

ADSORÇÃO DO FÁRMACO NIMESULIDA EM NANOESTRUTURAS DE CARBONO¹

THE ADSORPTION OF THE NIMESULIDE DRUG IN CARBON NANOSTRUCTURES

Iuri Medeiros Jauris², Patrícia Ferreira Schopf³, Cláudia Lange dos Santos⁴,
Solange Binotto Fagan⁴ e Ivana Zanella da Silva⁵

RESUMO

O tratamento irregular de resíduos industriais e o descarte inadequado de lixo doméstico estão entre os principais motivos que tem contribuído para uma crescente poluição de rios, córregos e riachos, levando a uma contaminação destes corpos aquáticos. Em adição, os processos atuais comumente aplicados para purificação e tratamento de água, embora eliminem os agentes patogênicos, não são capazes de remover alguns outros tipos de contaminantes como por exemplo moléculas solubilizadas de baixo peso molecular, como alguns tipos de fármacos. A adsorção é atualmente a técnica considerada como a mais promissora e robusta para purificação de águas residuais, aliando baixo custo e alta eficiência. Paralelamente, os nanomateriais de carbono vêm sendo amplamente explorados para adsorção e remoção de poluentes diversos destas águas residuais, principalmente devido a boa estabilidade química, baixa densidade e diversidade estrutural que estes materiais apresentam. Assim, nesse trabalho, foi avaliada a interação das nanoestruturas de carbono com o fármaco nimesulida através de simulações computacionais, com intuito de explorar a capacidade de adsorção da nimesulida por estes nanomateriais de carbono. Os resultados mostram que as interações ocorreram via adsorção física, sem mudanças significativas na parte estrutural e eletrônica dos seus constituintes. A maior estabilidade foi obtida com nanotubo interagindo com o fármaco onde se obteve uma energia de ligação de 1eV.

Palavras-chave: *ab initio*, nanotecnologia, nanomateriais de carbono, teoria do funcional da densidade.

ABSTRACT

The uneven treatment of industrial waste and the improper disposal of household waste are among the main reasons that have contributed for the increasing pollution of rivers, streams and creeks, which leads to the contamination of these water bodies. In addition, the current methods commonly applied for the purification and water treatment, although they can eliminate the pathogen agents, are unable to remove any other contaminants such as solubilized molecules of low molecular weight, as some types of drugs. Adsorption is the technique currently considered as the most promising and robust for purification of waste waters, combining low cost and high efficiency. In addition, carbon nanomaterials have been widely exploited for the adsorption and removal of various pollutants from wastewater, mainly due to the good chemical stability, low density and structural diversity that these materials exhibit. Thus, in this work, the interaction of carbon nanostructures with the drug nimesulide through computer simulations was evaluated, aiming to explore the adsorption capacity of nimesulide for these carbon nanomaterials. The results show that the interactions occurred via physical adsorption without significant changes in the electronic and structural part of its constituents. The improved stability was obtained with the nanotube interacting with the drug where the binding energy reached 1eV.

Keywords: *ab initio*, nanotechnology, carbon nanomaterials, density functional theory.

¹ Trabalho realizado no Programa de Pós-graduação em Nanociências.

² Aluno de doutorado do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano.

³ Acadêmica do Curso de Engenharia Biomédica - Centro Universitário Franciscano.

⁴ Colaboradores. Curso de Física Médica - Centro Universitário Franciscano.

⁵ Orientadora. Curso de Física Médica - Centro Universitário Franciscano.

INTRODUÇÃO

O rápido desenvolvimento industrial nas últimas décadas, bem como o crescimento desordenado das cidades, aliado à falta de preocupação com o tratamento de resíduos ou o descarte inadequado destes, estão entre as principais fontes de liberação descontrolada de poluentes em efluentes aquáticos, os quais podem acarretar danos praticamente irreversíveis ao meio ambiente, a flora e a fauna nativas, e até mesmo afetar diretamente os seres humanos (GHISHELLI; JARDIM, 2007; BILA; DEZOTTI, 2007). Fármacos e poluentes orgânicos persistentes (POP), por exemplo, são classes de substâncias muito investigadas devido, principalmente, aos seus efeitos no meio ambiente (BILA; DEZOTTI, 2007).

A nimesulida é um fármaco anti-inflamatório não esteroide, que apresenta uma toxicidade aguda moderada, porém pouco se sabe sobre a sua toxicidade crônica. Este fármaco pode levar a lesões no fígado, tendo sido inclusive retirado de circulação de alguns países como EUA, Alemanha e Canadá (BESSONE, 2010). Em maio de 2007 a comercialização da nimesulida foi suspensa na Irlanda devido a estudos que detectaram concentrações desse fármaco acima dos níveis permitidos em águas provenientes de estações de tratamento. Porém, em dezembro do mesmo ano, após uma avaliação da Agência Europeia de Medicina, foi revogada a suspensão da comercialização desse fármaco. Em 2011, cerca de apenas 3% das formulações em gel estavam licenciadas para uso (LACEY et al., 2012).

