



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS V
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SOCIAIS APLICADAS
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

RODRIGO DUARTE RIBEIRO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS
POLIMÉRICAS CONTENDO DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO (JR-12)**

**JOÃO PESSOA
2025**

RODRIGO DUARTE RIBEIRO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS
POLIMÉRICAS CONTENDO DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO (JR-12)**

Trabalho de Conclusão de Curso em
Ciências Biológicas da Universidade
Estadual da Paraíba, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel
em Ciências Biológicas

Área de concentração: Nanobiotecnologia

Orientador: Prof. Dr. Elquio Eleamen Oliveira

**JOÃO PESSOA
2025**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

R484d Ribeiro, Rodrigo Duarte.

Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas poliméricas contendo derivado n-acilidrazônico (jr-12) [manuscrito] / Rodrigo Duarte Ribeiro. - 2025.

138 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas, 2025.

"Orientação : Prof. Dr. Elquio Eleamen Oliveira, Coordenação do Curso de Ciências Biológicas - CCBSA".

1. N-acilidrazona. 2. Nanoprecipitação. 3. Nanopartículas poliméricas. I. Título

21. ed. CDD 615.19

RODRIGO DUARTE RIBEIRO

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS
POLIMÉRICAS CONTENDO DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO (JR-12)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Ciências Biológicas da Universidade
Estadual da Paraíba, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel
em Ciências Biológicas

Aprovada em: 06/06/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Enelise Marcelle Amado** (***.608.919-**), em **04/08/2025 11:25:25** com chave **dd001bf6713e11f0b99e1a7cc27eb1f9**.
- **Ricardo Olimpio de Moura** (***.632.134-**), em **02/08/2025 08:35:05** com chave **bc9c17446f9411f0bfec2618257239a1**.
- **Elquio Eleamen Oliveira** (***.661.862-**), em **01/08/2025 17:42:18** com chave **03d3033e6f1811f090571a7cc27eb1f9**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Folha de Aprovação do Projeto Final

Data da Emissão: 07/08/2025

Código de Autenticação: 1061da



A vida, minha eterna dedicação.

AGRADECIMENTOS

À minha família e amigos, por tudo.

Aos colegas de laboratório e de classe, por tudo.

Aos meus docentes e orientadores, por tudo.

À pessoa que está se dispondo ou se dispôs a ler: obrigado e desculpe por possíveis erros. Espero que este conteúdo lhe seja ou tenha sido útil das mais diversas maneiras.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), a Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba (FAPESQ) e a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) pelo apoio financeiro ao longo dos anos.

MATER ORIGINALIS

Forma vermicular desconhecida
Que estacionaste, mísera e mofina,
Como quase impalpável gelatina,
Nos estados prodrômicos da vida;

O hierofante que leu a minha sina
Ignorante é de que és, talvez, nascida
Dessa homogeneidade indefinida
Que o insigne Herbert Spencer nos ensina.

Nenhuma ignota união ou nenhum sexo
À contingência orgânica do sexo
A tua estacionária alma prendeu...

Ah! De ti foi que, autônoma e sem normas,
Oh! Mãe original das outras formas,
A minha forma lúgubre nasceu!

-Anjos, Augusto dos (Anjos, 1994).

RESUMO

Derivados N-acilidrazônicos incluem compostos bioativos com amplo potencial terapêutico. A 2-ciano-N'-(3-etoxi-4-hidroxibenzilideno)- acetohidrazida (JR-12) é um exemplo formidável, cujas atividades anti-inflamatórias, mucolíticas, antiasmáticas e antifibróticas já foram demonstradas *in vivo*. No entanto, sua incorporação em sistemas de liberação controlada ainda não havia sido explorada. Considerando que nanopartículas poliméricas podem aumentar a estabilidade físico-química, a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica de fármacos, este estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar nanopartículas contendo JR-12, utilizando poli(ϵ -caprolactona) (PCL), polímero sintético biodegradável amplamente empregado em sistemas de liberação, e Poloxamer, copolímero que contribui para a estabilidade coloidal. As nanopartículas foram obtidas por nanoprecipitação e caracterizadas por diferentes técnicas: espalhamento dinâmico de luz (DLS), dispersão de luz eletroforética (ELS), microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios X (DRX), espectroscopias no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e Raman, além de espectrofotometria UV-Vis para determinação indireta da eficiência de encapsulação. No momento da produção, todas as formulações, inclusive as isentas de JR-12, apresentaram diâmetro hidrodinâmico (Dh) entre 184 e 197 nm, com índice de polidispersão (PDI) entre 0,01 e 0,21, indicando boa uniformidade de tamanho. As imagens de MEV corroboraram a formação de estruturas nanométricas. As formulações contendo JR-12 (6, 12, 30 e 50 mg) mantiveram estabilidade coloidal ao longo de 120 dias (Dh médio $\approx$ 250 nm; PDI < 0,3). A eficiência de encapsulação foi elevada ($98 \pm 1\%$), evidenciando forte interação do fármaco com a matriz polimérica. As análises espectroscópicas e de difração confirmaram a preservação da estrutura química do JR-12 após o encapsulamento, sem sinais de degradação. Os resultados demonstram que a produção de nanopartículas contendo JR-12, PCL e Poloxamer por nanoprecipitação é tecnicamente viável.

Palavras-Chave: N-acilidrazona; Nanoprecipitação; Nanopartículas poliméricas.

