do fármaco.

### 5.8 Cálculo da energia livre de adsorção pelo método MM/PBSA

A energia livre de adsorção da APG ao BNNT foi estimada por meio da abordagem de Mecânica Molecular combinada com a área de superfície de Poisson–

Boltzmann (MM/PBSA). Para isso, utilizou-se a trajetória obtida a partir da simulação de dinâmica molecular do complexo APG@BNNT, conduzida por 50 ns.

Ao longo da trajetória, foram extraídos 1000 frames igualmente espaçados a cada 50 ps, os quais foram empregados no cálculo das contribuições energéticas médias.

A energia livre de adsorção (ΔGads) foi determinada e expressa a partir da diferença entre a energia livre do sistema complexado e a soma das energias livres dos componentes isolados (Kumari; Kumar; Lynn, 2014).

$$\Delta G_{ads} = G_{complexo} - (G_{APG} + G_{BNNT}) \quad 5.20$$

onde:

- $G_{complexo}$representa a energia livre de Gibbs do sistema APG-BNNT,
- $G_{APG}$corresponde à energia livre da apigenina isolada,
- $G_{BNNT}$refere-se à energia livre do nanotubo isolado.

A energia livre total de cada espécie foi calculada segundo:

$$G = \langle E_{MM} \rangle + \langle G_{solv} \rangle - T\langle S \rangle \quad 5.21$$

em que:

- $\langle E_{MM} \rangle$corresponde à energia potencial média proveniente dos termos de mecânica molecular,
- $\langle G_{solv} \rangle$é a contribuição de solvatação,
- $T\langle S \rangle$representa o termo entrópico.

A contribuição de solvatação foi decomposta em componentes polar e não polar:

$$\langle G_{solv} \rangle = G_{polar} + G_{npolar} \quad 5.22$$

O termo polar foi obtido pela resolução numérica da equação de Poisson–Boltzmann, enquanto a contribuição não polar foi estimada a partir da área de superfície acessível ao solvente (SASA). Esses cálculos foram realizados com o auxílio do programa APBS (Baker *et al.*, 2001), integrado ao protocolo de análise.

As contribuições entrópicas não foram incluídas na estimativa final devido ao elevado custo computacional associado ao seu cálculo e à baixa flexibilidade conformacional do sistema estudado, assumindo-se que sua influência relativa sobre o ΔGads seja limitada.

Os valores de energia livre de adsorção e suas respectivas decomposições energéticas foram obtidos por meio da ferramenta g_mmpbsa (Kumari; Kumar; Lynn, 2014), compatível com o pacote GROMACS.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta parte do trabalho são apresentados e discutidos os resultados obtidos ao longo da pesquisa. A análise dos dados provenientes das simulações computacionais possibilita uma interpretação aprofundada das propriedades das substâncias avaliadas neste estudo. Os resultados serão comparados com as hipóteses formuladas e destacando os avanços e as contribuições da investigação para a compreensão dos fenômenos abordados. Os resultados serão comparados com dados disponíveis na literatura, além disso evidenciar as inovações, as convergências e as limitações dos métodos empregados.

### 6.1 Resultados do DFT para da interação da APG ao BNNT

O BNNT utilizado neste estudo corresponde a uma estrutura do tipo *zigzag*, com vetor de quiralidade (14,0), o que resulta em um diâmetro aproximado de 11,41 Å. Apresentando comprimento total de 18,08 Å e volume de 2.282,15 Å³. A encapsulação do fármaco APG foi estudada por meio de cálculos teóricos. As propriedades

eletrônicas e os parâmetros quânticos foram calculados para compreender o processo de adsorção do APG pelo BNNT, os resultados estão resumidos na Tabela 6.1.

**Tabela 6.1 -** Propriedades eletrônicas e descritores moleculares quânticos obtidos nos cálculos DFT-GD3//B3LYP/6-31G(d). Todas as propriedades estão em eV, exceto ΔHsolv. e ΔEadsorção, que estão em kcal/mol.

| Propriedades | Fase vácuo | | | Fase aquosa | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | APG | BNNT | APG-BNNT | APG | BNNT | APG-BNNT |
| $E_{HOMO}$ | -5,90 | -6,39 | -6,31 | -6,00 | -6,29 | -6,19 |
| $E_{LUMO}$ | -1,72 | -0,28 | -2,21 | -1,84 | -0,38 | -2,01 |
| Egap (Band Gap) | 4,18 | 6,11 | 4,10 | 4,15 | 5,91 | 4,18 |
| IE (E. Ionização) | 5,90 | 6,39 | 6,31 | 6,00 | 6,29 | 6,19 |
| EA (A. Eletrônica) | 1,72 | 0,28 | 2,21 | 1,84 | 0,38 | 2,01 |
| μ (Potencial Químico) | -3,81 | -3,33 | -4,26 | -3,92 | -3,34 | -4,10 |
| χ(Eletronegatividade) | 3,81 | 3,33 | 4,26 | 3,92 | 3,34 | 4,10 |
| η (Dureza) | 2,09 | 3,06 | 2,05 | 2,08 | 2,96 | 2,09 |
| S (Suavidade) | 0,48 | 0,33 | 0,49 | 0,48 | 0,34 | 0,48 |
| ω (eletrofilicidade) | 3,48 | 1,82 | 4,43 | 3,70 | 1,88 | 4,01 |
| $\mu$ (Momento Dipolo) | 3,79 | 23,53 | 21,88 | 5,24 | 32,15 | 29,08 |
| $\Delta E_{(Ads)}$ | | | -93,61 | | | -34,44 |
| $\Delta H_{(Sol).}$ | | | | 10,93 | -27,45 | -30,66 |

A adsorção química é uma etapa decisiva e muito importante no processo para avaliação das interações entre a APG e o BNNT. As energias foram calculadas para o processo de adsorção (ver Tabela 6.1) e apresentaram valores negativos, indicando que as interações são favoráveis entre o BNNT e a APG.

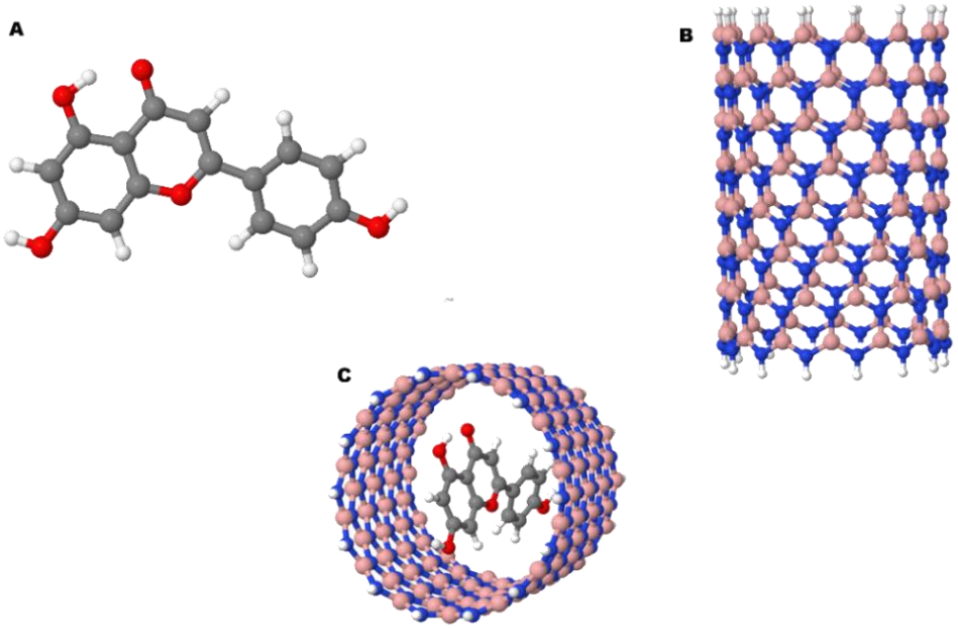
A energia de adsorção de cavidade no nanotubo foi avaliada tanto no vácuo quanto em meio aquoso, com o objetivo de comparar o efeito do solvente sobre a interação entre a APG e o BNNT. No vácuo, o valor obtido foi de –93,61 kcal/mol, enquanto em meio aquoso reduziu para –34,44 kcal/mol, correspondendo a uma diminuição de aproximadamente 63,2%. Essa redução evidencia o efeito estabilizador do solvente polar, que diminui a intensidade das interações intermoleculares entre o fármaco e a superfície do nanotubo. Esse comportamento está relacionado ao efeito de blindagem dielétrica da água, a qual atenua as forças eletrostáticas e de van der Waals, resultando em menor energia de adsorção.

A distinção entre adsorção física e ligação covalente pode ser diferenciada pela energia de ligação calculada. As interações típicas de adsorção física tipo as por forças de van der Waals ou interações π–π apresentam energias inferiores a –10 kcal/mol, enquanto valores mais negativos que –40 kcal/mol indicam quimissorção, associada à formação de ligações covalentes ou coordenadas entre as espécies (Zhao; Truhlar, 2008). No presente estudo, a energia de adsorção obtida para o complexo APG–BNNT situa-se entre essas faixas, sugerindo um processo de adsorção, no qual predominam interações não covalentes reforçadas por efeitos de polarização eletrônica. Essa característica é desejável em sistemas de liberação controlada, pois garante estabilidade adequada sem comprometer a possibilidade de liberação do fármaco em ambiente fisiológico.

Em solução, observa-se um equilíbrio entre as forças de solvatação e as forças de atração entre o adsorvato e a superfície do nanotubo. Embora a presença do solvente reduza a intensidade das interações diretas, a adsorção ainda permanece com valores negativos, indicando que o processo permanece energeticamente favorável. Esse comportamento está de acordo com o relatado na literatura, segundo o qual, em meios dielétricos, a presença do solvente induz uma redistribuição do campo eletrostático ao redor das espécies adsorvidas, afetando diretamente o potencial local e a densidade eletrônica na interface. No modelo PCM, o solvente é representado por um meio contínuo polarizável, cuja resposta dielétrica (ε) gera um campo de reação que estabiliza cargas parciais e reduz o gradiente de potencial entre o adsorvato e a superfície do nanomaterial. Assim, as interações de van der Waals e eletrostáticas são parcialmente compensadas pelas forças de solvatação, resultando em menor energia de adsorção, mas sem eliminação completa da afinidade entre as espécies. Esse efeito de blindagem dielétrica é intrínseco a solventes polares, como a água, e reflete a competição entre a polarização do meio e as forças intermoleculares diretas, o que explica a redução observada na energia de ligação (Zare *et al.*, 2022).

A Figura 6.1 apresenta as estruturas mais estáveis do APG, do BNNT e do complexo APG-BNNT, obtidas em meio aquoso com o método PCM.

**Figura 6.1 -** Estruturas otimizadas no nível DFT-GD3//B3LYP/6-31G(d) de APG (A), APG-BNNT (B), APG-BNNT (C) em meio aquoso.




Do ponto de vista da mecânica quântica, a polarização da densidade eletrônica promovida pela solvatação foi avaliada por meio da análise das variações nos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO). As Figuras 6.2A, 6.2B e 6.2C ilustram como a presença do solvente influencia esses orbitais na APG, no BNNT e no complexo APG–BNNT.

Para a APG, a solvatação promoveu variações nos níveis de energia de –0,09 eV para o HOMO e –0,12 eV para o LUMO, indicando um deslocamento descendente dos orbitais. Essa variação evidencia que o campo dielétrico da água induz uma leve redistribuição da densidade eletrônica, resultando em uma pequena desestabilização dos níveis de fronteira, mas sem comprometer a estabilidade estrutural e eletrônica da molécula.