Dentre diversas técnicas utilizadas para a remoção e descontaminação de poluentes de águas residuais destaca-se a técnica de adsorção. Contudo, a capacidade de adsorção, e posteriormente descontaminação, depende diretamente da escolha de um material adsorvente adequado (BERGMANN; MACHADO, 2015). Uma classe de materiais emergentes em pesquisas atuais, no que concerne ao tratamento de efluentes, são as chamadas nanoestruturas de carbono (CHOWDHURY; BALASUBRAMANIAN, 2014). Diversos autores têm relatado a capacidade destes nanomateriais de remover uma gama diversa de contaminantes de soluções aquosas, tais como, antibióticos, metais pesados, corantes, dentre outros (CHOWDHURY; BALASUBRAMANIAN, 2014). Tal capacidade de remoção é atribuída principalmente à dimensionalidade intrínseca desses materiais, fazendo com que possuam alta área de superfície, além de propriedades texturais e eletrônicas ímpares (BERGMANN; MACHADO, 2015).

Os nanomateriais de carbono (NTC) como o fulereno, os nanotubos de carbono e o grafeno são formados unicamente por átomos de carbono, o qual está entre os elementos químicos mais abundantes em massa no universo e possui a versatilidade de formar diversos compostos e alótropos devido aos diferentes tipos de ligações químicas que podem apresentar. O fulereno C_{60} possui geometria esférica e diâmetro aproximado de $0,710 \pm 0,007$ nm (DRESSELHAUS et al., 1996). A superfície do C_{60} contém 20 hexágonos e 12 pentágonos, sendo que cada átomo está ligado a outros três átomos de carbono, formando uma ligação do tipo sp^2 . Adicionalmente, o grafeno é o nome dado a uma monocamada planar de átomos de carbono dispostos em uma rede bidimensional (2D) hexagonal,

apresentando um aspecto semelhante a um favo de mel (RAO; MAITRA; MATTE, 2012). O grafeno possui hibridização sp^2 onde os átomos de carbono fazem ligações covalentes uns com os outros (chamadas de ligações σ). O outro orbital $2p_z$, que é perpendicular ao plano do grafeno, forma a ligação π (RAO; MAITRA; MATTE, 2012). Já os nanotubos de carbono podem ser entendidos, teoricamente, como uma “folha” ou camada de grafeno enrolada formando um cilindro perfeito (RAO; MAITRA; MATTE, 2012). Em relação às propriedades eletrônicas, os nanotubos podem ser metálicos ou semicondutores dependendo da sua quiralidade, parâmetro o qual está relacionado diretamente com o formato da sua borda ou extremidade (DRESSELHAUS et al. 2004). Segundo Zanella et al. (2007), a nimesulida interage via um regime de adsorção física com nanotubos de carbono com extremidade/borda fechada. Já dopando-se o nanotubo com Si, os autores verificaram que as propriedades eletrônicas modificavam-se drasticamente, de forma que a energia de ligação neste caso apresentou valores superiores aos comumente encontrados em regimes de adsorção física.

A partir desse cenário o objetivo desse estudo foi avaliar a interação das nanoestruturas de carbono com o fármaco nimesulida através de simulações computacionais e, consecutivamente, explorar a capacidade de adsorção da nimesulida por estes nanomateriais.

METODOLOGIA

As propriedades eletrônicas e estruturais da interação entre o fármaco nimesulida e os nanomateriais de carbono, em diferentes arranjos/conformações, foram obtidos via cálculos *ab initio* baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e implementados pelo programa SIESTA (SOLER et al., 2002). Parâmetros de cálculo e aproximações utilizadas incluem *energy shift* de 0,05 eV, aproximação por densidade local (LDA) (CEPERLEY; ALDER, 1980) para o termo de troca e correlação, elétrons de caroço descritos pelos pseudo potenciais de Troullier-Martins (TROULLIER; MARTINS, 1991) e a uma base duplo-zeta polarizada (DZP). O raio de corte para integração na malha foi de 300 Ry. O número de pontos k 's para integração na primeira zona de Brillouin foi de $1 \times 1 \times 12$ para os NTC (8,0) e $3 \times 1 \times 3$ para o grafeno. As posições atômicas foram otimizadas através do algoritmo do gradiente conjugado (CG). As energias de ligação foram calculadas usando a correção de erro de sobreposição de bases (BSSE) (BOYS; BERNARDI, 1970), a partir da seguinte expressão:

$$\text{Energia de ligação} = E[\textit{nano} + \textit{fármaco}] - (E[\textit{nano} + \textit{fármaco}_{ghost}] + E[\textit{nano}_{ghost} + \textit{fármaco}])$$

em que: $E(\textit{nano} + \textit{fármaco})$ é a energia total do sistema; $E(\textit{nano} + \textit{fármaco}_{ghost})$ é a energia da nanoestrutura isolada; e $E(\textit{nano}_{ghost} + \textit{fármaco})$ é a energia do fármaco isolado. O sobrescrito “ghost” refere-se à base atômica colocados nas posições do fármaco ou da nano, mas sem os potenciais atômicos que representam os átomos reais nestas posições.