ABSTRACT

N-acylhydrazone derivatives include bioactive compounds with broad therapeutic potential. 2-cyano-N'-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene)- acetohydrazide (JR-12) is a remarkable example, whose anti-inflammatory, mucolytic, antiasthmatic, and antifibrotic activities have previously been evidenced *in vivo*. Nevertheless, its incorporation into controlled drug delivery systems has not yet been investigated. Given that polymeric nanoparticles can enhance the physicochemical stability, bioavailability, and therapeutic efficacy of drugs, this study aimed to develop and characterize nanoparticles containing JR-12 using poly(ϵ - caprolactone) (PCL), a synthetic biodegradable polymer widely used in delivery systems, and Poloxamer, a surfactant that contributes to colloidal stability. Nanoparticles were obtained by nanoprecipitation and characterized by various techniques: dynamic light scattering (DLS), electrophoretic light scattering (ELS), scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD), Fourier-transform infrared (FTIR) and Raman spectroscopies, and UV-Vis spectrophotometry for the indirect determination of encapsulation efficiency. At the time of production, all formulations, including those without JR-12, exhibited hydrodynamic diameters (D_h) between 184 and 197 nm, with a polydispersity index (PDI) ranging from 0.01 to 0.21, indicating good initial homogeneity. SEM images corroborate the formation of spherical nanoparticles. The formulations containing JR-12 (6, 12, 30, and 50 mg) maintained colloidal stability over 120 days (average $D_h \approx 250$ nm; $PDI < 0.3$). The encapsulation efficiency was excellent ($98 \pm 1\%$), indicating strong drug–polymer matrix interaction. Spectroscopic and diffraction analyses confirmed the preservation of JR-12's chemical structure after encapsulation, with no signs of degradation. These finds demonstrate that the production of JR-12-loaded nanoparticles using PCL and Poloxamer via nanoprecipitation is technically feasible.

Keywords: N-acylhydrazone; Nanoprecipitation; Polymeric nanoparticles.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1	Derivados N-acilidrazonas.....	11
2.1.1	<i>Sobre a 2-ciano-N'-(3-etoxi-4-hidroxibenzilideno)-acetohidrazida.....</i>	<i>11</i>
2.1.2	<i>Experimentos biológicos da JR-12.....</i>	<i>13</i>
2.2	Nanopartículas poliméricas.....	16
2.3	Produção de nanopartículas e nanoprecipitação.....	18
2.4	Caracterização de nanopartículas.....	19
2.5	Sobre métodos e técnicas de espectroscopia.....	20
2.6	Eficiência de encapsulação.....	25
2.7	Espalhamento dinâmico de luz e potencial eletrocinético.....	26
2.8	Microscopia eletrônica de varredura.....	30
2.9	Difração de raio X.....	32
3	METODOLOGIA.....	36
3.1	Materiais para formulação.....	36
3.2	Preparação das nanopartículas.....	36
3.3	Caracterização físico-química.....	36
3.4	Diâmetro hidrodinâmico médio, índice de polidispersão e potencial Zeta	37
3.5	Eficiência de encapsulação.....	37
3.6	Difração de raios X.....	38
3.7	Microscopia eletrônica de varredura.....	38
3.8	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier e Raman	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	39
4.1	Desenvolvimento e estabilidade.....	39
4.2	Caracterização físico-química.....	43
5	CONCLUSÃO.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	APÊNDICE A – O cientista, a sociedade e o quantum: uma breve história da realidade.....	60
	ANEXO A – FTIR dos componentes.....	138

1 INTRODUÇÃO

Compostos N-acilidrazônicos são caracterizados pelo grupo funcional “–CO–NH–N=CH–”, cuja presença confere propriedades farmacofóricas relevantes, como sítios doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, associados às subunidades de amida e imina. Diversos derivados desta classe têm demonstrado atividades biológicas promissoras, incluindo ação antimicrobiana contra organismos eucarióticos e procarióticos, efeitos anti-inflamatórios e potencial modulador do sistema cardiovascular (Maia et al., 2014; Socea et al., 2022). Dentre eles, a 2-ciano-N’-(3-etoxi-4-hidroxibenzilideno)-acetohidrazida (JR-12 ou AMH) destaca-se pelos efeitos anti-inflamatórios, mucolíticos, antiasmáticos e antifibróticos evidenciados em modelos murinos (*Mus musculus*), com eficácia comparável ou superior aos fármacos de referência (Santos, 2012; Silva, 2015; Silva, 2019; Ramos et al., 2022). No entanto, até então, não havia relatos de sua incorporação em sistemas de liberação controlada, como nanomateriais.

Nanopartículas são conhecidas por aprimorar a eficácia de fármacos (La Verde et al., 2023). Em especial, as nanopartículas poliméricas têm emergido como sistemas promissores para a entrega de fármacos, devido à sua capacidade de melhorar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de compostos bioativos (Tewabe, 2021). Dentre os polímeros sintéticos, a poli(ε-caprolactona) (PCL) destaca-se pela biocompatibilidade, biodegradabilidade e perfil farmacocinético favorável, sendo amplamente empregada em sistemas de liberação, inclusive em terapias oncológicas (Guterres et al., 2007; Łukasiewicz et al., 2021; Obisesan et al., 2023). A adição de surfactantes, como o Poloxamer, promove a estabilização coloidal e pode reduzir a adsorção inespecífica de proteínas, minimizando a formação de corona proteica e favorecendo a furtividade das nanopartículas, melhorando assim o desempenho *in vivo* (Mazzarino et al., 2012; Apolinário et al., 2020).