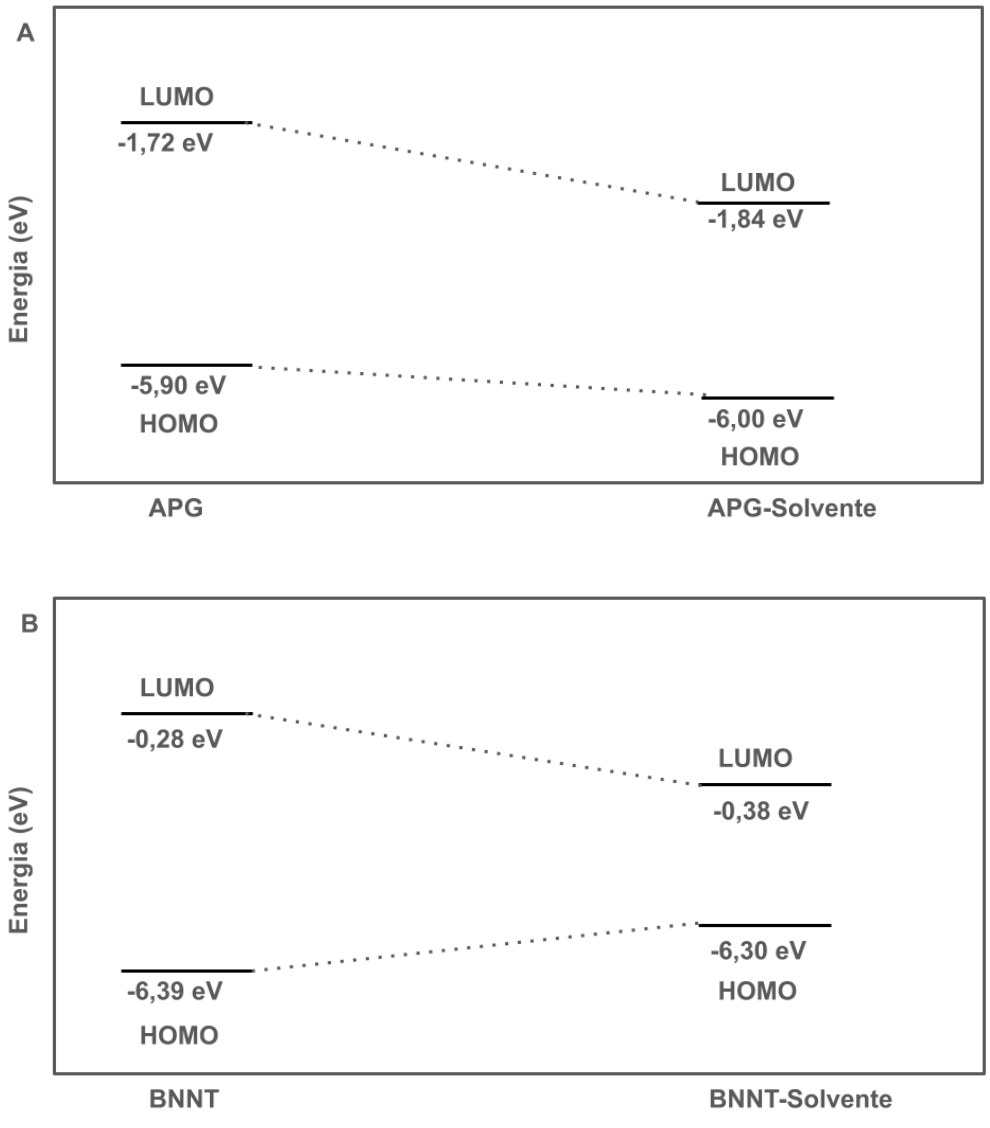
No caso do BNNT, a influência do solvente ocasionou variações menores, com elevação de +0,10 eV no HOMO e redução de –0,10 eV no LUMO. Essa resposta equilibrada demonstra que o nanotubo apresenta baixa sensibilidade à polarização do meio, preservando sua configuração eletrônica. Tais resultados confirmam o caráter altamente estável e isolante do BNNT, associado ao seu amplo band gap.

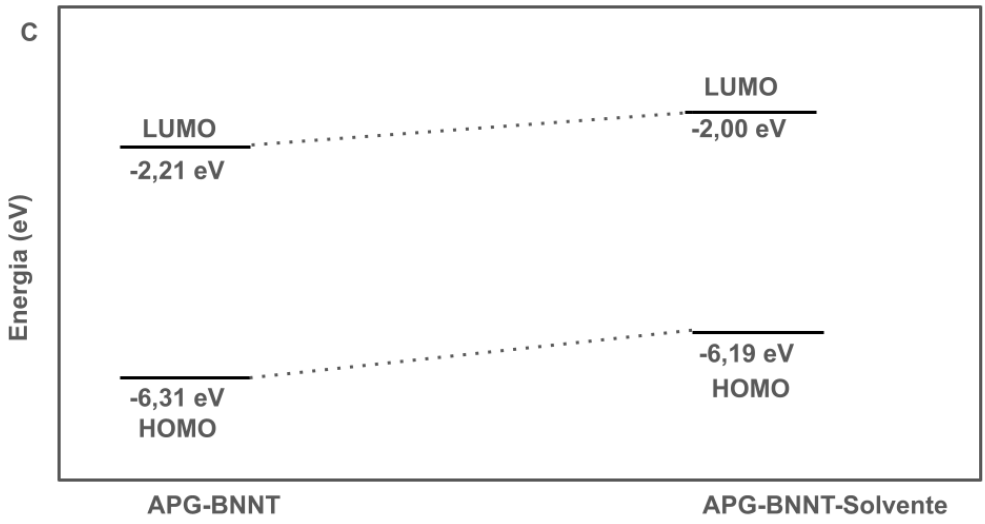
Para o complexo APG–BNNT, observou-se uma variação maior na presença do solvente, com aumento de +0,12 eV no HOMO e +0,20 eV no LUMO. Essa diferença indica uma redistribuição eletrônica cooperativa entre o fármaco e o

nanotubo, sugerindo que o campo polar do solvente intensifica as interações de carga entre as duas espécies. Mesmo assim, o sistema mantém estabilidade global, evidenciando que a solvatação atua principalmente como moduladora da densidade eletrônica, e não como fator desestabilizante.

Em síntese, as variações observadas nos níveis de energia demonstram que a solvatação altera a distribuição eletrônica de cada sistema em graus distintos, dependendo da natureza e da polaridade de cada componente. Esses resultados estão em concordância com estudos que descrevem o efeito de blindagem dielétrica do solvente polar, o qual reduz as interações diretas entre o adsorvato (APG) e o BNNT.

**Figura 6.2 -** Representação dos orbitais de fronteira no vácuo e no solvente. (A) APG, (B) BNNT e (C) APG-BNNT.






A solubilidade é um parâmetro essencial na avaliação de sistemas nanocarregadores, pois influencia diretamente a eficiência de transporte, distribuição e absorção do fármaco em meio biológico. Para estimar o efeito do solvente sobre a estabilidade e a solubilidade das espécies estudadas, foi empregada a entalpia de solvatação (ΔHsol), calculada conforme a Equação 5.12. Os valores obtidos foram –10,93 kcal/mol para a APG, –27,45 kcal/mol para o BNNT e –30,66 kcal/mol para o complexo APG–BNNT, conforme apresentado na Tabela 6.1. O valor mais negativo observado para o complexo indica que a interação com o meio polar é energeticamente mais favorável, refletindo maior afinidade com o solvente e, consequentemente, maior solubilidade.

Do ponto de vista experimental, a APG apresenta baixa solubilidade em água, com valores relatados na faixa de 1,35 × $10^{-3}$ mg/mL a 2,16 × $10^{-3}$ mg/mL a 298 K (Shakeel *et al.*, 2017), o que limita sua biodisponibilidade. A encapsulação em nanocarreadores tem sido proposta como estratégia eficaz para contornar essa limitação, promovendo aumento na solubilidade e na dispersão em meio aquoso. Estudos com sistemas baseados em nanotubos e nanopartículas de carbono relatam um aumento de até 3 a 5 vezes na solubilidade da APG após a associação em matrizes nanométricas (Espíndola, 2023). Dessa forma, os resultados teóricos obtidos para o complexo APG–BNNT estão em boa concordância com os dados experimentais disponíveis, sugerindo que a encapsulação favorece a estabilização em solvente polar e contribui para a melhoria da biodisponibilidade do fármaco.

A investigação do comportamento eletrônico e dinâmico do fármaco encapsulado no BNNT permite entender com mais clareza como ocorre a interação entre as duas estruturas. Do ponto de vista da química teórica, a investigação das alterações eletrônicas é importante pois afetam a estabilidade e capacidade de transferência de carga do sistema. Esses dados ajudam a justificar o potencial do complexo formado como uma opção viável para aplicações em liberação controlada de medicamentos.

A análise dos descritores moleculares pode ser realizada tanto no vácuo quanto na fase aquosa, cada uma oferecendo informações complementares sobre o sistema em estudo. Os cálculos no vácuo fornecem as propriedades eletrônicas intrínsecas da molécula ou do complexo, livres de perturbações externas, constituindo uma referência fundamental para a compreensão de seu comportamento de base. Já a fase aquosa, geralmente modelada por métodos de campo de reação contínuo (PCM), é de particular relevância em estudos farmacológicos, uma vez que fármacos e nanocarregadores atuam predominantemente em ambientes polares. Nesse contexto, o ambiente biológico corresponde a um meio essencialmente aquoso e polar, composto majoritariamente por água, íons e biomoléculas como proteínas e lipídios, e caracterizado por uma alta constante dielétrica ($\varepsilon \approx 78{,}4$), capaz de atenuar interações eletrostáticas e estabilizar espécies polares ou carregadas. Dessa forma, a comparação entre os resultados obtidos no vácuo e em meio aquoso permite avaliar simultaneamente a estabilidade eletrônica intrínseca e o efeito de solvatação sobre a reatividade, solubilidade e estabilidade energética do sistema, tornando os dados mais representativos das condições fisiológicas reais em que o nanocarreador atuaria.

Os valores de $E_{HOMO}$ e $E_{LUMO}$ mostraram que a APG isolada apresenta orbitais de fronteira menos estabilizados em relação ao BNNT, cujo $E_{HOMO}$ mais negativo indica maior estabilidade eletrônica. No entanto, após a formação do complexo APG–BNNT, observa-se uma redistribuição eletrônica, com valores intermediários para HOMO e LUMO. Em solução aquosa, ambos os orbitais sofrem pequenas variações, sugerindo que o solvente exerce efeito estabilizador sem comprometer a estrutural do sistema.

Na análise da APG no vácuo, o *band gap* apresentou valor de 4,18 eV, mantendo-se praticamente inalterado na fase aquosa. De acordo com a Teoria dos

Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO) (Zhuo; Liao; Yu, 2012), esse comportamento indica que a APG possui polaridade moderada e baixa reatividade química, características desejáveis para moléculas estáveis em meio biológico. O BNNT, por sua vez, apresentou um *band gap* mais elevado (6,11 eV), evidenciando sua alta estabilidade eletrônica e química, típica de materiais isolantes. Após a formação do complexo APG–BNNT, observa-se uma redução significativa do *band gap* em relação ao BNNT isolado, com valores de 4,10 eV no vácuo e 4,18 eV em meio aquoso.

Essa diminuição não implica perda de estabilidade, mas sim um aumento controlado da reatividade, o que favorece as interações de adsorção e transporte do fármaco sem comprometer a integridade estrutural do sistema. O valor do *band gap* é um importante indicador da reatividade eletrônica: valores elevados estão associados a sistemas mais estáveis e menos reativos, enquanto valores menores refletem maior facilidade de transferência eletrônica. De acordo com Geerlings *et al*., (2003), materiais com band gap acima de 5 eV são considerados eletronicamente estáveis, ao passo que valores entre 1 e 4 eV são típicos de espécies semicondutoras e mais reativas. Tal comportamento é essencial em nanocarreadores, uma vez que o material deve manter-se quimicamente estável durante a formulação, mas suficientemente reativo para permitir interações eficazes com o fármaco e com o meio fisiológico.

A análise teórica no vácuo revelou que o complexo APG–BNNT apresenta (*IE*) de 6,19 eV e (*EA*) de 2,21 eV e em meio aquoso esses valores são de 6,31 eV e 2,00 eV, respectivamente. O estudo mostrou que, em ambas as fases, o complexo apresenta valores de (*EA*) mais elevados que o BNNT isolado, indicando maior capacidade de aceitar elétrons. Esse comportamento reflete um aumento significativo do caráter eletrofílico do sistema após a adsorção da APG, corroborado pelo aumento da (*X*) do APG-BNNT tanto em fase gasosa quanto na aquosa em comparação ao BNNT.

A dureza química apresentou uma redução, passando de 3,06 eV para o BNNT isolado para 2,05 eV no complexo APG–BNNT, indicando um sistema eletronicamente mais reativo. Esse comportamento é acompanhado por um aumento na suavidade química, de 0,33 eV (BNNT) para 0,49 eV (APG–BNNT), o que sugere maior flexibilidade eletrônica e capacidade de adaptação a perturbações externas. Em meio aquoso, observou-se que essas tendências se mantêm praticamente inalteradas,

evidenciando que o solvente exerce influência limitada sobre os descritores eletrônicos globais do sistema.

Além disso, o índice de eletrofilicidade global (ω) apresentou um aumento, passando de 1,82 eV para o BNNT isolado para 4,43 eV no complexo APG–BNNT no vácuo, e de 1,88 eV para 4,01 eV na fase aquosa. Esse incremento indica que o sistema combinado se torna mais eletrofílico, ou seja, mais suscetível a interagir com grupos nucleofílicos. Tal comportamento é particularmente desejável em aplicações terapêuticas, pois favorece a interação seletiva do nanocarreador com sítios nucleofílicos de biomoléculas, como proteínas e DNA, especialmente em células cancerosas, que apresentam maior densidade eletrônica superficial. (Chiorcea-Paquim; Oliveira-Brett, 2023).

A análise da transferência fracionária de carga entre a APG e o BNNT foi conduzida com base na teoria da equalização do potencial químico, proposta por (Parr; Weitao, 1989) no contexto da química conceitual derivada da DFT. Essa teoria estabelece que, quando duas espécies químicas interagem, ocorre a redistribuição eletrônica até que seus potenciais químicos (μ) sejam equalizados, resultando em um novo estado de equilíbrio. A partir dessa abordagem, é possível prever a direção e a espontaneidade do fluxo de elétrons entre as espécies envolvidas. A quantidade fracionária de elétrons transferidos (ΔN) é então calculada pela seguinte expressão:

$$\Delta N = \frac{\mu A - \mu B}{\eta A + \eta B} \qquad 5.21$$

No qual:

- $\mu A \; e \; \eta A$ : são o potencial e a dureza química do aceitador (APG);
- $\mu B \; e \; \eta B$ : são os mesmos parâmetros para o doador (BNNT).

Com base nos dados obtidos para o sistema, obteve-se ($\Delta N$= −0,12), o que indica que os elétrons fluem espontaneamente do BNNT para a APG, caracterizando o fármaco como um aceitador de elétrons e o BNNT como doador. Esse comportamento é coerente com a maior eletrofilicidade da APG e reforça a formação de uma interação do tipo eletrofílica (receber elétrons) no complexo formado.