RESULTADOS

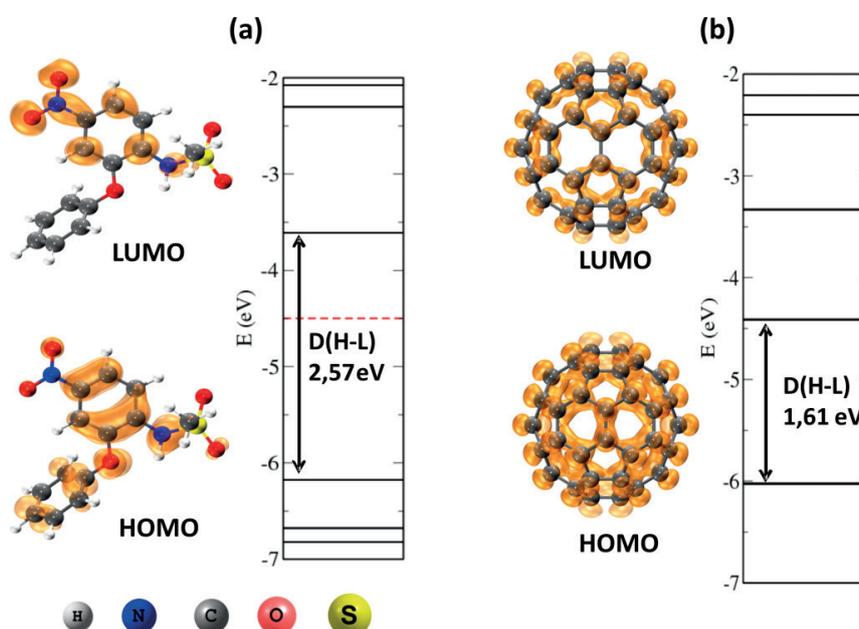
NANOESTRUTURAS DE CARBONO E NIMESULIDA ISOLADOS

Inicialmente fez-se um estudo da estrutura molecular e eletrônica do fármaco nimesulida (NIME) e dos nanomateriais de carbono, dentre eles: fulereno (C_{60}), NTC (8,0) e do grafeno(G) isolados.

Como pode ser visto na figura 1(a), após a otimização estrutural, a nimesulida não apresenta uma configuração geométrica planar em toda a sua extensão, mantendo os anéis benzênicos em planos diferentes, ou seja, há um ângulo torcional entre os anéis, o que tende a enfraquecer as interações do tipo π - π entre o fármaco e os nanomateriais de carbono, a medida que numa posterior interação poderá haver um afastamento maior entre os anéis aromáticos do fármaco e dos nanomateriais. Também para este fármaco, a diferença na energia entre o orbital molecular de mais alta energia ocupado (HOMO) (do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) e o orbital molecular de mais baixa energia desocupado (LUMO) (do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), é relativamente alta, o que confere uma maior “estabilidade” (baixa reatividade) às moléculas estudadas. Dessa forma, quanto menor for a diferença HOMO-LUMO ($\Delta H-L$) da molécula mais suscetível ela será em aceitar ou doar cargas.

Já em relação à densidade de carga para a nimesulida, no HOMO a densidade de carga também se localiza principalmente sobre os anéis aromáticos, porém no LUMO a carga concentra-se principalmente no grupo NO_2 e no anel benzênico vizinho a este grupamento. Dessa forma este grupamento NO_2 apresenta-se bastante favorável a receber cargas, podendo, portanto, ser o sítio mais relevante para a posterior interação com os nanomateriais de carbono.