As produções de nanopartículas poliméricas dividem-se entre o uso de polímeros pré-formados e reações de polimerização (Fernandes, 2016; Abid et al., 2022). A nanoprecipitação, baseada em polímeros pré-formados, destaca-se por sua simplicidade, baixo custo e boa reprodutibilidade (Allouche, 2013). Embora amplamente aplicadas na saúde, ainda faltam diretrizes padronizadas para a caracterização de nanoestruturas (Apolinário et al., 2020; Onyeaka et al., 2022;

Dikpati et al., 2024; Thomas et al., 2025). Assim, é necessário utilizar um conjunto de técnicas complementares — como DLS (Espalhamento de luz dinâmico), eletroforese, FTIR (Espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier), UV-Vis (Ultravioleta-Visível), Raman (Espectroscopia Raman), RMN (Ressonância Magnética Nuclear), DRX (Difração de Raios X), MEV (Microscopia Eletrônica de Varredura), MET (Microscopia Eletrônica de Transmissão) e cromatografia — para elucidar propriedades físico-químicas e morfológicas das nanopartículas (Sharma et al., 2012; Zielińska, 2020; Onyeaka et al., 2022).

Diante das evidências supracitadas e possíveis vantagens de sistemas para entrega e liberação de drogas, este trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar nanopartículas de PCL e poloxamer, incorporando o derivado N-acilidrazônico JR-12. A síntese foi realizada por nanoprecipitação, enquanto a caracterização se deu por um conjunto de métodos analíticos, sendo eles: espalhamento dinâmico de luz (DLS), dispersão de luz eletroforética (ELS), microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios X (DRX), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e espectroscopia Raman, além da avaliação indireta da eficiência de encapsulação no espectrofotômetro de ultravioleta- visível (UV-Vis).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Derivados N-acilidrazonas

O termo N-acilidrazona (Barreiro et al., 2002), N-acil-hidrazona (Silva et al., 2018), acilhidrazona (Coimbra; Simões, 2019), ou, N-acilhidrazona (Ramos, 2022), descreve um grupo funcional formado pela condensação de uma hidrazina com um aldeído ou cetona (Ramimoghadam et al., 2024), com junção de subunidades amida e imina. Essa conformação favorece interações específicas com diversos resíduos de aminoácidos (Maia et al., 2014). Compostos contendo esse grupo funcional têm demonstrado uma ampla gama de atividades farmacológicas, incluindo efeitos antimicrobianos, antibacterianos, antitumorais, analgésicos, antifúngicos, anti-infecciosos, antiarrítmicos, antibiótico e moduladores do sistema cardiovascular, além de aplicações como relaxantes musculares e estabilizadores capilares (Socea et al., 2022).

Do ponto de vista químico, as acil-hidrazonas apresentam o grupo funcional $\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, no qual se identificam centros com diferentes reatividades: o carbono imínico $\text{CH}=\text{N}$ é eletrofílico, o nitrogênio imina possui caráter nucleofílico devido ao par de elétrons não ligantes, e o nitrogênio da amida $-\text{NH}-$ atua como ácido de Brønsted. Essa dualidade confere às moléculas caráter anfifílico, permitindo tanto ataques nucleofílicos quanto eletrofílicos. Além disso, a presença de hidrogênios passíveis de interação favorece a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares. A estrutura também exibe isomerismo geométrico E/Z em virtude da dupla ligação do grupo imina $-\text{N}=\text{CH}-$ (Socea et al., 2022).

2.1.1 Sobre a 2-ciano-N'-(3-etoxi-4-hidroxibenzilideno)-acetohidrazida

Em 2012, Santos investigou a síntese, elucidação e avaliação de respostas biológicas de derivados N-acilidrazônicos. A síntese dos compostos ocorreu em duas etapas: na primeira, foram obtidos os intermediários por meio da reação da 2-ciano-aceto-hidrazida com diferentes aldeídos substituídos ou uma cetona cíclica; na segunda, os intermediários foram condensados com aldeídos aromáticos, resultando nos compostos finais (as séries referem-se aos compostos que formam um produto intermediário e/ou final). Ao todo, foram sintetizados 16 compostos, dos quais 5

intermediários e 11 finais.

Um dos intermediários destacados no trabalho foi intitulado pelo autor como “2-ciano-aceto-(3-etoxi-4-hidroxi-benzilideno)-hidrazida”, abreviado como AMH. Este composto foi sintetizado pela condensação da 2-cianoacetohidrazida com o aldeído 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído, em uma relação molar de 1:1, utilizando etanol como solvente e ácido acético como catalisador, à temperatura ambiente. A reação resultou na rápida precipitação do produto e, ao final, observou-se a formação de um único composto, com consumo completo dos reagentes iniciais. Para favorecer a precipitação de uma maior quantidade de produto, a mistura reacional foi resfriada na geladeira. O produto foi então filtrado em papel de filtro, seco em estufa a uma temperatura de 40–50 °C e, por fim, pesado em balança de precisão para cálculo do rendimento (Santos, 2012).

Motivados por um aumento de eficiência ao aquecer outro derivado, a AMH foi lançada em um meio reacional diferenciado, utilizando tolueno como solvente e submetendo as reações a 110 °C. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD), com tempo aproximado de 3 horas e 20 minutos. Dentre os derivados de N-acilhidrazona sintetizados, a AMH apresentou o maior rendimento, equivalente a 96,96%. Características físico-químicas desse composto incluem aparência de pó bege, ponto de fusão entre 203-206°C, fator de retenção (Rf) de 0,44 (utilizando a mistura diclorometano/metanol na proporção 10:1), boa solubilidade em dimetilsulfóxido (DMSO) e insolubilidade em clorofórmio.

Em relação aos parâmetros da regra de Lipinski, a AMH possui peso molecular de 193,1 g/mol, LogP de 1,29, seis grupos aceptores de ligação de hidrogênio e dois grupos doadores de ligação de hidrogênio. Entretanto, ao reproduzirmos sua fórmula estrutural em softwares gratuitos e sua fórmula molecular (C₁₂H₁₃N₃O₃) no banco de dados da PubChem, percebemos que, o peso molecular equivale à 247,250 g/mol (massa molecular 247.095 u). Em Silva (2015), foi apresentado a caracterização farmacológica de N-acilhidrazonas na atividade anti-inflamatória pré-clínica, incluindo a AMH. No entanto, o termo AMH não possuía uma nomenclatura associada ao longo do texto. A única imagem referente à estrutura do composto é apresentada na rota de síntese dos compostos analisados, identificando o radical como "3-OH; 4-OCH₂CH₃", ligeiramente diferente da AMH (3-etóxi; 4-hidroxi) descrita por Santos (2012) — salienta-se que o trabalho do mesmo foi referenciado em Silva (2015).