A energia total de estabilização é calculada como: (Santos, 2025).

$$\Delta E_{SE}(A-B) = \Delta E_{A(B)} + \Delta E_{B(A)} \quad 5.22$$

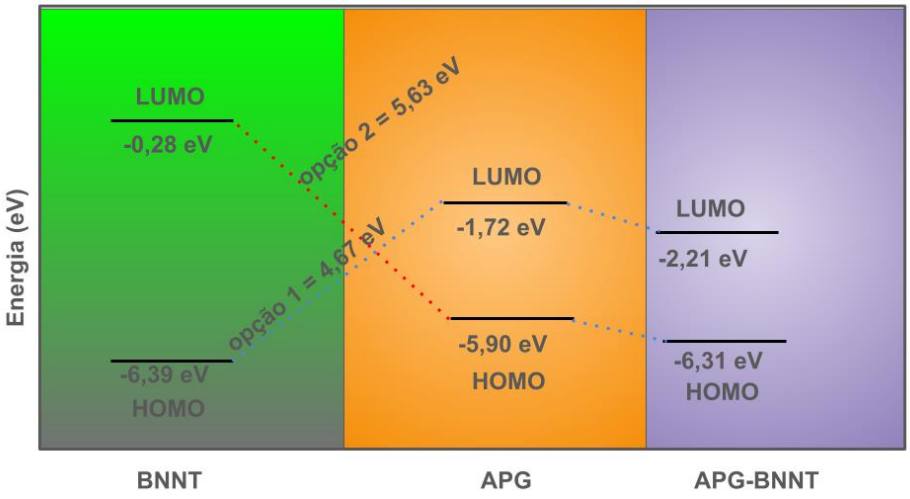
Onde $\Delta E_{A(B)}$ e $\Delta E_{B(A)}$ são as energias de estabilização individuais de cada espécie, dadas por: (Santos, 2025).

$$\Delta E_{A(B)} = \Delta N \cdot \left(\frac{-\mu_A}{\eta_A}\right) \cdot \left(\frac{\Delta N}{2}\right) \quad 5.23$$

$$\Delta E_{B(A)} = \Delta N \cdot \left(\frac{-\mu_B}{\eta_B}\right) \cdot \left(\frac{\Delta N}{2}\right) \quad 5.24$$

No caso em estudo, o valor negativo obtido para $\Delta E_{SE}$= −0,04 eV indica que a transferência de carga entre a APG e o BNNT ocorre de forma espontânea e termodinamicamente favorável, evidenciando a formação estável do complexo APG–BNNT. Esse resultado está em concordância com as análises anteriores de energia de ligação e descritores de reatividade, reforçando a consistência dos dados obtidos. Na Figura 6.3 é representado o diagrama comparativo dos níveis de energia dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) do BNNT, da APG e do complexo APG–BNNT, ilustrando visualmente a reorganização eletrônica promovida pela interação entre as espécies. Observa-se a estabilização do LUMO no complexo, indicando maior caráter eletrofílico e transferência de carga do BNNT para a APG.

**Figura 6.3 -** Representação do diagrama dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) do BNNT, da APG e do complexo APG-BNNT.

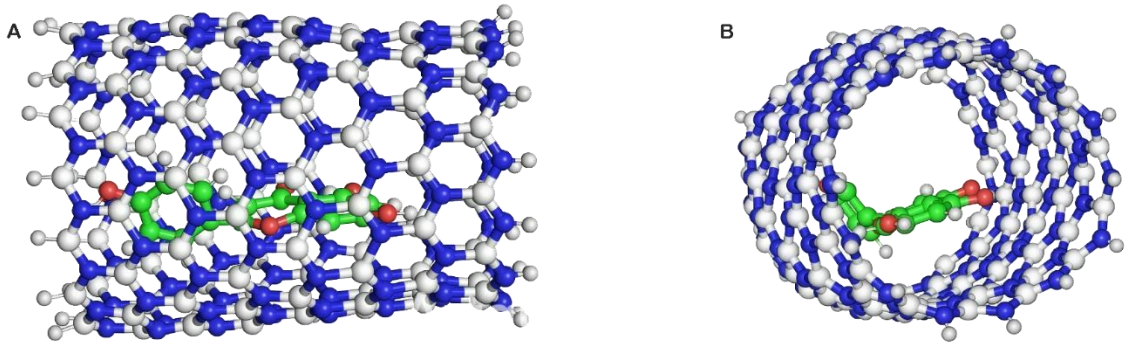



Observa-se que o BNNT isolado apresenta um HOMO em –6,39 eV e um LUMO em –0,28 eV, resultando em um gap eletrônico de aproximadamente 6,11 eV, característico de elevada estabilidade eletrônica e baixa reatividade. A molécula de APG, por sua vez, exibe valores de HOMO em –5,90 eV e LUMO em –1,72 eV, com um gap menor (4,18 eV), indicando maior reatividade e maior propensão a atuar como aceitador de elétrons. Após a formação do complexo, os níveis de energia se reorganizam: o HOMO encontra-se em –6,31 eV e o LUMO em –2,21 eV, com gap de 4,09 eV, próximo ao da APG isolada. No entanto, nota-se uma estabilização significativa do LUMO, evidenciando o aumento do caráter eletrofílico do sistema. As linhas tracejadas na figura representam os possíveis caminhos de transferência de carga: a transição da opção 1 com HOMO da APG (–5,90 eV) para o LUMO do BNNT (–0,28 eV) requer uma diferença energética de 4,67 eV, enquanto a transferência inversa, opção 2, do HOMO do BNNT (–6,39 eV) para o LUMO da APG (–1,72 eV), demanda 5,63 eV. A menor diferença de energia da primeira rota sugere que o fluxo eletrônico mais provável ocorre do BNNT para o APG, resultando em polarização parcial e estabilização do complexo. Em síntese, a formação do complexo promove redistribuição eletrônica sem comprometer a estabilidade estrutural e essa característica é desejável em aplicações terapêuticas, pois pode favorecer a interação do sistema com regiões nucleofílicas de biomoléculas, como proteínas ou DNA em células cancerosas (Chiorcea-Paquim; Oliveira-Brett, 2023).

## 6.2 Análise dos resultados da dinâmica molecular

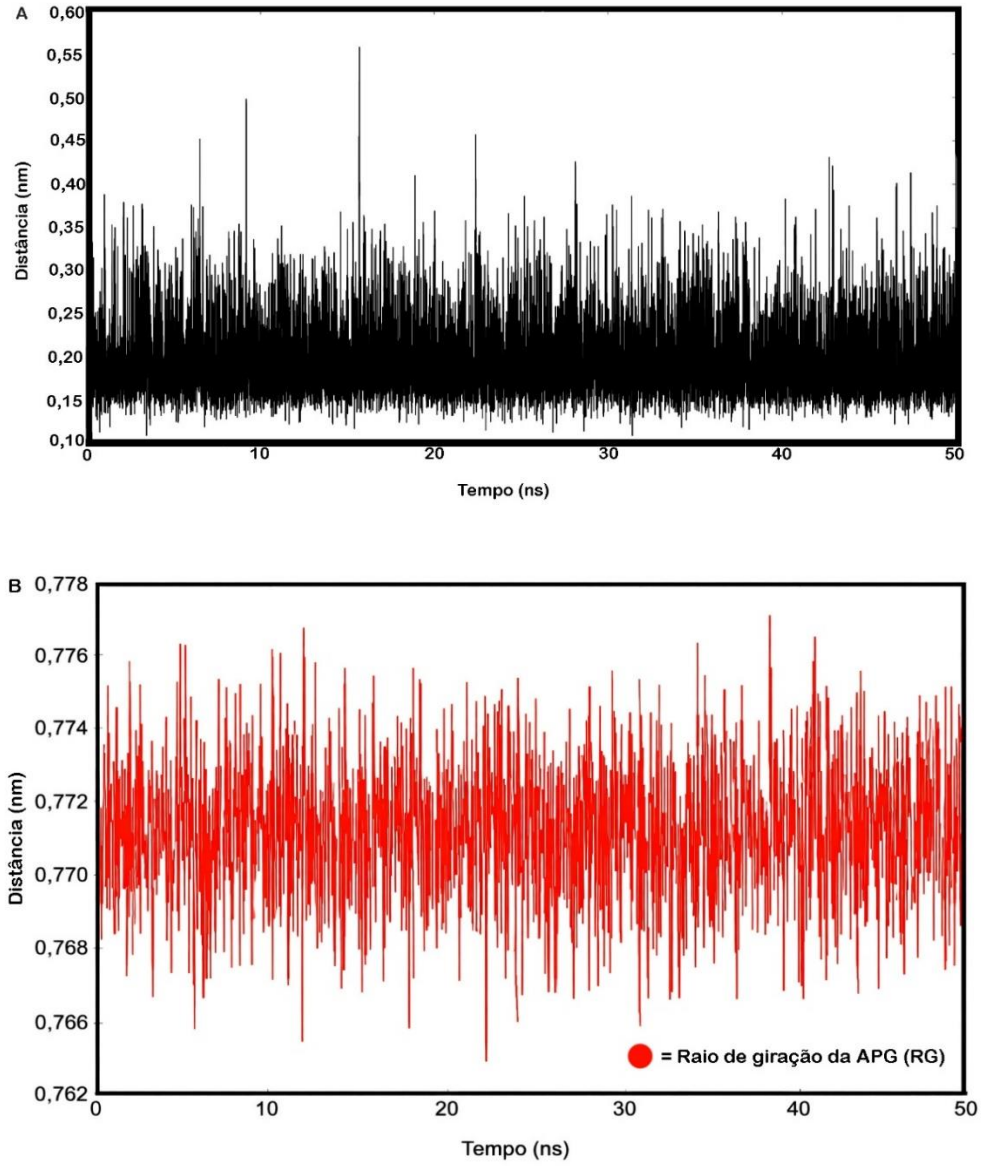
A análise foi empregada para investigar a estabilidade estrutural e conformacional do complexo APG-BNNT em solução aquosa, sob condições de temperatura e pressão constantes, ao longo de um intervalo de tempo de 50 ns. A Figura 6.4 apresenta as configurações inicial e representativa do sistema, sendo esta última obtida por meio de análise de *clustering* e definida como o centróide do cluster principal, correspondente à conformação mais representativa ao longo da simulação.

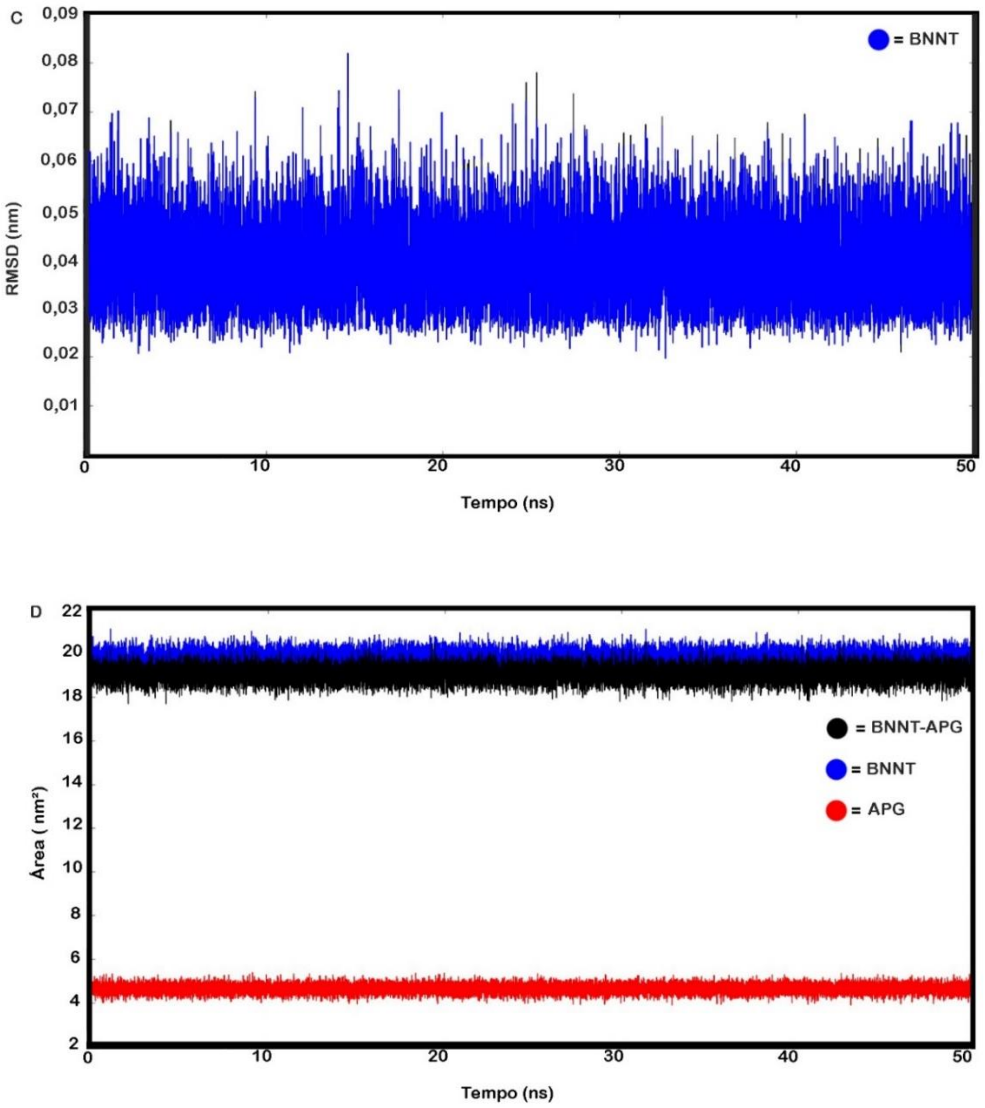
**Figura 6.4 -** Estrutura inicial (0 ns) e estrutura representativa obtida da trajetória de DM de 50 ns para o complexo APG-BNNT.