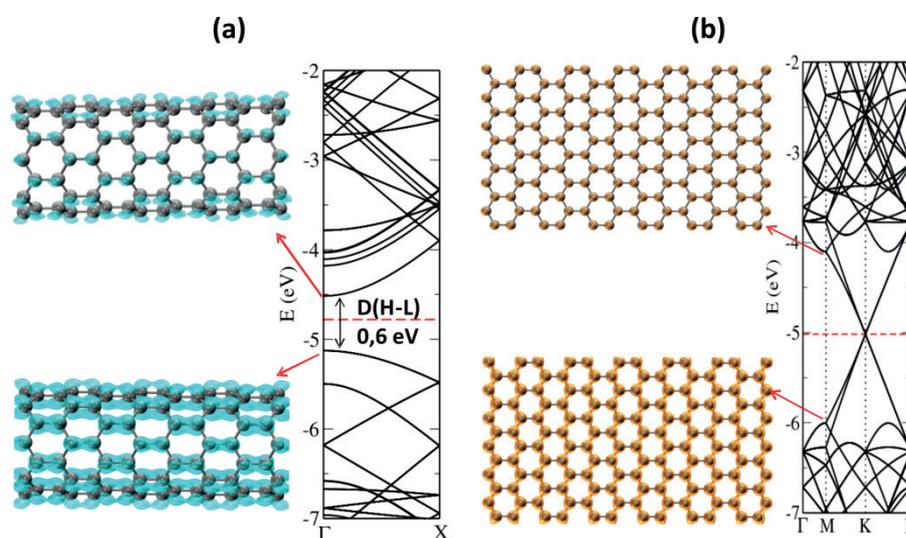
Figura 1 - Estrutura otimizada, níveis de energia e densidade de carga para (a) fármaco nimesulida e (b) o fulereno C_{60} . O valor da isosuperfície para o *plot* de carga foi de 0,001 e/Bohr^3 .



O fulereno C_{60} , figura 1(b), apresentou uma distância C-C de 1,44Å e uma diferença HOMO-LUMO ($\Delta H-L$) de 1,61 eV, o que está de acordo com os resultados da literatura (KROTO et al., 1985; DRESSELHAUS et al., 2004). É possível verificar que a densidade de carga está homogeneamente distribuída sobre toda superfície do C_{60} , ou seja, todos os sítios apresentam praticamente a mesma reatividade, ou seja são igualmente “atrativos” para possíveis interações com outras moléculas. Vale salientar, entretanto, que os anéis pentagonais devido as ligações sp^2 desemparelhadas, apresentam-se pouco mais reativos que os hexagonais no fulereno C_{60} (DRESSELHAUS et al, 1996). Além disso, nota-se uma densidade de carga maior na região do HOMO do que para o LUMO, indicando que este fulereno teria uma tendência maior de doar cargas.

Para o NTC (8,0), cujo diâmetro é de 6,4 Å, (Figura 2(a)) encontrou-se um valor de *gap* de 0,6 eV, e uma distância C-C de 1,44Å. Esses resultados estão de acordo com os dados da literatura (DRESSELHAUS et al., 2004). Com relação aos plots de densidade de carga do topo da banda de valência e do fundo da banda de condução, observa-se o mesmo comportamento visualizado para o fulereno, ou seja, ambas são distribuídas de forma homogênea sobre a superfície do nanotubo. Tais resultados demonstram a validade da metodologia, uma vez que para os NTCs sem impurezas, defeitos, ou moléculas adsorvidas, os sítios devem apresentar densidade de carga uniforme.

Figura 2 - Estrutura otimizada, níveis de energia e densidade de carga para (a) NTC (8,0) e (b) grafeno. O valor da isosuperfície para o *plot* de carga foi de 0,001 e/Bohr^3 .



Conforme pode ser visto na figura 2(b), a estrutura molecular do grafeno após otimização apresenta uma configuração geométrica planar em toda a sua extensão, sendo que a distância C-C é de aproximadamente 1,42Å. Tais resultados apresentam-se de acordo com demais resultados encontrados na literatura (CASTRO NETO et al., 2009; PHILIP WONG; AKINWANDE, 2011). Além disso, pela banda de energia para o grafeno vemos que a banda de condução toca a banda de valência exatamente no ponto K da zona de Brillouin, sendo o grafeno considerado, portanto, um semiconductor de *gap* nulo, em acordo com outros resultados já previstos na literatura (CASTRO NETO et al., 2009; PHILIP WONG;

AKINWANDE, 2011). Analisando-se a densidade local de carga, vemos que para a região do HOMO, a carga está uniformemente distribuída sobre todo o plano basal do grafeno pois o grafeno em questão não apresenta defeitos nem grupamentos funcionais que afetariam a distribuição eletrônica na sua superfície. Já na região do LUMO pode-se observar uma concentração menor de carga, embora também esteja homogeneamente distribuída sobre o plano basal do grafeno. Estes resultados estão de acordo com os demais encontrados na literatura, que preveem que, devido a seus anéis aromáticos, a superfície do grafeno puro apresenta-se carregada negativamente, exibindo dessa forma um uma forte tendência a compartilhar e/ou doar cargas (ARRIAGADA; SANHUEZA; NELLI, 2013).