Destaca-se que outras nomenclaturas, como AMT e AMZ, também foram utilizadas em conformidade com o padrão da monografia de Santos (2012). Adicionalmente, no “Apêndice C” do trabalho de 2015, foi apresentado o espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) do composto AMH, identificado como “3-fenil-2-ciano-aceto-benzilideno-hidrazida”. No entanto, essa nomenclatura não condiz com a estrutura da molécula, sendo o título associado ao composto abreviado como AMZ-Bz no trabalho de Santos (2012). Ressalta-se ainda que o RMN do AMZ-Bz, realizado por Santos (2012), não corresponde ao espectro ilustrado por Silva (2015).

Já em 2019, Silva avaliou os efeitos de derivados acilhidrazônicos na inflamação pulmonar experimental. Nessa publicação, que faz referência à triagem dos compostos do estudo anterior (Silva, 2015), incluiu entre os analisados a 2-ciano-N'-(3-etoxi-4-hidroxibenzilideno)-acetohidrazida, também abreviada como AMH. Esse composto apresenta estrutura semelhante à descrita por Santos (2012), embora com uma ligeira diferença na nomenclatura. Contudo, ao analisar as estruturas, observa-se uma compatibilidade estrutural. Em 2022, Ramos et al. publicaram sobre os efeitos de derivados acil-hidrazônicos na inflamação pulmonar experimental. Entre os compostos analisados está a JR-12, ou, *2-cyano-N'-(3-ethoxy-4-hydroxy-benzylidene)-acetohydrazide*.

Para sua síntese da JR-12, foi preparada uma solução contendo 0,01 mol de cianoacetohidrazida e 0,01 mol de aldeído aromático substituído (possivelmente 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído) em 20 mL de etanol anidro, com a adição de 10 gotas de ácido acético. A mistura foi agitada a 70°C por 4 horas, resfriada à temperatura ambiente, e o precipitado formado foi coletado por filtração, lavado com água e purificado por recristalização em etanol. Protocolo esse, similar ao descrito por Santos (2012). Complementando os achados, fizemos o RMN da JR-12 (dado não publicado) e, ao contrastar com espectro da AMH de Silva (2015), identificamos a mesma molécula. Portanto, conclui-se que as diferentes AMHs (Santos, 2012; Silva, 2015; Silva, 2019) e a JR-12 (Ramos et al., 2022), referem-se à mesma N-acilhidrazona, apesar das inconsistências na nomenclatura e nas descrições estruturais entre os trabalhos. Ademais, Ramos et al., (2022) discutem a presença de confórmeros (Syn e Anti) e diastereômeros (Z e E) do composto.

2.1.2 Experimentos biológicos da JR-12

A AMH (ou JR-12), descrita em Silva (2015), apresentou $82,3 \pm 2,2\%$ de viabilidade celular em testes de citotoxicidade com macrófagos murinos (*Mus musculus*) J774.A1. Em comparação, a doxorrubicina, utilizada como fármaco modelo, apresentou apenas $6,2 \pm 1,5\%$, ambas testadas na concentração de 25 mg/mL. No teste de permeabilidade vascular induzida por ácido acético, o AMH reduziu o extravasamento de fluido rico em proteínas para o tecido extravascular, embora tenha sido menos eficaz que a indometacina, conforme representado graficamente. Esse efeito provavelmente está relacionado à diminuição da liberação de aminas vasoativas, como histamina, bradicinina e serotonina, responsáveis por aumentar a permeabilidade vascular.

Nos testes de atividade anti-inflamatória, o modelo do bolsão de ar subcutâneo foi utilizado com indução da inflamação por carragenina. A AMH, administrada nas doses de 1, 10 e 100 mg/kg, demonstrou inibição significativa da migração leucocitária, com taxas de 45,5%, 61,8% e 59,8%, respectivamente, sendo a dose de 10 mg/kg similar ao controle positivo (indometacina, 5 mg/kg), que inibiu 61,5%. Além disso, a AMH reduziu significativamente os níveis de citocinas inflamatórias no modelo do bolsão de ar. Para o TNF- α , a dose de 10 mg/kg apresentou redução para 140,6 pg/mL, comparado ao controle salina (603,3 pg/mL) e à indometacina (544,1 pg/mL). Já para a IL-1 β , observou-se uma redução significativa, embora os valores exatos não tenham sido especificados, com estimativas gráficas em torno de 500 pg/mL para o AMH, 600-650 pg/mL para o fármaco modelo e 700 pg/mL no controle.

No modelo de pleurisia induzida por carragenina, a AMH (10 mg/kg) inibiu em 83,0% a migração de leucócitos para a cavidade torácica ($1,96 \pm 0,41 \times 10^6$ leucócitos/mL), superando a dexametasona, que apresentou inibição de 76,9% ($2,66 \pm 0,45 \times 10^6$ leucócitos/mL). Além disso, o AMH reduziu significativamente os níveis de TNF- α e IL-1 β no exsudato pleural. Apesar dos valores exatos não terem sido informados, o gráfico sugere que o AMH apresentou níveis de TNF- α ligeiramente inferiores aos da dexametasona (9,5 pg/mL) e níveis de IL-1 β superiores aos do fármaco modelo, mas ainda significativamente menores que o controle. Também reduziu significativamente os níveis de óxido nítrico (NO) e a atividade da mieloperoxidase (MPO) em comparação ao grupo controle. A redução do NO pelo AMH pode estar associada à inibição do TNF- α , que estimula sua produção.