Conforme evidenciado na Figura 6.4, observa-se que a molécula de APG permanece encapsulada no interior do BNNT durante todo o tempo de simulação, mantendo uma posição semelhante a inicial. Além disso, a estrutura do BNNT é preservada ao longo da trajetória, sem deformações estruturais significativas, indicando elevada estabilidade do nanocarreador em meio aquoso. A Figura 6.5 apresenta as análises obtidas da trajetória de 50 ns da simulação de MD.

**Figura 6.5 -** (A) Distância entre os centros de massa (COM) do BNNT (14,0) e APG, (B) Raio de giração (RG) da APG, (C) RMSF do BNNT (14,0), (D) SASA BNNT (14,0), APG e BNNT-APG. As curvas são apresentadas em função do tempo de simulação.






A estabilidade do processo de encapsulação foi avaliada quantitativamente por meio do cálculo da distância entre os centros de massa (COM) da APG e do BNNT ao longo da simulação, conforme ilustrado na Figura 6.5 (A). Os resultados indicam que a APG permaneceu consistentemente confinada no interior do BNNT durante os 50 ns, apresentando uma distância média de COM de aproximadamente de 0,12 a 0,30 nm. com picos transitórios raros atingindo cerca de 0,50–0,55 nm. Esses valores indicam que a APG permanece confinada no interior do nanotubo durante todo o tempo simulado. A ausência de aumentos progressivos ou mudanças permanentes de patamar na distância COM–COM confirma que não ocorre saída do fármaco da cavidade do BNNT, caracterizando um encapsulamento persistente e estável, com mobilidade restrita no interior do BNNT.

A análise do RG da APG na Figura 6.5 (B) apresenta valores médios próximos de 0,77 nm, com flutuações limitadas ao intervalo aproximado de 0,76 a 0,77 nm ao longo de toda a simulação. A ausência de variações sistemáticas ou de deriva temporal indica que a APG mantém sua conformação estrutural estável no interior do BNNT. Esse resultado demonstra que o encapsulamento não induz compressão ou distensão significativa da molécula, sugerindo que a cavidade interna do nanotubo é compatível com o tamanho e a geometria do fármaco. As pequenas oscilações observadas são atribuídas apenas a movimentos térmicos naturais do sistema em equilíbrio.

A estabilidade conformacional do complexo foi investigada por meio da análise do desvio quadrático médio (RMSD), apresentada na Figura 6.5 (C). O gráfico ao longo da simulação fornece informações diretas sobre a estabilidade estrutural global do sistema durante o tempo de simulação. Observa-se que o RMSD apresenta flutuações iniciais seguidas por uma rápida estabilização, mantendo-se ao longo de toda a trajetória dentro de um intervalo relativamente estreito, com valores médios em torno de 0,04 nm.

Após o período inicial de acomodação estrutural, não são observadas derivações sistemáticas ou tendências de aumento progressivo do RMSD, indicando que o sistema atinge e permanece em um regime de equilíbrio dinâmico. As oscilações registradas ao longo da simulação são compatíveis com movimentos térmicos naturais e rearranjos conformacionais locais, típicos de sistemas estáveis em meio aquoso, não caracterizando instabilidades estruturais relevantes.

Os picos ocasionais observados, que atingem valores ligeiramente superiores, permanecem limitados e transitórios, sugerindo flutuações conformacionais momentâneas, possivelmente associadas a ajustes locais da molécula encapsulada ou a interações transitórias com o solvente. A ausência de variações abruptas ou de valores elevados de RMSD reforça que não ocorre dissociação do complexo nem deformação significativa da estrutura do nanotubo.

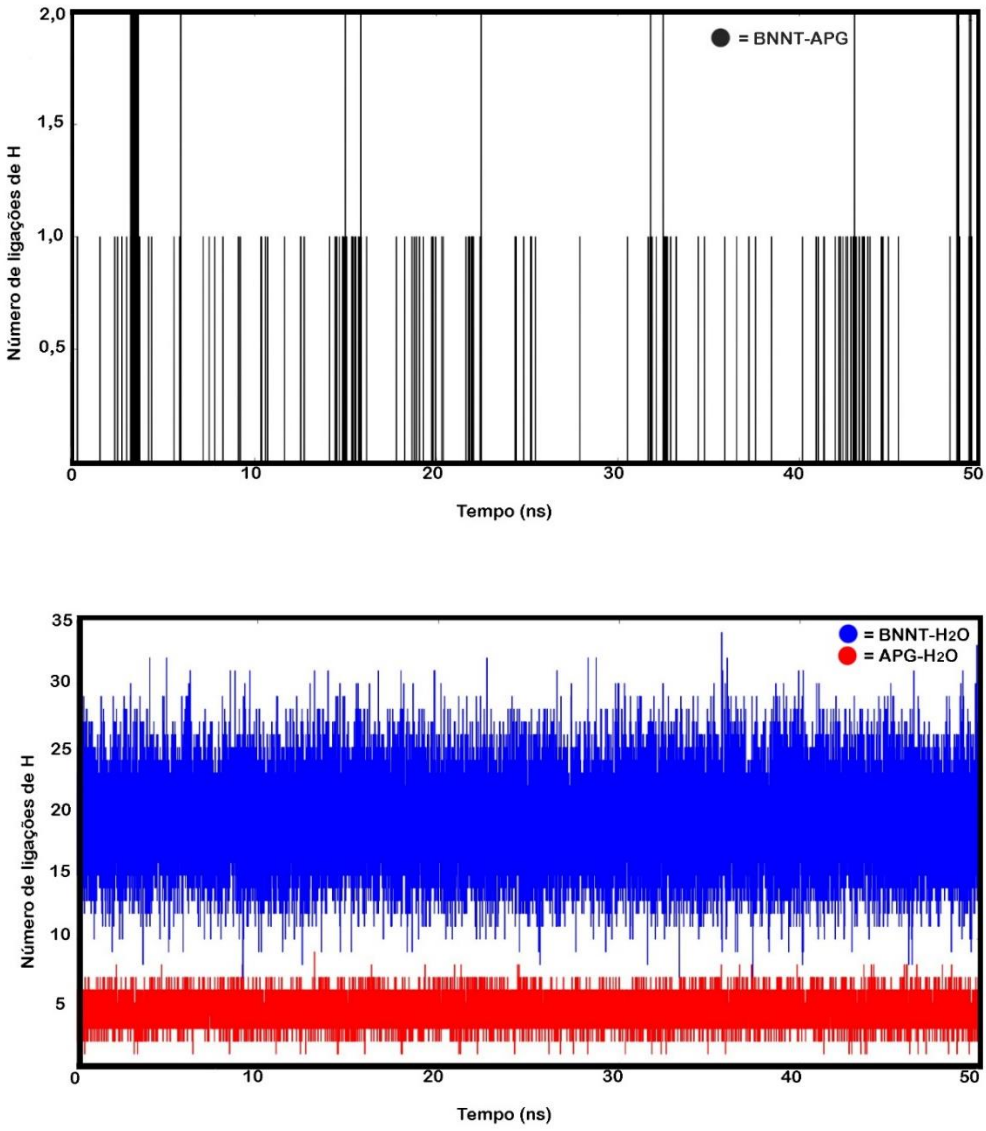
A análise de SASA, que é um termo associado à solvatação não polar expresso pela contribuição de superfície acessível ao solvente (SASA - *Solvent Accessible Surface Area*), Figura 6.5 (D) apresenta a evolução temporal da área de superfície

acessível ao solvente para o complexo BNNT–APG (linha preta), para a APG isoladamente (linha vermelha) e para o BNNT (linha azul). Observa-se que o SASA da APG permanece baixo e praticamente constante ao longo de toda a simulação, indicando exposição mínima ao solvente. Esse comportamento evidencia que o fármaco se encontra protegido do meio aquoso, consistente com sua encapsulação no interior do BNNT. A curva do BNNT (linha azul) exibe valores de SASA elevados e estáveis, refletindo sua exposição contínua ao solvente. A ausência de flutuações significativas ao longo do tempo indica que o nanotubo mantém sua integridade estrutural durante toda a simulação, sem colapsos ou rearranjos conformacionais relevantes.

Por sua vez, a curva do complexo BNNT-APG (linha preta) acompanha de perto o comportamento do BNNT isolado, com pequenas variações em relação à linha azul. Isso indica que a presença da APG no interior do nanotubo não altera significativamente a superfície externa acessível ao solvente, corroborando que o fármaco permanece encapsulado e não contribui de forma relevante para o SASA total do sistema.

As ligações de hidrogênio formadas entre a APG e o BNNT ao longo da simulação de MD foram avaliadas com base nos seguintes critérios geométricos: distância entre doador e aceitador de hidrogênio ≤ 0,35 nm e ângulo doador–hidrogênio–aceitador ≥ 120°. A evolução do número de ligações de hidrogênio entre o BNNT e a APG ao longo da trajetória de 50 ns é apresentada na Figura 6.6 dividido em dois gráficos. O gráfico (A) representa o número de ligações de hidrogênio entre o princípio ativo e o BNNT e o gráfico (B) representa o número de ligações de hidrogênio entre a água e o princípio ativo em vermelho e na cor azul as ligações de hidrogênio entre o nanotubo e a água todos em função do tempo.

**Figura 6.6 -** (A) Número de ligações de hidrogênio entre o BNNT (14,0) e APG, (B) Número de ligações de hidrogênio entre o BNNT-$H_2O$ e APG-$H_2O$.




O Resultado do gráfico de ligações de hidrogênio diretas entre o BNNT e a APG, Figura 6.6 (A), revela a formação esporádica de 0 a 2 ligações de hidrogênio, sem persistência contínua ao longo do tempo. A natureza transitória dessas interações indica que as ligações de hidrogênio não são o principal mecanismo de estabilização do complexo. Assim, o encapsulamento da APG no BNNT não é governado por interações específicas direcionais, mas predominantemente por forças de van der Waals e pelo confinamento geométrico imposto pela cavidade do nanotubo.

A evolução do número de Ligações de Hidrogênio com o Solvente (BNNT–$H_2O$ e APG–$H_2O$) ao longo da trajetória de 50 ns é apresentada na Figura 6.6 (B). A análise das ligações de hidrogênio com o solvente mostra que o BNNT estabelece um número elevado de ligações de hidrogênio com a água, variando aproximadamente entre 15 e 28 ligações, refletindo sua forte hidratação externa. Em contraste, a APG apresenta um número significativamente menor de ligações de hidrogênio com o solvente, oscilando entre 2 e 6 ligações ao longo da simulação. Esse número reduzido e estável indica contato limitado do fármaco com a água, reforçando a evidência de que a APG permanece protegida no interior do nanotubo e não exposta ao meio aquoso durante a dinâmica molecular.

De modo geral, os resultados das simulações de MD, apresentados nas Figuras 6.4, 6.5 e 6.6 demonstram que o complexo APG-BNNT apresenta alta estabilidade estrutural e conformacional em solução aquosa, caracterizada pela encapsulação persistente da APG, flutuações estruturais limitadas e interações intermoleculares consistentes ao longo do tempo. Em conjunto com os resultados obtidos por DFT, esses achados reforçam o potencial do BNNT como um nanocarreador promissor para a APG em aplicações biomédicas.

### 6.3 Análise da energia livre de adsorção de cavidade da APG ao BNNT

Embora as análises de dinâmica molecular (MD) tenham demonstrado a permanência da APG no interior do BNNT ao longo de 50 ns de simulação, e os cálculos de DFT tenham indicado uma interação energeticamente favorável, com energia de ligação estimada em aproximadamente −34,44 kcal/mol, tais abordagens não permitem, isoladamente, uma avaliação direta da favorabilidade termodinâmica do processo em solução, nem a identificação detalhada das contribuições energéticas envolvidas.

Com o objetivo de complementar essa análise, foi empregada a metodologia MM/PBSA (*Molecular Mechanics/Poisson–Boltzmann Surface Area*), permitindo a determinação da energia livre de adsorção de cavidade (ΔGadsorção) e a decomposição de seus componentes energéticos, conforme apresentado na Tabela 6.2.

**Tabela 6.2 -** Decomposição da energia livre de adsorção de cavidade do complexo BNNT-APG obtida por MM/PBSA (em kcal/mol).

| **Contribuição energética** | **Valor médio** |
|---|---|
| Energia de van der Waals | −54,30 |
| Energia eletrostática | +0,31 |
| Energia de solvatação polar | +8,34 |
| Energia de solvatação não polar (SASA) | −3,02 |
| Energia livre de ligação total (ΔGadsorção) | −48,68 |

A energia livre de ligação total (ΔGadsorção) apresenta valores predominantemente negativos ao longo de toda a trajetória da MD, indicando que a formação do complexo APG–BNNT é termodinamicamente favorável em meio aquoso. Observa-se ainda baixa amplitude de flutuação em torno do valor médio de −48,68 kcal/mol, o que sugere elevada estabilidade do sistema durante o intervalo de simulação considerado. Esse comportamento está em consonância com as análises estruturais previamente discutidas, especialmente a distância entre os centros de massa (COM) da APG e do BNNT, que confirma a encapsulação persistente da molécula.