NANOMATERIAIS DE CARBONO INTERAGINDO COM NIMESULIDA

C_{60} + nimesulida

As estruturas otimizadas para a interação do fulereno com a nimesulida são mostradas na figura 3. As energias de ligação, distâncias de interação e diferença HOMO-LUMO são mostradas na tabela 1. Valores negativos de energia de ligação indicam atração entre o fulereno e o fármaco.

Figura 3 - Configurações estudadas do fulereno interagindo com a nimesulida.

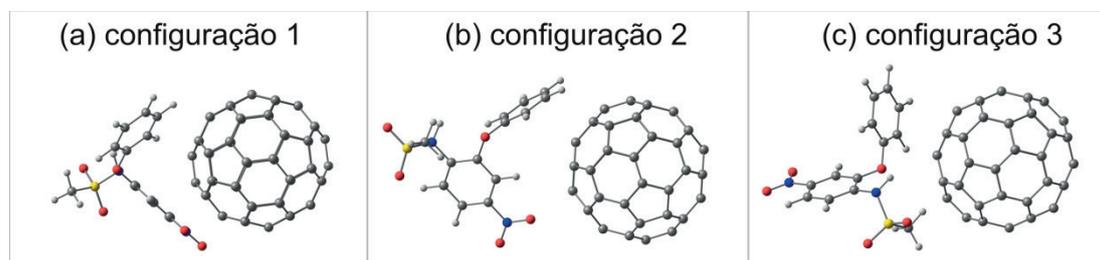


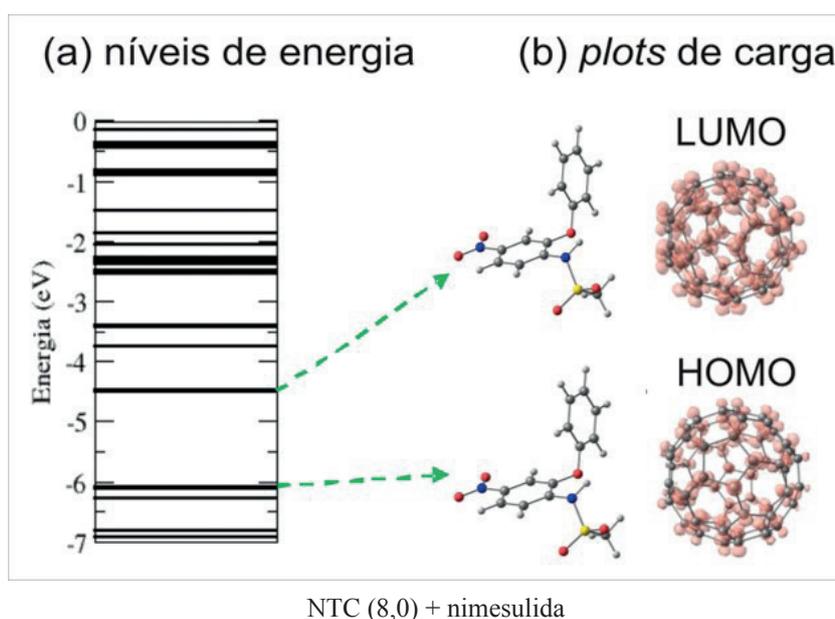
Tabela 1 - Distância inicial, distância final, energia de ligação e diferença HOMO e LUMO (Δ HL) das configurações mais prováveis para a interação C_{60} + nimesulida.

Configuração	Distância inicial(Å)	Distância final(Å)	Energia de ligação (eV)	Δ H-L (eV)
1	Cnano-Hnime = 2,51	Cnano-Hnime = 2,52	-0,5	1,52
2	Cnano-Hnime = 2,23	Cnano-Hnime = 2,63	-0,4	1,55
3	Cnano-Hnime = 2,42	Cnano-Hnime = 2,44	-0,7	1,57

As energias de ligação encontradas para os complexos (fulereno + fármaco) são menores que 0,7 eV em módulo, o que constitui em um regime de adsorção física. É importante salientar que quanto maior a energia de ligação (em módulo), mais estável é a configuração. As distâncias finais entre os átomos mais próximos (carbono do C_{60} e hidrogênio do fármaco) não sofreram alterações significativas em relação às distâncias iniciais, sendo os valores finais de distância de ligação são maiores que os valores de ligações covalentes para esses átomos (entre 1 a 1,8Å), sugerindo portanto, que não há ligação química no siste-

ma resultante. As diferenças HOMO-LUMO obtidas nas configurações do fulereno com a nimesulida também permaneceram similares a do fulereno puro. Com relação ao plot de densidade de carga para o HOMO e o LUMO para a configuração 3 (Figura 4), tanto o HOMO quanto o LUMO têm suas cargas distribuídas de forma homogênea em toda a superfície do fulereno. Esse resultado é novamente um indicativo da fraca interação entre estas moléculas e corrobora os valores de energia, distância de ligação e diferença HOMO-LUMO. Assim a interação do fulereno com a nimesulida ocorre via adsorção física.