Para o modelo de pleurisia induzida por zimosano, o grupo controle apresentou uma média de $10,28 \pm 1,60 \times 10^6$ leucócitos/mL, enquanto o tratamento com AMH (10 mg/kg) reduziu esse número para $3,10 \pm 0,66 \times 10^6$ leucócitos/mL, resultando em uma inibição de 69,8%. A redução significativa da migração leucocitária observada com o AMH sugere que o composto atua modulando a ativação do sistema complemento e atenuando a inflamação. Já no modelo de pleurisia induzida por histamina, o controle apresentou $3,94 \pm 0,62 \times 10^6$ leucócitos/mL, enquanto o AMH reduziu esse valor para $2,00 \pm 0,17 \times 10^6$ leucócitos/mL, resultando em uma diminuição de 49,2%. Segundo Silva (2015), o efeito da AMH sugere que ela interfere na ação da histamina, possivelmente por inibir o receptor H1, efeito semelhante ao da terfenadina, que reduziu a migração celular induzida por histamina em 45,7%.

Por fim, no trabalho de Silva (2015) é testado o modelo de pleurisia induzida por bradicinina, o controle apresentou $4,46 \pm 0,85 \times 10^6$ leucócitos/mL, enquanto o AMH reduziu esse número para $3,54 \pm 0,47 \times 10^6$ leucócitos/mL, com uma redução de 20,6%. A inibição da migração leucocitária induzida por bradicinina não é tão eficaz por AMH, especialmente por via oral, conforme observado em estudos anteriores com bradicinina. Para comparação, a dexametasona apresentou uma inibição de 56,0% nesse modelo. Nos trabalhos de Silva (2019) e Ramos et al. (2022), *Mus musculus* (Balb/C e swiss) foram utilizados em modelos de inflamação pulmonar. Entre os compostos analisados, a JR-12 (ou AMH) não causou alterações significativas nos animais testados na toxicidade aguda, quanto ao comportamento e aparência dos órgãos, utilizando cerca de 2.000 mg/kg.

No modelo de pleurisia induzida por ovalbumina (OVA), foram testadas três concentrações (1, 10, 100 mg/kg) de JR-12, gerando uma inibição significativa de 32%, 62,5% e 67,9% na migração dos leucócitos polimorfonucleares no lavado pleural, respectivamente. Sem diferença estatisticamente significativa entre 10 e 100 mg. Sendo de 56,1% a inibição pelo fármaco referência (dexametasona 0,5 mg/kg). Através da excreção de vermelho de fenol, concluíram que a JR-12 (10 mg/kg) possuía ação mucolítica, pelo *sputum* (escarro) de 45,6% em relação ao controle. No modelo experimental de asma induzida por OVA, mantendo as 10 mg de JR-12, a inibição de leucócitos no lavado bronquial alveolar foi cerca de 73,1%. Indicando que ele reduziu significativamente a inflamação dos pulmões.

Na análise histológica do tecido pulmonar submetido a esse modelo

experimental, foi mostrado que houve um infiltrado de leucócitos significativamente menor comparado ao controle, confirmando os achados no lavado broncoalveolar. Também foi demonstrado que o grupo tratado com JR-12 mostrou preservação do epitélio de revestimento dos alvéolos, brônquios, bronquíolos terminais e aumento do lúmen alveolar. Através de fotomicrografias dos mastócitos do parênquima pulmonar no modelo experimental de asma por OVA, foi observado uma inibição de 71,3% da JR-12 (10 mg/kg) em relação ao grupo com salina/OVA. Os medicamentos modelos, montelucaste (10 mg/kg) e dexametasona (0,5 mg/kg), inibiram 56,4% e 64,4%, respectivamente. Percebeu-se que a JR-12 reduziu a inflamação pulmonar, semelhante a outras acil-hidrazonas testadas em *Mus musculus* sensibilizados por OVA.

Na fibrose pulmonar induzida por bleomicina, os animais testados com JR-12 apresentaram redução significativa na deposição de colágeno no tecido pulmonar. O tratamento com JR-12 também reduziu a deposição de colágeno aparente e, portanto, o processo de fibrose pulmonar, diferente do grupo exposto apenas à bleomicina, tendo resultados tão eficientes quanto o medicamento usado de referência. A inibição foi cerca de 58,2% e 52,1% para a JR-12 e dexametasona, respectivamente. Os animais tratados com a JR-12 apresentaram menor espessamento das paredes alveolares e menor infiltração celular no parênquima pulmonar, indicando retardo dos efeitos nocivos da bleomicina, impedindo a progressão para um estágio fibrótico mais avançado.

2.2 Nanopartículas poliméricas

O tamanho das partículas na escala nanométrica pode ser comparável à das biomoléculas, como nucleotídeos, proteínas e sacarídeos. As alterações das características físico-químicas desses sistemas permitem que os mesmos interajam com seus análogos macromoleculares, oferecendo a medicina contemporânea vantagens, a exemplo de tratamentos menos invasivos e mais direcionados a tumores, entretanto, vale ressaltar que mudanças em sua estrutura possibilita às nanopartículas a capacidade de gerar efeitos adversos e imprevisíveis, incluindo efeitos mutagênicos, aumento do potencial inflamatório e citotóxico (Lopes, 2022).