Na presente aplicação do método MM/PBSA, a contribuição entrópica não foi explicitamente incluída no cálculo de ΔGadsorção pois a estabilidade observada ao longo da trajetória, associada aos baixos valores de RMSD obtidos para o BNNT, indica que as variações entrópicas decorrentes de rearranjos conformacionais são provavelmente limitadas. Além disso, a proximidade entre o valor de ΔGadsorção obtido por MM/PBSA (−48,68 kcal/mol) e a energia de ligação calculada por DFT (−34,44 kcal/mol), com diferença da ordem de 14,24 kcal/mol, reforça a consistência qualitativa entre as abordagens quântica e clássica empregadas.

A decomposição energética evidencia que as interações de van der Waals constituem a principal contribuição estabilizadora do complexo, com valor médio de −54,30 kcal/mol, demonstrando o papel dominante das interações dispersivas entre a APG e a superfície interna do BNNT. A contribuição eletrostática é pequena e

ligeiramente repulsiva (+0,31 kcal/mol), indicando que o processo de estabilização não é governado predominantemente por interações coulômbicas diretas.

O termo de solvatação não polar (SASA) contribui favoravelmente (−3,02 kcal/mol), sugerindo ganho energético associado ao efeito hidrofóbico durante a encapsulação. Em contrapartida, a contribuição de solvatação polar apresenta valor positivo (+8,34 kcal/mol), refletindo o custo energético relacionado à dessolvatação de grupos polares da APG no momento da formação do complexo.

De forma integrada, os resultados obtidos por MM/PBSA corroboram as observações provenientes da MD e dos cálculos de DFT, indicando que o complexo APG–BNNT apresenta elevada estabilidade termodinâmica em solução aquosa, sendo estabilizado predominantemente por interações de van der Waals. Esses achados reforçam o potencial do BNNT como plataforma eficiente para o transporte da APG, sustentando sua aplicabilidade em sistemas de liberação controlada de fármacos.

## 7 CONCLUSÃO

A presente investigação teórica teve como foco principal a caracterização das interações físico-químicas entre a APG e o BNNT, bem como a avaliação da estabilidade do complexo formado em diferentes condições. Os resultados obtidos a partir de cálculos de DFT e simulações de dinâmica molecular demonstram que a encapsulação da APG no interior do BNNT é energeticamente favorável, com valores negativos de energia de ligação tanto na fase gasosa quanto em meio aquoso, evidenciando a formação de um complexo estável.

As análises estruturais indicam que o processo de encapsulação não promove alterações significativas na geometria da APG nem do BNNT, preservando a integridade estrutural de ambos os componentes ao longo das simulações. A estabilidade observada é reforçada pela persistência da encapsulação durante toda a trajetória de MD, associada a baixos desvios estruturais, confirmando a robustez da interação hospedeiro–convidado.

Do ponto de vista eletrônico, observou-se uma transferência de carga do BNNT para a APG, contribuindo para a estabilização do complexo e para o aumento do caráter eletrofílico da molécula encapsulada. A redistribuição da densidade eletrônica,

evidenciada pela análise dos orbitais de fronteira, resultou na estabilização do LUMO do complexo, indicando uma maior propensão da APG encapsulada a interagir com espécies nucleofílicas. Esses resultados fornecem informações relevantes sobre o mecanismo de interação APG–BNNT, com possíveis implicações para aplicações futuras em sistemas de transporte de fármacos.

A análise da energia livre de ligação por meio do método MM/PBSA, ainda que sem a inclusão explícita do termo entrópico, confirma a espontaneidade do processo de encapsulação, com valores consistentes ao longo da simulação. A decomposição energética evidencia que as interações de van der Waals desempenham papel dominante, caracterizando o regime de interação responsável pela estabilização do complexo.

De forma integrada, os resultados obtidos permitem concluir que a interação APG–BNNT é estável e bem definida do ponto de vista estrutural e energético, reforçando o potencial do BNNT como plataforma para o transporte da APG, sem que esse aspecto se sobreponha à compreensão fundamental das interações envolvidas. Como perspectivas futuras, destacam-se a modulação estrutural do BNNT, por meio de funcionalização química, variação de diâmetro e introdução de vacâncias, bem como simulações adicionais em solvente explícito, visando aprofundar a compreensão da estabilidade do complexo em condições mais próximas às fisiológicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, M. J.; MURTOLA, T.; SCHULZ, R.; PÁLL, S.; SMITH, J. C.; HESS, B.; LINDAHL. 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.

AHMAD, P.; KHANDAKER, M. U.; KHAN, Z. R.; AMIN, Y. M. Synthesis of boron nitride nanotubes via chemical vapour deposition: A comprehensive review. **RSC advances**, v. 5, n. 44, p. 35116-35137, 2015. DOI: https://doi.org/10.1039/C5RA01594D.

ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Drug delivery systems: entering the mainstream. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1818-1822, 2004a. DOI: https://doi.org/10.1126/science.1095833.

ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1818–1822, 2004b. DOI: https://doi.org/10.1126/science.1095833.

AL-THANI, A. N.; JAN, A. G.; ABBAS, M.; GEETHA, M.; SADASIVUNI, K. K. Nanoparticles in cancer theragnostic and drug delivery: A comprehensive review. **Life sciences**, v. 352, p. 122899, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122899.

ASHWINI, T.; NARAYAN, R.; SHENOY, P. A.; NAYAK, U. Y. Computational modeling for the design and development of nano based drug delivery systems. **Journal of Molecular Liquids**, v. 368, p. 120596, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120596.

ATKINS, P.; DE PAULA, J. **Physical Chemistry**. 11 ed. Oxford: Oxford University Press, 2018.

BAILDYA, N.; MAZUMDAR, S.; MRIDHA, N. K.; CHATTOPADHYAY, A. P.; KHAN, A. A.; DUTTA, T.; MANDAL, M.; CHOWDHURY, S. K.; REZA, R.; GHOSH, N. N. Comparative study of the efficiency of silicon carbide, boron nitride and carbon nanotube to deliver cancerous drug, azacitidine: a DFT study. **Computers in Biology and Medicine**, v. 154, p. 106593, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.106593.

BAKER, N. A.; SEPT, D.; JOSEPH, S.; HOLST, M. J.; MCCAMMON, J. A. Electrostatics of nanosystems: application to microtubules and the ribosome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 18, p. 10037-10041, 2001. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.181342398.

BARENHOLZ, Y. C. Doxil®—The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. **Journal of controlled release**, v. 160, n. 2, p. 117-134, 2012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020.

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.

BERENDSEN, H. J. C.; POSTMA, J. P. M.; VAN GUNSTEREN, W. F.; DINOLA, A.; HAAK, J. R. Molecular dynamics with coupling to an external bath. **The Journal of chemical physics**, v. 81, n. 8, p. 3684-3690, 1984. DOI: https://doi.org/10.1063/1.448118.

BOUMIA, L.; ZIDOUR, M.; BENZAIR, A.; TOUNSI, A. A Timoshenko beam model for vibration analysis of chiral single-walled carbon nanotubes. **Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures**, v. 59, p. 186-191, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.physe.2014.01.020.

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.

CHEN, X.; WU, P.; ROUSSEAS, M.; OKAWA, D.; GARTNER, Z.; ZETTL, A.; BERTOZZI, C. R. Boron nitride nanotubes are noncytotoxic and can be functionalized for interaction with proteins and cells. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 3, p. 890-891, 2009. DOI: https://doi.org/10.1021/ja807334b.

CHEN, Z.; LUO, X.; CHEN, Q.; ZHENG, W.; XIE, Q. Molecular dynamics study on the influence of size on thermal conductivity of carbon nanotubes with different structures. **Physics Letters A**, v. 554, p. 130736, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.physleta.2025.130736.

CHIORCEA-PAQUIM, A. M; OLIVEIRA-BRETT, A. M. Electrochemistry of chemotherapeutic alkylating agents and their interaction with DNA. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 222, p. 115036, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115036.

CHOPRA, N. G.; LUYKEN, R. J.; CHERREY, K.; CRESPI, V. H.; COHEN, M. L.; LOUIE, S. G.; ZETTL, A. Boron nitride nanotubes. **science**, v. 269, n. 5226, p. 966-967, 1995. DOI: https://doi.org/10.1126/science.269.5226.966.

CIOFANI, G.; DANTI, S.; NITTI, S.; MAZZOLAI, B.; MATTOLI, V.; GIORGI, M. Biocompatibility of boron nitride nanotubes: an up-date of in vivo toxicological investigation. **International journal of pharmaceutics**, v. 444, n. 1-2, p. 85-88, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.037.

DING, S.; ZHANG, Z. H.; SONG, J.; CHENG, X. D.; JIANG, J.; JIA, X. B. Enhanced bioavailability of apigenin via preparation of a carbon nanopowder solid dispersion. **International journal of nanomedicine**, p. 2327-2333, 2014. DOI: https://doi.org/10.2147/IJN.S60938.

DOANE, T.; BURDA, C.. Nanoparticle mediated non-covalent drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 5, p. 607-621, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.05.012.

DRUGBANK. Apigenin. In: DRUGBANK. **DrugBank Online**. 2024. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB07352. Acesso em: 20 de janeiro de 2026.

EL KHALIFI, M.; BENTIN, J.; DUVERGER, E.; GHARBI, T.; BOULAHDOUR, H.; PICAUD, F. Encapsulation capacity and natural payload delivery of an anticancer drug from boron nitride nanotube. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 36, p. 24994-25001, 2016. DOI: https://doi.org/10.1039/C6CP01387B.

ERRATUM TO “CANCER STATISTICS, 2024”. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 2, p. 203–203, 2024. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21830.

ESPÍNDOLA, C. Some nanocarrier’s properties and chemical interaction mechanisms with flavones. **Molecules**, v. 28, n. 6, p. 2864, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules28062864.

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.

EWII, U. E.; ONUGWU, A. L.; NWOKPOR, V. C.; AKPASO, I. A.; OGBULIE, T. E.; AHARANWA, B.; CHIJIOKE, C.; VERLA, N.; IHEME, C.; UJOWUNDU, C.; ANYIAM, C.; ATTAMA, A. A. Novel drug delivery systems: Insight into self-powered and nano-enabled drug delivery systems. **Nano TransMed**, v. 3, p. 100042, 2024a. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ntm.2024.100042.

EWII, U. E.; ONUGWU, A. L.; NWOKPOR, V. C.; AKPASO, I. A.; OGBULIE, T. E.; AHARANWA, B.; CHIJIOKE, C.; VERLA, N.; IHEME, C.; UJOWUNDU, C.; ANYIAM, C.; ATTAMA, A. A. Novel drug delivery systems: Insight into self-powered and nano-enabled drug delivery systems. **Nano TransMed**, v. 3, p. 100042, 2024b. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ntm.2024.100042.

FOCK, V. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. **Zeitschrift für Physik**, v. 61, n. 1, p. 126-148, 1930. DOI: https://doi.org/10.1007/BF01340294.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; LI, X.; CARICATO, M.; MARENICH, A. V.; BLOINO, J.; JANESKO, B. G.; GOMPERTS, R.; MENNUCCI, B.; HRATCHIAN, H. P.; ORTIZ, J. V.; IZMAYLOV, A. F.; SONNENBERG, J. L.; WILLIAMS-YOUNG, D.; DING, F.; LIPPARINI, F.; EGIDI, F.; GOINGS, J.; PENG, B.; PETRONE, A.; HENDERSON, T.; RANASINGHE, D.; ZAKRZEWSKI, V. G.; GAO, J.; REGA, N.; ZHENG, G.; LIANG, W.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; THROSSELL, K.; MONTGOMERY, J. A., JR.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M. J.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E. N.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KEITH, T. A.;

KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A. P.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; ADAMO, C.; CAMMI, R.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; FARKAS, O.; FORESMAN, J. B.; FOX, D. J. Gaussian 16, Revision C.01. Wallingford, CT: Gaussian, Inc., 2016.

GARBEROGLIO, G. OBGMX: A web-based generator of GROMACS topologies for molecular and periodic systems using the universal force field. **Journal of computational chemistry**, v. 33, n. 27, p. 2204-2208, 2012. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.23049.

GEERLINGS, P.; DE PROFT, F.; LANGENAEKER, W. Conceptual density functional theory. **Chemical reviews**, v. 103, n. 5, p. 1793-1874, 2003. DOI: https://doi.org/10.1021/cr990029p.

GENCHI, G. G.; ROCCA, A.; GRILLONE, A.; MARINO, A.; CIOFANI, G. Boron nitride nanotubes in nanomedicine: Historical and future perspectives. In: **Boron Nitride Nanotubes in Nanomedicine**. William Andrew Publishing, 2016. p. 201-217. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-38945-7.00013-4.

GHAVI, Z.; TORRIK, A.; REZAEE, M.; ZARIF, M. Molecular dynamics insights into non-covalent functionalization of boron nitride nanotubes for doxorubicin delivery. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 30213, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-15150-1.

GOLBERG, D.; BANDO, Y.; HUANG, Y.; TERAO, T.; MITOME, M.; TANG, C.; ZHI, C. Boron Nitride Nanotubes and Nanosheets. Boron nitride nanotubes and nanosheets. **ACS nano**, v. 4, n. 6, p. 2979-2993, 2010. DOI: https://doi.org/10.1021/nn1006495.

GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRLICH, S.; KRIEG, H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. **The Journal of chemical physics**, v. 132, n. 15, 2010. DOI: https://doi.org/10.1063/1.3382344.

HARBOLA, M. K.; CHATTARAJ, P. K.; PARR, R. G. Aspects of the softness and hardness concepts of density-functional theory. **Israel journal of chemistry**, v. 31, n. 4, p. 395-402, 1991. DOI: https://doi.org/10.1002/ijch.199100045.