Figura 4 - (a) Representação dos níveis de energia e dos (b) *plots* de densidade de carga da configuração 3 que (apresentou maior energia de ligação). O valor da isosuperfície para o *plot* de carga foi de 0,001 e/Bohr^3 .



As estruturas otimizadas para a interação do nanotubo de carbono (8,0) com o fármaco nimesulida são mostradas na figura 5. Já na tabela 2 é possível observar os valores das energias de ligação, as distâncias finais entre as configurações com os respectivos átomos envolvidos e o *gap* para as configurações estudadas na interação entre os NTCs (8,0) e o fármaco nimesulida. Valores negativos de energia de ligação indicam atração entre o NTC (8,0) e o fármaco.

Figura 5 - Configurações estudadas na interação do NTC (8,0) com a nimesulida.

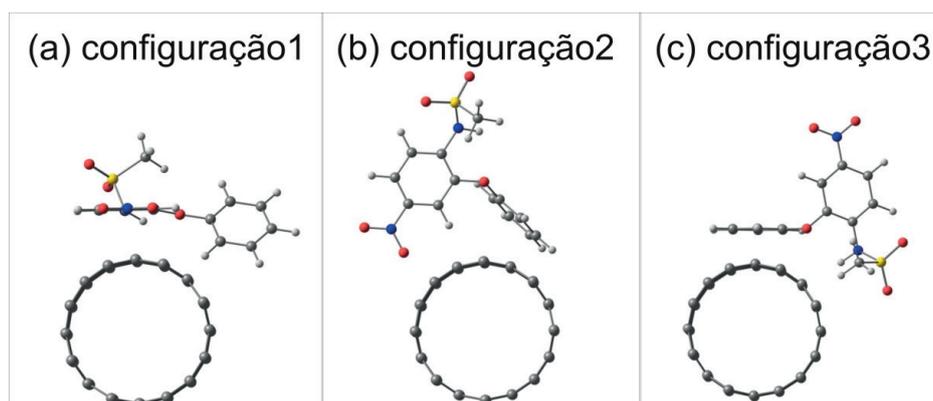
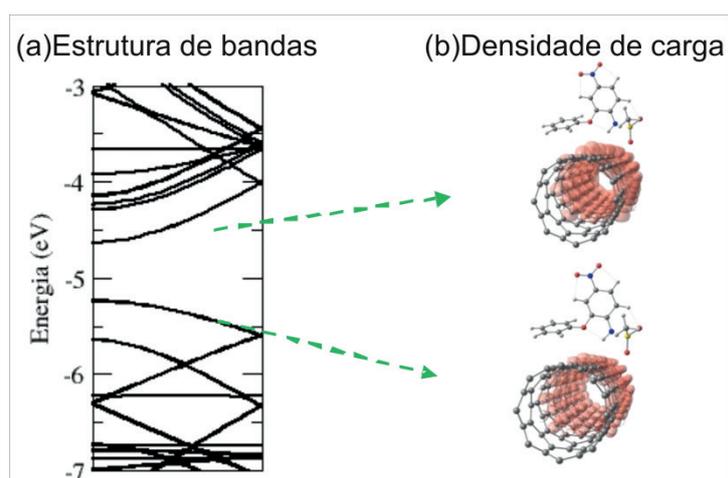


Tabela 2 - Distância inicial, distância final, energia de ligação e *gap* das configurações mais prováveis para interação entre o nanotubo (8,0) e o fármaco nimesulida.

Configuração	Distância inicial (Å)	Distância final (Å)	Energia de ligação (eV)	Gap (eV)
1	Cnano-Hnime = 2,56	Cnano-Hnime = 2,34	-0,8	0,6
2	Cnano-Hnime = 2,32	Cnano-Hnime = 2,56	-0,4	0,6
3	Cnano-Hnime = 2,84	Cnano-Hnime = 2,78	-1,0	0,6

Através da tabela 2 é possível observar uma variação entre os valores iniciais e finais das distâncias de ligação entre o nanotubo e a nimesulida. Tais valores comprovam que a nimesulida interage fracamente com o nanotubo, não alterando significativamente a sua conformação final quando comparada a configuração pré simulação. O *gap* de energia, ou seja, a diferença de energia entre o topo da banda de valência e o fundo da banda de condução das configurações do nanotubo com a nimesulida foi de 0,6 eV para todas as configurações estudadas. Além disso, tanto a molécula quanto o NTC (8,0) não alteraram as suas estruturas moleculares após a interação (Figura 6). Tais resultados indicam que estas interações se comportam em regime de adsorção física. Com relação às propriedades eletrônicas, na interação do nanotubo com a nimesulida tanto a banda de condução quanto a banda de valência apresentaram concentração das cargas de forma homogênea e somente no nanotubo, o que demonstra uma baixa transferência de carga entre os sistemas. Também pode-se notar que não há interferência entre os níveis do tubo e do fármaco, sendo apenas uma sobreposição destes níveis, corroborando os indícios de uma adsorção física do fármaco pelo nanotubo.