A toxicidade das nanopartículas inorgânicas ainda é pouco esclarecida, especialmente quanto à liberação de metais pesados e alérgenos, com destaque

para sua acumulação em órgãos como fígado, baço e gânglios linfáticos. Em contraste, nanopartículas orgânicas, como as de amido, lipídios, proteínas e quitosana, são consideradas menos tóxicas por serem biodegradáveis e não se acumularem no organismo (Onyeaka et al., 2022). Ao contrário das moléculas, que entram por difusão, as nanopartículas podem se concentrar em regiões específicas, com absorção celular por mecanismos ainda pouco compreendidos, incluindo difusão, sedimentação e endocitose (Stark, 2011; Foroozandeh; Aziz, 2018; Rennick et al., 2021).

Polímeros biodegradáveis são frequentemente usados como excipientes na formulação de nanomedicamentos (Dikpati et al., 2024). Nanocarreadores poliméricos apresentam farmacocinética promissora em níveis sistêmico e celular, promovendo maior solubilidade de fármacos hidrofóbicos, menor citotoxicidade em tecidos saudáveis, tempo de circulação prolongado, melhor internalização celular e maior eficiência terapêutica. Portanto, além dos polímeros naturais, os sintéticos, como poliésteres, poliamidas e polipeptídeos, têm se destacado na entrega de fármacos (DD) devido às suas propriedades únicas. Os polímeros possibilitam o desenvolvimento de nanossistemas inovadores, tornando os tratamentos mais seguros, direcionados e eficientes (Tewabe, 2021).

Nanopartículas poliméricas (PNPs), como nanoesferas e nanocápsulas, são sistemas coloidais sólidos com diâmetro inferior a 1 μm , amplamente empregados como carreadores de fármacos por melhorarem a biodisponibilidade, solubilidade, retenção e especificidade terapêutica (Łukasiewicz et al., 2021). As nanocápsulas apresentam um núcleo oleoso envolto por uma coroa polimérica (Schaffazick, 2003; Apolinário et al., 2020; Zielińska, 2020). Já as nanoesferas possuem estrutura matricial sólida, sem fase oleosa (Guterres et al., 2007; Łukasiewicz et al., 2021). Nanopartículas de poli(ϵ -caprolactona) (PCL), ácido polilático (PLA), ácido poliglicólico (PGA) e polilactídeo-co-glicolídeo (PLGA) destacam-se na liberação de fármacos por melhorar a biodisponibilidade e eficácia, além de serem biodegradáveis. Elas possuem aplicações em tratamentos de câncer, AIDS e tuberculose. A funcionalização por polietilenoglicol (PEG), conhecida como peguilação, também pode reduzir a fagocitose e prolongar o tempo em circulação dos coloides. Estudos com copolímeros PEG-PCL demonstram que são biocompatíveis, não tóxicos e não imunogênicos em macrófagos RAW 264.7, sendo

assim promissores nanocarreadores, embora estudos *in vivo* ainda sejam necessários (Łukasiewicz et al., 2021).

A estabilização de nanopartículas por macromoléculas ou surfactantes controla sua degradação, solubilidade e interação com proteínas (Stark, 2011). Surfactantes reduzem a tensão interfacial e atuam como emulsificantes, umectantes ou dispersantes. A química da superfície, por ser o primeiro contato com o meio biológico, define biocompatibilidade, estabilidade coloidal e destino da nanopartícula (Tremi et al., 2021). O poloxamer, por exemplo, estabiliza estericamente as dispersões: o bloco PPO (polioxipropileno) se ancora na superfície via interações hidrofóbicas, enquanto os blocos de PEO (polioxietileno) formam uma barreira solvatada no meio aquoso (Mazzarino et al., 2012).

Entre os polímeros mais utilizados na matriz, se destaca o PCL, devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo ponto de fusão entre outras propriedades mecânicas (Guterres et al., 2007; Obisesan et al., 2023). Por ser semicristalino, sua degradação ocorre de forma mais lenta em comparação com poliésteres amorfos (Guterres et al., 2007). O PCL se decompõe pela hidrólise das ligações éster em condições fisiológicas semelhantes às do corpo humano, o que o torna muito promissor para a administração de medicamentos (Borsato, 2020).

2.3 Produção de nanopartículas e nanoprecipitação

A produção de nanopartículas pode ser realizada por abordagens *bottom-up* ou *top-down*. O método *bottom-up* baseia-se na construção de partículas a partir de unidades moleculares, enquanto o *top-down* fragmenta estruturas maiores em partículas menores (Abid et al., 2022). No caso de nanopartículas poliméricas, os métodos se dividem em dois grupos principais: aqueles baseados em polímeros pré-formados, como emulsificação e evaporação de solventes, e os baseados em reações de polimerização, como polimerização interfacial (Fernandes, 2016). A síntese pode seguir dois caminhos: em duas etapas, com formação inicial de uma emulsão e posterior geração das partículas por mecanismos como precipitação ou polimerização; ou em etapa única, por técnicas como nanoprecipitação, formação de complexos polieletrólíticos, automontagem, gelificação iônica, secagem por spray, fluidos supercríticos e métodos piezoelétricos (Allouche, 2013).

O método de deslocamento de solvente, também conhecido como

nanoprecipitação, foi proposto por Fessi et al. (1988), com requerimento de patente em 1987, e aperfeiçoado nos anos seguintes (Fessi et al., 1989; 1992). É conhecida por ser uma técnica simples e reprodutível para obtenção de nanopartículas poliméricas. Ela baseia-se na adição de uma solução orgânica (com acetona, por exemplo) contendo o polímero a uma fase aquosa, geralmente com surfactante, sob agitação. Neste método, os líquidos precisam ser miscíveis entre si, isso se faz necessário pois é o contato entre as fases miscíveis que leva à rápida difusão do solvente, o que causa a precipitação do polímero e permite a formação das nanopartículas (Allouche, 2013; Fernandes, 2016). Em geral, nanopartículas poliméricas produzidas pelos mais diferentes métodos apresentam, em média, diâmetros entre 100 e 300 nm, com polidispersão idealmente baixa e distribuição de tamanho unimodal (Zielińska, 2020).