HARTREE, D. R. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods. In: **Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**. Cambridge university press, 1928. p. 89-110. DOI: https://doi.org/10.1017/S0305004100011919.

HESS, B. P-LINCS: A parallel linear constraint solver for molecular simulation. **Journal of chemical theory and computation**, v. 4, n. 1, p. 116-122, 2008. DOI: https://doi.org/10.1021/ct700200b.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical review**, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964. DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864.

HUANG, J.; GUO, Y.; FAN, Y.; LIANG, Y. Molecular dynamics investigation of the thermal properties in single-walled boron nitride nanotube. **Materials Research Express**, v. 7, n. 2, p. 025025, 2020. DOI: https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab72d1.

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

ISIKA, D.; ÇEŞME, M.; OSONGA, F. J.; SADIK, O. A. Novel quercetin and apigenin-acetamide derivatives: design, synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking studies. **RSC advances**, v. 10, n. 42, p. 25046-25058, 2020. DOI: https://doi.org/10.1039/D0RA04559D.

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.

JOSEPH, T.; KAR MAHAPATRA, D.; ESMAEILI, A.; PISZCZYK, Ł.; HASANIN, M.; KATTALI, M.; HAPONIUK, J.; THOMAS, S. Nanoparticles: taking a unique position in medicine. **Nanomaterials**, v. 13, n. 3, p. 574, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/nano13030574.

KAKARLA, A. B.; KONG, I. In vitro and in vivo cytotoxicity of boron nitride nanotubes: a systematic review. **Nanomaterials**, v. 12, n. 12, p. 2069, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/nano12122069.

KARELSON, M.; LOBANOV, V. S.; KATRITZKY, A. R. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. **Chemical reviews**, v. 96, n. 3, p. 1027-1044, 1996. DOI: https://doi.org/10.1021/cr950202r.

KIM, J. H.; PHAM, T. V.; HWANG, J. H.; KIM, C. S.; KIM, M. J. Boron nitride nanotubes: synthesis and applications. **Nano convergence**, v. 5, n. 1, p. 17, 2018. DOI: https://doi.org/10.1186/s40580-018-0149-y.

KIM, T. Y.; KIM, D. W.; CHUNG, J. Y.; SHIN, S. G.; KIM, S. C.; HEO, D. S.; KIM, N. K.; BANG, Y. J. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. **Clinical cancer research**, v. 10, n. 11, p. 3708-3716, 2004. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0655.

KOGA, H.; NAKAMURA, Y.; WATANABE, M.; YOSHIDA, T. Molecular dynamics study of deposition mechanism of cubic boron nitride. **Science and Technology of**

**Advanced Materials**, v. 2, n. 2, p. 349-356, 2001. DOI: https://doi.org/10.1016/S1468-6996(01)00011-0.

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.

KOOPMANS, T. Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. **physica**, v. 1, n. 1-6, p. 104-113, 1934. DOI: https://doi.org/10.1016/S0031-8914(34)90011-2.

KOWALCZYK, A.; BODALSKA, A.; MIRANOWICZ, M.; KARŁOWICZ-BODALSKA, K. Insights into novel anticancer applications for apigenin. **Advances in Clinical & Experimental Medicine**, v. 26, n. 7, 2017. DOI: https://doi.org/10.17219/acem/41978.

KROTO, H. W.; HEATH, J. R.; O'BRIEN, S. C.; CURL, R. F.; SMALLEY, R. E. C60: Buckminsterfullerene. **nature**, v. 318, n. 6042, p. 162-163, 1985. DOI: https://doi.org/10.1038/318162a0.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **The scientific world journal**, v. 2013, n. 1, p. 162750, 2013. DOI: https://doi.org/10.1155/2013/162750.

KUMARI, R.; KUMAR, R.; LYNN, A. g_mmpbsa□ A GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations. **Journal of chemical information and modeling**, v. 54, n. 7, p. 1951-1962, 2014. DOI: https://doi.org/10.1021/ci500020m.

LEE, J. H.; YEO, Y. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. **Chemical engineering science**, v. 125, p. 75-84, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ces.2014.08.046.

MARVI, P. K.; AMJAD-IRANAGH, S.; HALLADJ, R. Molecular dynamics assessment of doxorubicin adsorption on surface-modified boron nitride nanotubes (BNNTs). **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 125, n. 48, p. 13168-13180, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.1c07052.

MASHHOUN, S.; TAVAHODI, A. Boron nitride nanotubes as carriers of genistein for multitherapeutic cancer treatment: A DFT study of electronic and solubility properties. **Frontiers in Nanotechnology**, v. 6, p. 1483044, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fnano.2024.1483044.

MAYOL, L.; SERRI, C.; MENALE, C.; CRISPI, S.; PICCOLO, M. T.; MITA, L.; GIARRA, S.; FORTE, M.; SAIJA, A.; BIONDI, M.; MITA, D. G. Curcumin loaded PLGA–poloxamer blend nanoparticles induce cell cycle arrest in mesothelioma cells. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 93, p. 37-45, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.005.

MENNUCCI, B. Polarizable continuum model. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 3, p. 386-404, 2012. DOI: https://doi.org/10.1002/wcms.1086.

MORAES, E. **Modelo teórico de nanotubos de óxido de zinco**. 2008. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Goiás (Brasil).

NABAVI, S. F.; KHAN, H.; D'ONOFRIO, G.; ŠAMEC, D.; SHIROOIE, S.; DEHPOUR, A. R.; ARGÜELLES, S.; HABTEMARIAM, S.; SOBARZO-SANCHEZ, E. Apigenin as neuroprotective agent: Of mice and men. **Pharmacological research**, v. 128, p. 359-365, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.008.

NAFIU, S.; APALANGYA, V. A.; YAYA, A.; SABI, E. B. Boron nitride nanotubes for curcumin delivery as an anticancer drug: a DFT investigation. **Applied Sciences**, v. 12, n. 2, p. 879, 2022a. DOI: https://doi.org/10.3390/app12020879.

NAFIU, S.; APALANGYA, V. A.; YAYA, A.; SABI, E. B. Boron nitride nanotubes for curcumin delivery as an anticancer drug: a DFT investigation. **Applied Sciences**, v. 12, n. 2, p. 879, 2022b. DOI: https://doi.org/10.3390/app12020879.

NAFIU, S.; APALANGYA, V. A.; YAYA, A.; SABI, E. B. Boron nitride nanotubes for curcumin delivery as an anticancer drug: a DFT investigation. **Applied Sciences**, v. 12, n. 2, p. 879, 2022c. DOI: https://doi.org/10.3390/app12020879.

NISKANEN, J.; ZHANG, I.; XUE, Y.; GOLBERG, D.; MAYSINGER, D.; WINNIK, F. M. Boron nitride nanotubes as vehicles for intracellular delivery of fluorescent drugs and probes. **Nanomedicine**, v. 11, n. 5, p. 447-463, 2016. DOI: https://doi.org/10.2217/nnm.15.214.

NOZHAT, Z.; HEYDARZADEH, S.; MEMARIANI, Z.; AHMADI, A. Chemoprotective and chemosensitizing effects of apigenin on cancer therapy. **Cancer cell international**, v. 21, n. 1, p. 574, 2021. DOI: https://doi.org/10.1186/s12935-021-02282-3.

NURGALI, K.; JAGOE, R. T.; ABALO, R. Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae?. Frontiers in pharmacology, v. 9, p. 245, 2018. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245.

O'BOYLE, N. M.; TENDERHOLT, A. L.; LANGNER, K. M. Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. **Journal of computational chemistry**, v. 29, n. 5, p. 839-845, 2008. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.20823.

PARR, R G; WEITAO, Y. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**. Oxford University Press, 1989. (International Series of Monographs on Chemistry). Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=TYRMCAAAQBAJ. Acesso em: 20 de janeiro de 2026.

PARTHASARATHI, R.; SUBRAMANIAN, V.; ROY, D.R.; CHATTARAJ, P.K. Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity. **Bioorganic &**

**medicinal chemistry**, v. 12, n. 21, p. 5533-5543, 2004. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.013.

PATEL, D.; SHUKLA, S.; GUPTA, S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise. **International journal of oncology**, v. 30, n. 1, p. 233-245, 2007. DOI: https://doi.org/10.3892/ijo.30.1.233.

PEARSON, R. G. **Chemical hardness**. Weinheim: Wiley-VCH, 1997. Disponível em: https://doi.org/10.1002/3527606173. Acesso em: 20 de janeiro de 2026.

PEER, D.; KARP, J. M.; HONG, S.; FAROKHZAD, O. C.; MARGALIT, R.; LANGER, R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. **Nature Nanotechnology**, v. 2, nº 12, p. 751–760, 2007. DOI: https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387.

PEYGHAN, A. A.; NOEI, M.; YOURDKHANI, S. Al-doped graphene-like BN nanosheet as a sensor for para-nitrophenol: DFT study. **Superlattices and Microstructures**, v. 59, p. 115-122, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.spmi.2013.04.005.

PICKUP, B. T.; GOSCINSKI, O. Direct calculation of ionization energies: I. Closed shells. **Molecular Physics**, v. 26, n. 4, p. 1013-1035, 1973. DOI: https://doi.org/10.1080/00268977300102261.

RAO, C. N. R.; MÜLLER, A.; CHEETHAM, A. K. **Nanomaterials chemistry**: recent developments and new directions. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1002/9783527626113. Acesso em: 20 de janeiro de 2026.

REHAN, F.; ZHANG, M.; FANG, J.; GREISH, K. Therapeutic applications of nanomedicine: recent developments and future perspectives. **Molecules**, v. 29, n. 9, p. 2073, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules29092073.

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.

RIBEIRO, A. A. S. T.; HORTA, B. A. C.; ALENCASTRO, R. B. MKTOP: a program for automatic construction of molecular topologies. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, p. 1433-1435, 2008. DOI: https://doi.org/10.1590/S0103-50532008000700031.

RIENSTRA-KIRACOFE, J. C.; TSCHUMPER, G. S.; SCHAEFER, H. F.; NANDI, S.; ELLISON, G. B. Atomic and molecular electron affinities: photoelectron experiments and theoretical computations. **Chemical reviews**, v. 102, n. 1, p. 231-282, 2002. DOI: https://doi.org/10.1021/cr990044u.

ROOSTA, S.; NIKKHAH, S. J.; SABZALI, M.; HASHEMIANZADEH, S. M. Molecular dynamics simulation study of boron-nitride nanotubes as a drug carrier: from

encapsulation to releasing. **RSC Advances**, v. 6, n. 11, p. 9344-9351, 2016. DOI: https://doi.org/10.1039/C5RA22945F.

ROOTHAAN, C. C. J. New developments in molecular orbital theory. **Reviews of modern physics**, v. 23, n. 2, p. 69, 1951. DOI: https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69.

SAMANTA, P. N.; DAS, K. K. 5-Aminolevulinic acid functionalized boron-nitride and carbon nanotubes as drug delivery vehicles for skin anticancer drugs: a theoretical study. **RSC advances**, v. 6, n. 95, p. 92547-92559, 2016. DOI: https://doi.org/10.1039/C6RA14693G.

SANTOS, J. R. **Materiais multifuncionais inorgânicos para geração de precursores de espécies reativas de oxigênio e entrega controlada de fármacos**: uma abordagem teórico-computacional. 2025. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2025.

SCHNEIDER, W. B.; AUER, A. A. Constant chemical potential approach for quantum chemical calculations in electrocatalysis. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 5, n. 1, p. 668-676, 2014. DOI: https://doi.org/10.3762/bjnano.5.79.

SHAKEEL, F.; ALSHEHRI, S.; IBRAHIM, M. A.; ELZAYAT, E. M.; ALTAMIMI, M. A.; MOHSIN, K.; ALANAZI, F.K.; ALSARRA, I. A. Solubility and thermodynamic parameters of apigenin in different neat solvents at different temperatures. **Journal of Molecular liquids**, v. 234, p. 73-80, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.03.057.

SHUKLA, S.; GUPTA, S. Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. **Pharmaceutical research**, v. 27, n. 6, p. 962-978, 2010. DOI: https://doi.org/10.1007/s11095-010-0089-7.

SHUKLA, S.; JAKOWSKI, J.; KADIAN, S.; NARAYAN, R. J. Computational approaches to delivery of anticancer drugs with multidimensional nanomaterials. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 21, p. 4149-4158, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.08.010.

SINGH, D.; GUPTA, M.; SARWAT, M.; SIDDIQUE, H. R. Apigenin in cancer prevention and therapy: a systematic review and meta-analysis of animal models. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 176, p. 103751, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103751.

SINGLA, P.; SINGHAL, S.; GOEL, N. A new strategy to tune the BNNT band gap upon adsorption of nitrobenzene and its p-substituted derivatives. **Structural Chemistry**, v. 26, n. 1, p. 239-246, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/s11224-014-0470-y.

SLATER, J. C. Atomic shielding constants. **Physical review**, v. 36, n. 1, p. 57, 1930. DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.57.

SOUSA DA SILVA, A. W.; VRANKEN, W. F. ACPYPE-Antechamber python parser interface. **BMC research notes**, v. 5, n. 1, p. 367, 2012. DOI: https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-367.

SOUTHALL, N. T.; DILL, K. A.; HAYMET, A. D. J. A view of the hydrophobic effect. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 106, n. 3, p. 521-533, 2002. DOI: jan. 2002. https://doi.org/10.1021/jp015514e.

STEWART, J. J. P. **MOPAC2009**. Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, 2008.