Figura 6 - (a) Estruturas de bandas e (b) densidade de carga para o topo da banda de valência e para o fundo da banda de condução para a configuração que apresenta maior energia de ligação na interação entre nimesulida e o nanotubo de carbono (8,0). O valor da isosuperfície para o *plot* de carga foi de 0,001 e^-/Bohr^3 .

Grafeno+ nimesulida

Na figura 7 são exibidas as estruturas otimizadas para a interação do grafeno com o fármaco nimesulida. Na sequência, a tabela 3 apresenta os valores das energias de ligação, as distâncias finais entre as configurações com os respectivos átomos envolvidos e a transferência de carga entre o grafeno

no e o fármaco nimesulida. Valores negativos de E_{lig} e Δq indicam, respectivamente, que há atração entre o grafeno e a nimesulida, e também que a nimesulida é aceitadora de carga. Observe ainda que na tabela 3, para as configurações envolvendo grafeno interagindo com nimesulida, não foram realizados testes iniciais de distância, afim de diminuir o custo computacional envolvido. Logo ao invés da análise da distância inicial e final optou-se pela análise do valores de transferência de carga, os quais também podem fornecer indícios sobre a intensidade da interação entre o fármaco e o grafeno.

Figura 7 - Configurações estudadas na interação do grafeno com a nimesulida.

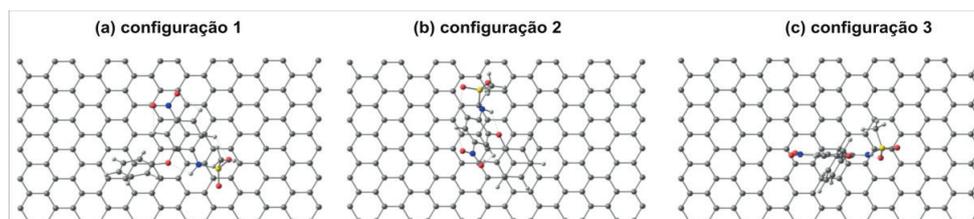
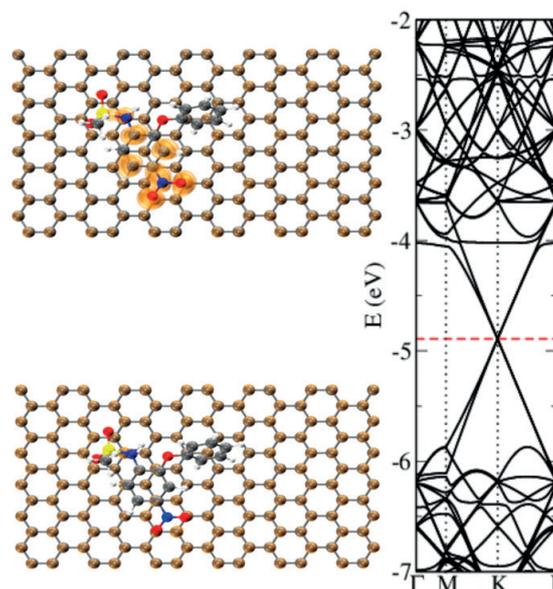


Tabela 3 - Distância final, energia de ligação e transferência de carga das configurações mais prováveis para interação entre o grafeno e o fármaco nimesulida.

Configuração	Distância final(Å)	Energia de ligação(eV)	Δq (e ⁻)
1	Cgraf- Hnime = 2,48	-0,57	-0,07
2	Cgraf - Onime = 2,86	-0,39	-0,01
3	Cgraf - Hnime = 2,28	-0,35	-0,08

Para adsorção da nimesulida em grafeno, é possível observar na tabela 3 que a configuração mais estável exibe energia de ligação relativamente baixa ($\leq 0,57\text{eV}$), característica de um regime de adsorção física. Aliado a este valor de energia, os baixos valores de transferência de carga e distância de ligação altos ou superiores as esperados para ligações químicas, também apontam para uma adsorção física.

Figura 8 - Representação da configuração mais estável, dos níveis de energia e da densidade de carga para a interação entre o fármaco nimesulida e o grafeno. O valor da isosuperfície para o *plot* de carga foi de 0,001 e/Bohr³.