2.4 Caracterização de nanopartículas

A caracterização de nanopartículas (NPs) é mais complexa do que a de moléculas tradicionais devido à sua instabilidade, tendência à aglomeração e efeitos de superfície (Stark, 2011). NPs poliméricas podem variar quanto à composição, concentração, tamanho, forma, propriedades de superfície, cristalinidade e estado de dispersão. Por isso, diversos métodos são utilizados para sua caracterização completa, incluindo microscopia eletrônica, espalhamento dinâmico de luz (DLS), espectroscopia no infravermelho próximo, eletroforese e cromatografia (Zielińska, 2020).

As propriedades físico-químicas das NPs dependem de sua estrutura e composição, mas também são influenciadas por fatores ambientais, como pH, temperatura, sais, proteínas e células (Tremi et al., 2021). Essas variações afetam seu comportamento biológico, tornando a caracterização essencial para aplicações translacionais. A segurança das NPs, associada a propriedades físicas (tamanho, carga, forma) e químicas (ligantes, PEGuilação, impurezas), é uma preocupação relevante. Dentre os fatores mais citados por seus efeitos biológicos destacam-se o tamanho e a carga superficial, que influenciam a absorção celular, toxicidade, dissolução e liberação de fármacos, como no intestino delgado (Bhattacharjee, 2016).

Sabe-se que a nanotecnologia e a nanociência investigam materiais em

escala nanométrica para produzir estruturas com propriedades específicas. Essa abordagem multidisciplinar visa transformar processos produtivos por meio do controle em nível molecular (Ren et al., 2014). Contudo, a ausência de regulamentação global reforça a necessidade de métodos analíticos avançados para identificar e caracterizar NPs em solos, águas, ar e alimentos. Essas metodologias são essenciais para análises toxicológicas e ecotoxicológicas, assegurando a segurança ambiental e humana frente à crescente exposição (Onyeaka et al., 2022). A fim de se aprofundar um pouco mais sobre o assunto, recomenda-se a leitura do “Nanotoxicologia: regulamentação e testes em animais”, no APENDICE A.

Técnicas como espectroscopia Raman, FT-IR e DLS são amplamente utilizadas na caracterização de nanomateriais e no estudo de seus impactos (Onyeaka et al., 2022). Métodos tradicionais, como DLS, MET seguem sendo importantes ferramentas. Porém, fornecem apenas dados sobre tamanho e topografia, não esclarecendo as ligações moleculares com precisão (Ren et al., 2014). Outras técnicas, como espectroscopias IV, FTIR, UV, RMN (ressonância magnética nuclear) e difração de raios X (DRX), permitem investigar a morfologia e composição das nanoestruturas (Sharma et al., 2012).

2.5 Sobre métodos e técnicas de espectroscopia

Os métodos de espectroscopia envolvem técnicas analíticas onde é gerado um espectro como resultado do processamento de dados aferentes da interação eletromagnética com a matéria. Quando um sistema emite/absorve radiação eletromagnética, ele experimenta a transição entre dois estados estacionários. De um estado energeticamente superior para um energeticamente inferior, um fóton é emitido, no contrário, um fóton é absorvido. Inclui, entre outras técnicas, a espectroscopia molecular, que lida com resultados advindos de mudanças complexas nos estados de energia das moléculas, decorrente da absorção/emissão de quanta de força eletromagnética. A interação gera excitações que possibilitam uma gama de fenômenos físicos, como absorção, reflexão, fotoluminescência e “espalhamento” (Saletnik, 2021; Carvalho, 2022).

Na espectroscopia vibracional é investigado as vibrações intramoleculares das ligações moleculares. Algumas de suas aplicações abrangem as áreas químicas, físicas e biológicas. Se destaca pela análise não destrutiva e sem rótulos (*label-free*)

de células e tecidos, além de conceder assinaturas espectrais características das moléculas, que refletem sua composição bioquímica. As técnicas de infravermelho e Raman são exemplos de espectroscopia vibracional, e ambas podem ser acopladas a microscópios ópticos (Geraldes, 2020). Nos últimos anos, tem-se destacado a integração de técnicas espectroscópicas com métodos de microscopia, permitindo obter simultaneamente informações químicas e morfológicas das amostras (Lópes-Lorente, 2016).

A espectroscopia no infravermelho (IV) investiga a interação com a radiação (na região do espectro IV, variando de 0,7 a 10.000 μm , convencionalmente subdividido em: IV próximo, IV médio e IV distante) por materiais a partir das variações em suas vibrações moleculares. Essa absorção ocorre quando a energia da radiação incidente coincide com a diferença entre dois estados vibracionais, permitindo a transferência de um quantum de energia para a ligação. Apenas ligações que apresentam momentos de dipolo — decorrente dos deslocamentos atômicos associados à vibração — são sensíveis a essa interação. O resultado é um espectro composto por bandas ou picos, cuja posição revela informações qualitativas sobre os grupos presentes, enquanto a intensidade e a área dessas bandas permitem análises quantitativas. Esse padrão espectral atua como uma assinatura molecular, refletindo a composição do material analisado (Geraldes, 2020; Campanella et al., 2021).