STEWART, J. J. P. **MOPAC2012**. Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, 2012.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. **Journal of computational chemistry**, v. 10, n. 2, p. 221-264, 1989. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.540100209.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular modeling**, v. 13, n. 12, p. 1173-1213, 2007. DOI: https://doi.org/10.1007/s00894-007-0233-4.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of molecular modeling**, v. 19, n. 1, p. 1-32, 2013. DOI: https://doi.org/10.1007/s00894-012-1667-x.

SU, S.; KANG, P. M. Recent advances in nanocarrier-assisted therapeutics delivery systems. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 837, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090837.

SULTANA, A.; ZARE, M.; THOMAS, V.; KUMAR, T.S. S.; RAMAKRISHNA, S. Nano-based drug delivery systems: Conventional drug delivery routes, recent developments and future prospects. **Medicine in Drug Discovery**, v. 15, p. 100134, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.medidd.2022.100134.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory**. Courier Corporation, 2012. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=KQ3DAgAAQBAJ. Acesso em: 20 de janeiro de 2026.

TANK, M. J.; REYES, A. N.; PARK, J. G.; SCAMMELL, L. R.; SMITH, M. W.; DE LEON, A.; SWEAT, R. D. Extreme thermal stability and dissociation mechanisms of purified boron nitride nanotubes: implications for high-temperature nanocomposites. **ACS Applied Nano Materials**, v. 5, n. 9, p. 12444-12453, 2022. DOI: https://doi.org/10.1021/acsanm.2c01965.

TERRONES, M.; ROMO-HERRERA, J.M.; CRUZ-SILVA, E.; LÓPEZ-URÍAS, F.; MUÑOZ-SANDOVAL, E.; VELÁZQUEZ-SALAZAR, J.J.; TERRONES, H.; BANDO,

Y.; GOLBERG, D. Pure and doped boron nitride nanotubes. **Materials today**, v. 10, n. 5, p. 30-38, 2007. DOI: https://doi.org/10.1016/S1369-7021(07)70077-9.

THOSTENSON, E. T.; REN, Z.; CHOU, T. W. Advances in the science and technology of carbon nanotubes and their composites: a review. **Composites science and technology**, v. 61, n. 13, p. 1899-1912, 2001. DOI: https://doi.org/10.1016/S0266-3538(01)00094-X.

TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005. DOI: https://doi.org/10.1021/cr9904009.

TRSIC, M.; PINTO, M. F. S. **Química quântica**: fundamentos e aplicações. Barueri: Manole, 2009.

VARGAS, M. R. **Estudo teórico de nanotubos de carbono, germânio e silício**. 2009. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2009.

WANG, C.; GAO, X.; JIANG, Y.; ZHANG, M.; LIU, L.; ZHANG, S.; YE, D.; JIANG, R. Molecular dynamics study of functionalized carbon nanotube loaded with multiple doxorubicin targeted to folate receptor α. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 136, p. 108964, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2025.108964.

WANG, J.; MA, F.; SUN, M. Graphene, hexagonal boron nitride, and their heterostructures: properties and applications. **RSC advances**, v. 7, n. 27, p. 16801-16822, 2017. DOI: https://doi.org/10.1039/C7RA00260B.

WANG, J.; LI, B.; QIU, L.; QIAO, X.; YANG, H. Dendrimer-based drug delivery systems: History, challenges, and latest developments. **Journal of biological engineering**, v. 16, n. 1, p. 18, 2022. DOI: https://doi.org/10.1186/s13036-022-00298-5.

WANG, M.; FIRRMAN, J.; LIU, L. S.; YAM, K. A review on flavonoid apigenin: Dietary intake, ADME, antimicrobial effects, and interactions with human gut microbiota. **BioMed research international**, v. 2019, n. 1, p. 7010467, 2019. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/7010467.

WANG, Y.; DEMIR, B.; MOHAMMAD, H.; OREN, E. E.; ANANTRAM, M. P. Computational study of the role of counterions and solvent dielectric in determining the conductance of B-DNA. **Physical Review E**, v. 107, n. 4, p. 044404, 2023. DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevE.107.044404.

WANG, Y.; HUANG, R.; FENG, S.; MO, R. Advances in nanocarriers for targeted drug delivery and controlled drug release. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 23, n. 5, p. 513-528, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/S1875-5364(25)60861-2.

WENTORF JR., R. H. Cubic form of boron nitride. **The Journal of Chemical Physics**, v. 26, n. 4, p. 956-956, 1957. DOI: https://doi.org/10.1063/1.1745964.

WU, Y.; WAGNER, L. K.; ALURU, N. R. Hexagonal boron nitride and water interaction parameters. **The Journal of chemical physics**, v. 144, n. 16, 2016. DOI: https://doi.org/10.1063/1.4947094.

WU, S.; TIAN, L. Diverse phytochemicals and bioactivities in the ancient fruit and modern functional food pomegranate (Punica granatum). **Molecules**, v. 22, n. 10, p. 1606, 2017. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules22101606.

XU, H.; WANG, Qi; FAN, G.; CHU, X. Theoretical study of boron nitride nanotubes as drug delivery vehicles of some anticancer drugs. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 137, n. 7, p. 104, 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/s00214-018-2284-2.

XU, X.; LIU, A.; LIU, S.; MA, Y.; ZHANG, X.; ZHANG, M.; ZHAO, J.; SUN, S.; SUN, X. Application of molecular dynamics simulation in self-assembled cancer nanomedicine. **Biomaterials Research**, v. 27, n. 1, p. 39, 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s40824-023-00386-7.

YAMANAKA, A.; JONO, R.; TEJIMA, S.; FUJITA, J. I. Molecular dynamics simulation of carbon nanotube growth under a tensile strain. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 5625, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-024-56244-6.

ZARE, H.; AHMADI, S.; GHASEMI, A.; GHANBARI, M.; RABIEE, N.; BAGHERZADEH, M.; KARIMI, M.; WEBSTER, T. J; HAMBLIN, M. R; MOSTAFAVI, E. Carbon nanotubes: smart drug/gene delivery carriers. **International journal of nanomedicine**, p. 1681-1706, 2021. DOI: https://doi.org/10.2147/IJN.S299448.

ZARE, M.; SALEHEEN, M. S.; SINGH, N.; ULINE, M. J.; FAHEEM, M.; HEYDEN, A. Liquid-phase effects on adsorption processes in heterogeneous catalysis. **JACS Au**, v. 2, n. 9, p. 2119-2134, 2022. DOI: https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00389.

ZHANG, L; GU, F. X; CHAN, J. M; WANG, A. Z; LANGER, R. S; FAROKHZAD, O. C. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 83, n. 5, p. 761-769, 2008. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100400.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical chemistry accounts**, v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008. DOI: https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x.

ZHENG, X.; DU, Y.; CHAI, Y.; ZHENG, Y. A DFT− Based Mechanism Analysis of the Cyclodextrin Inclusion on the Radical Scavenging Activity of Apigenin. **Antioxidants**, v. 12, n. 11, p. 2018, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox12112018.

ZHOU, C.; LAI, C.; ZHANG, C.; ZENG, G.; HUANG, D.; CHENG, M.; HU, L.; XIONG, W.; CHEN, M.; WANG, J.; YANG, Y.; JIANG, L. Semiconductor/boron nitride composites: synthesis, properties, and photocatalysis applications. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 238, p. 6-18, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.07.011.

ZHUO, L. G.; LIAO, W.; YU, Z. X. A frontier molecular orbital theory approach to understanding the Mayr equation and to quantifying nucleophilicity and electrophilicity by using HOMO and LUMO energies. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n. 4, p. 336-345, 2012. DOI: https://doi.org/10.1002/ajoc.201200103.

# ANEXO I: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1 A EQUÇÃO DE SCHRÖDINGER

Erwin Schrödinger elaborou uma equação fundamental capaz de descrever a energia de um sistema. Com base no princípio de Fermat, Schröndinger estabeleceu uma equação que pudesse descrever o comportamento ondulatório da matéria. Do ponto de vista mecânico a determinação da estrutura e propriedades de um sistema de férmions se resume na resolução da Equação 1.1, que representa a Equação de Schrödinger independentemente do tempo e não relativística (Parr; Weitao, 1989; Szabo; Ostlund, 2012).

$$\widehat{H}\Psi = E\Psi \tag{1.1}$$

Na Equação 1.1 o “H” está representando o operador Hamiltoniano nuclear e eletrônico, $\Psi$ a função de estado do sistema sob análise. O operador “H” pode ser expresso por meio da Equação 1.2.

$$\widehat{H} = -\sum_{i=1}^{N}\frac{h^2}{8m}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^{M}\frac{h^2}{2m_A}\nabla_{\mathrm{A}}^2 - \sum_{i=1}^{N}\sum_{A=1}^{M}\frac{z_A e^2}{4\pi r_{iA}\varepsilon_0} + \sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{N}\frac{e^2}{4\pi r_{ij}\varepsilon_0} + \sum_{A=1}^{M}\sum_{B=1}^{M}\frac{z_A z_B}{R_{AB}} \tag{1.2}$$

Na Equação 1.2 os dois primeiros termos representam a energia cinética dos elétrons e dos núcleos, o terceiro termo a interação atrativa entre núcleos e elétrons e os dois últimos termos as energias repulsivas das interações entre elétrons e núcleos respectivamente.

O termo “$Z_A$” representa a carga do átomo A, “$R_{AB}$” a distância entre os núcleos A e B e os termos "$\nabla_i^2$" e "$\nabla^2$" representam os operadores Laplacianos envolvendo a diferenciação com respeito às coordenadas do enésimo elétron e núcleo respectivamente.

A equação de Schrödinger só pode ser resolvida de forma exata e analítica para sistemas mais simples (Szabo; Ostlund, 2012). Para situações mais complexas é necessário fazer algumas aproximações e simplificações como a aproximação de Born-Oppenheimer, Hartree-Fock para os métodos *ab initio* e PM7, MNDO para os semiempíricos, por exemplo (Fock, 1930; Hartree, 1928) .

### 1.1 O método Hartree-Fock

Devido à complexidade em volta da equação de Schrödinger para sistemas polieletrônicos, foram desenvolvidos métodos aproximados com o intuito de descrever as características de sistemas mais complexos, dentre eles o Método Hartree-Fock (Fock, 1930; Hartree, 1928; Slater, 1930). O método baseia-se na combinação do princípio variacopnal com a função de onda de um sistema molecular, representada por um determinante de Slater, utilizando-se da aproximação de Born-Oppenheimer (Szabo; Ostlund, 2012).

Pelo fato de os determinantes de Slater apresentarem-se como funções grandes e de difícil resolução, são utilizados conjuntos de funções de base para a realização dos estudos teóricos. As funções de base mais utilizadas são as do tipo gaussianas pois é mais fácil de resolver integrais desse tipo de função. As funções do tipo gaussianas podem ser escritas em coordenadas cartesianas, como mostra a Equação 1.3 de modo que *l, m e n* são números inteiros, *N* é a constante de normalização e o valor de ( *r* ) pode ser obtido conforme a Equação 1.4 (Moraes, 2008).

$$G(x,y,z) = Nx^l y^m z^n e^{-ar^2} \quad 1.3$$

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \quad 1.4$$

A expansão dos orbitais em conjunto fixo de funções de base foi proposto por Roothaan com o objetivo de limitar a variação dos orbitais (Roothaan, 1951), e este método ficou conhecido como método de Hartree-Fock-Roothaan.

### 1.2 Teoria do Funcional Densidade

Hohenberg, P. e Kohn, W (Hohenberg; Kohn, 1964), demonstraram que a energia exata de um sistema de muitos corpos no estado fundamental não-degenerado pode ser determinada por meio de estudo de sua densidade eletrônica, equações 1.5 e 1.6, de tal modo que a energia é um funcional de densidade do sistema

no estado fundamental, ou seja, a energia é um funcional da densidade. O aperfeiçoamento do DFT utilizando uma abordagem diferente e incluíram um termo referente ao potencial de troca e correlação eletrônica (Kohn; Sham, 1965).

$$E_v[\rho(r)] = \int x(r)\rho(r)\,dr + F[\rho] \quad 1.5$$

$$F[\rho] = < \Psi \left| \hat{T} + \hat{V}_{ee} \right| \Psi > \quad 1.6$$

A DFT busca o estudo das propriedades fundamentais de sistemas moleculares, utilizando como ferramenta a densidade eletrônica. Porém, a relação entre a energia do orbital molecular mais alto ocupado (HOMO) e o potencial de ionização apenas pode ser feito utilizando-se um potencial de troca e correlação exato (Trsic, 2009). O que ocasiona resultados diferentes nas energias obtidas pelo método de Kohn-Sham e pelo método de Hartree-Fock.

De modo geral, a utilização de metodologia híbridas, onde as energias de troca são calculadas utilizando-se o método de Hartree-Fock, são mescladas com as energias de correlação e de troca obtidas com a DFT com o intuito de otimizar o desempenho das energias calculados utilizando-se o DFT (Becke, 1993).

## 2 OS MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Os métodos semiempíricos recebem essa denominação porque são utilizando parâmetro obtidos empiricamente com o intuito de reduzir o tempo computacional, sem tornar seus resultados muito discrepantes quando relacionando aos obtidos experimentalmente. Sendo utilizados para prever efetiva e qualitativamente algumas propriedades moleculares.

O método NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) é a base para todos os métodos semiempírico utilizando atualmente, dentre eles o método MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), utilizando por exemplo em estudos para a otimização de nanotubos de carbono, germânio e silício (Vargas, 2009) e o método AM1 (*Austin Model 1*), também utilizado em estudos para caracterização de propriedades de ZnO (Moraes, 2008).