Já na figura 8 é possível verificar que a estrutura mais estável é aquela onde o fármaco encontra-se com os anéis hexagonais de carbono sobre os anéis do grafeno formando um empilhamento do tipo Bernal. Isto ocorre porque nesse caso maximiza-se a compactação entre essas moléculas aumentando-se a área específica, também favorecendo as interações do tipo π - π entre o grafeno e o fármaco.

CONCLUSÃO

Através de simulações computacionais de primeiros princípios estudamos a interação do C_{60} , do NTC (8,0) e do grafeno com a molécula de nimesulida. As interações ocorreram via adsorção física, sem mudanças significativas na parte estrutural e eletrônica dos seus constituintes. A maior estabilidade foi obtida com o nanotubo interagindo com o fármaco onde se obteve uma energia de ligação de 1eV. Isto se deve a curvatura do tubo e da molécula não planar, o que favoreceu as interações do tipo π - π , nesse caso, contribuindo para um aumento na energia de ligação. Cabe salientar também que, embora a curvatura da molécula também possa favorecer a adsorção do fármaco pelo fulereno C_{60} levando-se em conta a mesma configuração para o fármaco interagindo com o fulereno observou-se energias de ligação menores. Tal fato é associado portanto a baixa reatividade da molécula de fulereno, sendo que o fulereno C_{60} apresenta um gap cerca de 2,66 vezes maior que o do nanotubo. Vale lembrar também que, devido a algumas aproximações teóricas utilizadas para os cálculos, não se deve analisar somente o valor de energia de ligação para determinar entre os possíveis regimes de adsorção. Apesar dos valores das energias de ligação serem relativamente altos para a interação do NTC (8,0) com nimesulida, as distâncias de ligação entre os átomos mais próximos envolvidos na interação não são semelhantes às distâncias de ligação entre interações covalentes. As ligações não covalentes são interessantes para sistemas nos quais se busca sensoriamento ou filtragem. Na adsorção por outro lado, deve haver a interação entre as moléculas, mas essa interação não deve ser tão intensa, de modo que o interferente possa ser removido da nanoestrutura. Assim, os sistemas estudados possuem essa propriedade e, portanto, podem ser considerados sistemas promissores para o desenvolvimento de um possível filtro para adsorção de poluentes em águas residuais.

REFERÊNCIAS

ARRIAGADA, D. C.; SANHUEZA, L.; NELLI, M. S. Modeling the physisorption of bisphenol A on graphene and graphene oxide. **Journal of Molecular Modeling**, v. 29, p. 3569-3580, 2013.

BERGMANN, C. P.; MACHADO, F. M. **Carbon Nanomaterials as Adsorbents for Environmental and Biological Applications**. Berlim: Springer International Publishing, 2015. 122p.

BESSONE, F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 16, n. 45, p. 5651, 2010.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, v. 30, p. 651-666, 2007.

BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, p. 553-566, 1970.

CASTRO NETO, A. H. et al. The electronic properties of grapheme. **Reviews of Modern Physics**, v. 81, n. 1, p. 109-162, 2009.

CEPERLEY, D. M.; ALDER B. J. Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method. **Physical Review Letters**, v. 45, p. 566-569, 1980.

CHOWDHURY, S.; BALASUBRAMANIAN, R. Recent advances in the use of graphene-family nanoadsorbents for removal of toxic pollutants from wastewater. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 204, p. 35-56, 2014.

DRESSELHAUS, M. S. et al. **Science of fullerenes and carbon nanotubes: their properties and applications**. San Diego, California: Academic Press, 1996. 966p.

DRESSELHAUS, M. S.; et al. Electronic, thermal and mechanical properties of carbon nanotubes. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 362, n. 1823, p. 2065-2098, 2004.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

KROTO, H. W. et al. C60: Buckminsterfullerene. **Nature**, v. 318, p. 162-163, 1985.

LACEY, C. et al. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 184, p. 1049-1062, 2012.

PHILIP WONG, H. S.; AKINWANDE, D. **Carbon Nanotube and Graphene Device Physics**. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 216p.

RAO, C. N. R.; MAITRA, U.; MATTE, H. Synthesis, Characterization, and Selected Properties of Graphene. **Graphene: Synthesis, Properties, and Phenomena**, in Graphene, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 1-47, 2012.

SOLER, J. M. et al. The SIESTA method for ab initio order-N materials simulation. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 14, p. 2745, 2002.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Phys. Rev. B**, v. 43, n. 3, p. 1993, 1991.

ZANELLA, I. et al. Ab initio study of pristine and Si-doped capped carbon nanotubes interacting with nimesulide molecules. **Chemical Physics Letters**, v. 439, p. 348-353, 2007.