Em 1989 Stewart criou o método PM3 (*Parametrized Model 3*), contando com 21 elementos parametrizados utilizando como base formulações de método AM1. Dentre as implementações feitas, a principal consiste na inclusão de duas gaussianas por átomo ao invés de quatro, na função de repulsão nuclear, como no método AM1 (Stewart, 1989).

Stewart fez uma nova parametrização no método PM3 e implementou o método PM5, aumentando de 21 para 37 elementos parametrizados, no programa MOPAC 2002. Ele implementou o método PM6 no programa MOPAC 2009, aumentando para 70 o número de elementos parametrizados (Stewart, 2007); (Stewart, 2008) e o método PM7 no programa MOPAC 2012, no qual foi feita uma reotimização dos parâmetros implementados no método PM6 (Stewart, 2013); (MOPAC2012, 2012)

O método PM7 é considerado uma nova versão do AM1, PM3 com 83 parametrizações, usando dados experimentais e alguns *ab initio* para os átomos: H, He, Li, Be, B, C, N, O, F, Ne, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, Ar, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Br, Kr, Rb, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Te, I, Xe, Cs, Ba, La, Lu, Hf, Ta, W, Ph, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, +15 *lathanides sparkles.* Além de redução no tempo computacional, o PM7 é mais preciso e com correção de graves erros do PM3 e AM1 (MOPAC2012, 2012) A Tabela I mostra a comparação entre os métodos semiempíricos quanto ao número de compostos usados para a parametrização.

**Tabela I -** comparações entre métodos semiempíricos.

| ANO | MÉTODO | Compostos usados para parametrização | experimental |
|---|---|---|---|
| 1977 | MNDO | 39 | Experimental |
| 1985 | AM1 | ~200 | Experimental |
| 1989 | PM3 | ~500 | Experimental |
| 2007 | PM6 | > 9000 | Experimental e *ab initio* |
| 2012 | PM7 | > 9000 | Experimental e *ab initio* |

## 3 OS MÉTODOS *AB INÍTIO*

Métodos *ab initio* cuja expressão latina significa “desde o princípio” são métodos que buscam a resolução das auto-funções pelo Hamiltoniano fundamental sem parametrizações, ou seja, partindo-se apenas das constantes fundamentais, considerando-se todas as interações eletrônicas em uma molécula (Parr; Weitao, 1989).

Apresenta como vantagens a confiabilidade e exatidão dos resultados para sistemas de poucos átomos. Portanto, poderiam ser usados como parâmetro para conferir o desempenho de outros resultados calculados com métodos semiempíricos. Entretanto em sistemas muito grandes pode tornar o tempo computacional alto devido ao grande número de combinações causadas pelo elevado número de auto-funções.

**APÊNDICE I**

```
#!/bin/bash
#UEG - UnUCET - Nanotubos das formas [(XY)n]m, com n e m PARES E IMPARES
#FORMA ZIG-ZAG ou BARCO  - v.08
#Prof. Dr. José Divino dos Santos
#como executar: ./shell-nano-otim-xy-par-impar.sh $1 $2 $3 $4 $5 $6 $7 $8 $9 $10
$11 $12 $13 $14

pi=` echo "scale=10;4*a(1)"|bc -l `

n0=$1        #Numero de atomos na base  GaAs, ZnO, C, BN ...
m=$2         #Numero de niveis do nanotubo
d=$3         #distancia X-X
tipo=$4      #tipo de crescimento - zig ou bar
atomo1=$5    #Simbolo atomico 1
atomo2=$6    #Simbolo atomico 2
metodo=$7    #Metodo semiempirico - MNDO, AM1, PM3
multi=$8     #Multiplicidades - SINGLET, DOUBLET, TRIPLET, QUARTET ...
carga=$9     #Cargas - +2, +1, 0, -1, -2 ...
shift;shift;shift;shift;shift;shift;shift;shift;shift;
metodoAb=$1  #Metodo Ab-initio: HF, RHF, UHF, DFT, ...
baseAb=$2    #Base Ab-initio: 3-21G, 6-31G, lanl2dz, GEN, ...
multiAb=$3   #Multiplicidades  abinitio: 1, 2, 3, 4 ...
cargaAb=$4   #Cargas - +2, +1, 0, -1, -2 ...
grad=$5      #Gradiente procurado

fatd1=1.0  #fator de D1=fatd1*D1
fatd2=1.0  #fator de D2=fatd2*D2
fatd3=1.0  #fator de D3=fatd3*D3
otimd=1.0  #otimizador de distancia
otima=1.0  #otimizador de angulo
otimt=1.0  #otimizador de torsao

#Exemplos:


if [ "${tipo}" = "zig" ]
then

   #Crescimento ZIG-ZAG

  n=` echo "${n0}"|bc -l ` #numero de atomos X na base

  nome=nano${tipo}-${atomo1}${atomo2}-n${n}-m${m}-${metodo}-${multi}-c${carga}

  te=` echo "scale=10;(0.0000*2*${pi}/${n})"|bc -l `  #angulo inicial; zero grau

  dte=` echo "scale=10;(2*${pi}/${n})"|bc -l ` #incremento do angulo
  D1=`echo "scale=10;${fatd1}*(2*${d}*c(${pi}/6))"|bc -l ` # distancia basica X-X
```

```
  ra=100000 #raio ZIG-ZAG
  #ra=`echo "scale=10;(${D1})/(sqrt(2 - 2*c(2*${pi}/${n})))"|bc -l ` #raio ZIG-ZAG
  #curv=`echo "scale=10;1/${ra}"|bc -l ` # distancia basica do ZIG-ZAG

  inc1=0.00000
  inc2=` echo "scale=10;1.0000*(${pi}/${n})"|bc -l ` #angulo inicial de Y
  incte=` echo "scale=10;1.0000*(${pi}/${n})"|bc -l ` #incremento do angulo no nivel

  D2=`echo "scale=10;${fatd2}*(${d}*s(${pi}/6))"|bc -l `  # incr D2*fat2
  D3=`echo "scale=10;${fatd3}*(${d} + ${d}*s(${pi}/6))"|bc -l `  # incr D3*fat3

  tx=`echo "scale=10;-${ra}*c(${te} + ${inc1})"|bc -l ` #translacao em x
  ty=`echo "scale=10;-${ra}*s(${te} + ${inc1})"|bc -l ` #translacao em y

  z2=`echo "scale=10;0.0000*s(${pi}/6)"|bc -l `   #coord z2


#   echo "  ${metodo} PREC SHIFT1000 DEBUG LET T=1999999 + " > ${nome}.dat
#   echo "  DUMP=250000 XYZ PL GEO-OK ${multi} CHARGE=${carga}  " >>
${nome}.dat
   echo "  ${metodo} UHF CYCLES=30000 PREC SHIFT1000 DEBUG LET
T=19999999 + " > ${nome}.dat
   echo "  DUMP=250000 AUX GNORM=0.01 PL GEO-OK ${multi}
CHARGE=${carga} " >> ${nome}.dat
   echo "  ${nome}" >> ${nome}.dat
   echo "         " >> ${nome}.dat

   j=1
   while [ ${j} -le ${m} ]
   do

    i=1
    while [ ${i} -le ${n} ]
    do

      x1=`echo "scale=10;${tx} + ${ra}*c(${te} + ${inc1})"|bc -l `   #coord x1
      y1=`echo "scale=10;${ty} + ${ra}*s(${te} + ${inc1})"|bc -l `  #coord y1

      x2=`echo "scale=10;${tx} + ${ra}*c(${te} + ${inc2})"|bc -l `   #coord x2
      y2=`echo "scale=10;${ty} + ${ra}*s(${te} + ${inc2})"|bc -l `  #coord y2

      echo "${atomo1} ${x1}  1  ${y1}  1  ${z2}  1 " >> ${nome}.dat
      echo "${atomo2} ${x2}  1  ${y2}  1  ${D2}  1 " >> ${nome}.dat

      te=` echo "scale=10;${te} + ${dte}"|bc -l `

      i=` expr ${i} + 1 `

    done
```

```
    z2=` echo "scale=10;${z2} + ${D3}"|bc -l `
    D2=` echo "scale=10;${D2} + ${D3}"|bc -l `
    inc1=` echo "scale=10;${inc1} + ((-1)^(${j}-1))*${incte}"|bc -l `
    inc2=` echo "scale=10;${inc2} + ((-1)^(${j}-1))*${incte}"|bc -l `
    j=` expr ${j} + 1 `

  done

 #rodar-mopac2016.sh  ${nome}.dat
 #/opt/mopac/MOPAC2016.exe  ${nome}.dat
 conv-xyz-dat-gjf-supercomputador.sh  ${nome} ${metodoAb}  ${baseAb}
${cargaAb} ${multiAb}   14   24

#  conv-arc-dat-gjf.sh ${nome} ${metodoAb} ${baseAb} ${cargaAb} ${multiAb}
#  echo "batg03-vulc ${nome} " >> fila-abinitio-varredor.sh
#  batg03-vulc ${nome}
#  grep -H "SCF Done" ${nome}.log >> energias-abi-varredor.sh

else

  #Crescimento BARCO

  n=` echo "${n0}"|bc -l ` #numero de carbono vezes quatro

  nome=nano${tipo}-${atomo1}${atomo2}-n${n}-m${m}-${metodo}-${multi}-c${carga}

  te=` echo "scale=10;0.0000*(2*${pi}/${n})"|bc -l ` # angulo
  te0=` echo "scale=10;2*${pi}/${n}"|bc -l ` # angulo
  incte=` echo "scale=10;${pi}/${n}"|bc -l ` #incremento do angulo de nivel
  dte=` echo "scale=10;(2*${pi}/${n})"|bc -l ` #incremento do angulo maior - Zn-Zn
  D1=`echo "scale=10;${fatd1}*(2*(${d} + ${d}*c(2*${pi}/${n})))"|bc -l ` # distancia
basica do BARCO
  ra=`echo "scale=10;(${D1})/(sqrt(2 - 2*c(2*${pi}/${n})))"|bc -l ` #raio BARCO
  #curv=`echo "scale=10;1/${ra}"|bc -l ` # curvatura BARCO

  #echo "curv=${curv}"

  inc=0.00000
  dte1=` echo "scale=10;${fatd2}*(${te0}/3)"|bc -l ` #incremento do angulo menor -
Zn-O
  D3=`echo "scale=10;${fatd3}*(${d}*s(${pi}/3))"|bc -l ` # incr em z2*fatdz2

  dz1=`echo "scale=10;${d}*s(${pi}/3)"|bc -l `  # incremento em z1
  #dz2=`echo "scale=10;${fatdz2}*(2*${d}*s(${pi}/3))"|bc -l ` # incr em z2*fatdz2

  tx=`echo "scale=10;-${ra}*c(${te} + ${inc})"|bc -l `     #translacao em x
  ty=`echo "scale=10;-${ra}*s(${te} + ${inc})"|bc -l `     #translacao em y

  z1=`echo "scale=10;0.0000*s(${pi}/6)"|bc -l `          #coord z1
```

```
#  echo "  ${metodo}  PREC  SHIFT1000 DEBUG LET T=1999999 + " > ${nome}.dat
#  echo "  DUMP=250000 XYZ PL GEO-OK ${multi} CHARGE=${carga}  " >>
${nome}.dat
   echo "  ${metodo} UHF CYCLES=30000 PREC SHIFT1000 DEBUG LET
T=19999999 + " > ${nome}.dat
   echo "  DUMP=250000 AUX GNORM=0.01 PL GEO-OK ${multi}
CHARGE=${carga} " >> ${nome}.dat
   echo "  ${nome}" >> ${nome}.dat
   echo "         " >> ${nome}.dat

  j=1
  while [ ${j} -le ${m} ]
  do

    i=1
    while [ ${i} -le ${n} ]
    do

     x1=`echo "scale=10;${tx} + ${ra}*c(${te} + ${inc})"|bc -l `      #coord x1
     y1=`echo "scale=10;${ty} + ${ra}*s(${te} + ${inc})"|bc -l `      #coord y1

     x2=`echo "scale=10;${tx} + ${ra}*c(${te} + ${dte1} + ${inc})"|bc -l `  #coord x2
     y2=`echo "scale=10;${ty} + ${ra}*s(${te} + ${dte1} + ${inc})"|bc -l `  #coord y2

    echo "${atomo1}   ${x1}  1  ${y1}   1   ${z1}  1 " >> ${nome}.dat
    echo "${atomo2}   ${x2}  1  ${y2}   1   ${z1}  1 " >> ${nome}.dat

     te=` echo "scale=10;${te} + ${dte}"|bc -l `
     #z1=` echo "scale=10;${z1} + ((-1)^${i})*${dz1}"|bc -l `

     i=` expr ${i} + 1 `

    done

    z1=` echo "scale=10;${z1} + ${D3}"|bc -l `
    inc=` echo "scale=10;${inc} + ((-1)^(${j}))*${incte}"|bc -l `

    j=` expr ${j} + 1 `

  done

  #rasmol -mopac ${nome}.dat

  #rodar-mopac2016.sh  ${nome}.dat
  #/opt/mopac/MOPAC2016.exe  ${nome}.dat
  conv-xyz-dat-gjf-supercomputador.sh  ${nome} ${metodoAb}  ${baseAb}
${cargaAb} ${multiAb}   14   24

#  conv-arc-dat-gjf.sh ${nome} ${metodoAb} ${baseAb} ${cargaAb} ${multiAb}
#  echo "batg03-vulc ${nome} " >> fila-abinitio-varredor.sh
```

```
#  batg03-vulc ${nome}
#  grep -H "SCF Done" ${nome}.log >> energias-abi-varredor.sh
```