Essa técnica é comumente utilizada para a caracterização de uma gama de nanopartículas, sejam metálicas ou de derivados carbônicos. Diversos estudos descrevem o uso dessa técnica para análise de grupos funcionais presentes nos coloides, especialmente por transformada de Fourier (FTIR, *Fourier transform infrared spectroscopy*). Por exemplo, em relação às nanopartículas de óxido metálico, ela tem o potencial de revelar a estrutura da superfície e seu estado de oxidação, pela presença/ausência de modos de alongamento de OH associados a complexos OH-OH presentes em nanopartículas totalmente oxidados. Pontos quânticos de grafeno — nanomateriais de carbono —, por sua vez, fornecem grupos funcionais contendo oxigênio, ou seja, grupos carboxila e hidroxila nas bordas da nanoestrutura, que podem ser facilmente detectados por FTIR (Lópes-Lorente; Mizaikoff, 2016).

Ela baseia-se na absorção de radiação infravermelha por moléculas, promovendo transições entre níveis vibracionais por meio de um processo de

ressonância mediado pelo dipolo elétrico, envolvendo a absorção de um único fóton (Campanella et al., 2021). Essa absorção é mais eficiente em moléculas assimétricas e polares, que apresentam espectros mais intensos em comparação às moléculas apolares e simétricas nessa faixa. Como resultado, compostos orgânicos costumam exibir espectros de IV com bandas amplas e sobrepostas, comum em amostras biológicas, como tecidos e células, analisadas por FTIR. Além disso, a intensa absorção da água no IV médio, especialmente devido à vibração da ligação OH, pode comprometer os espectros. Para minimizar esse efeito, recomenda-se desidratar a amostra, utilizar solventes que não absorvam nessa faixa ou aumentar significativamente a concentração do material (Geraldes, 2020).

Na técnica de IV por reflectância total atenuada (ATR, *attenuated total reflectance*) é possível a análise de amostras líquidas e sólidas de maneira rápida, sem preparação complexa, e eficaz para concentrações mais baixas. Nela, um feixe de infravermelho é focado em um cristal com alto índice de refração, através de um ângulo conhecido. É então produzida uma onda estacionária evanescente pelas reflexões internas no material. Essa onda passa da superfície externa do cristal para dentro da amostra a uma profundidade de 0,5 a 5 μm . A onda evanescente é atenuada nas regiões do espectro onde a amostra absorve energia, e a radiação remanescente é então guiada ao feixe original do cristal para o detector do espectrômetro, onde é convertida no espectro IV da amostra (Geraldes, 2020).

A Espectroscopia Raman é uma técnica bem estabelecida com alta especificidade química, que concede caráter de impressão digital, sendo útil para caracterização de materiais, como nanomateriais ou nanopartículas (Ren et al., 2014; Saletnik, 2021; Carvalho, 2022; La Verde et al., 2023). O efeito Raman, previsto em 1923 por Adolf Smekal (1895–1959) e descoberto em 1928 por Chandrasekhara Venkata Raman (1888–1970), laureado com o Nobel em 1930, consiste em um processo de espalhamento inelástico de dois fótons após a interação da radiação monocromática (*laser*, por exemplo) com a amostra. Geralmente utiliza-se um comprimento de onda na região espectral do ultravioleta, visível ou infravermelho próximo. Através do campo elétrico do fóton que incide a amostra, é induzido uma mudança na polarizabilidade — facilidade com que a nuvem eletrônica de uma molécula pode ser distorcida —, que leva a um dipolo induzido. Por fim, um fóton é emitido da ligação molecular, que então retorna ao seu estado fundamental. Nessa interação ocorrem os processos de espalhamento

elástico (Rayleigh) e inelástico (Geraldes, 2020; Campanella et al., 2021).

A absorção requer uma energia do fóton incidente correspondente com a energia entre dois níveis energéticos da amostra. Entretanto, no espalhamento, os níveis de energia adequados não se fazem necessários. Esse mecanismo ocorre quando um fóton interage com uma rede cristalina ou uma molécula, o que induz a distorção da nuvem eletrônica e altera a polarização das espécies envolvidas nos estados virtuais, que têm vida curta (Orlando, 2021). O espalhamento coerente de Rayleigh representa um dipolo oscilante que emite luz na mesma frequência da radiação incidente. Esse evento não fornece nenhuma informação útil sobre a molécula estudada na espectroscopia Raman. O processo pode ser considerado, do ponto de vista da mecânica quântica, como envolvendo um nível de energia eletrônica virtual (Campanella et al., 2021). Assume-se que a frequência do fóton diverge das frequências de excitação da amostra. Para isso, é introduzida a hipótese de estado virtual – um estado intermediário excitado por um fóton incidente. Mesmo com alguns problemas, a abordagem do estado virtual ainda é usada para descrever esse espalhamento (Vinogradov, 2021). A maioria dos fótons é espalhado dessa forma (Saletnik, 2021; Geraldes, 2020).

O espalhamento inelástico ocorre na minoria dos casos. Nele, os fótons são emitidos em uma frequência diferente dos que foram absorvidos/aniquilados. Do ponto de vista dos estados de energia, esses espalhamentos inelásticos levam o sistema de um estado inicial para um estado final, passando por estados intermediários. Podem perder energia para modos vibracionais moleculares (Stokes) ou ganhá-la de moléculas já excitadas (anti-Stokes), diferença conhecida como deslocamento Raman. Em resumo, a banda de Stokes se forma quando o material, após interagir com a radiação de excitação, muda para um nível vibratório mais alto, criando um quantum de vibração na matéria (fônon) e espalhando o fóton com uma energia menor — a diferença de energia entre os níveis de energia vibracional. Por outro lado, a banda anti-Stokes pode aparecer se a molécula estava no nível oscilatório excitado antes do fóton incidente, dessa forma, há uma alta probabilidade de que ela retorne ao nível oscilatório básico, ocorrendo a aniquilação do fônon. O modo Stokes é mais utilizado por ser mais expressivo. Além disso, o fônon do processo Stokes pode ser aniquilado em um processo anti-Stokes, gerando um fóton correlacionado entre eles — espalhamento correlacionado Stokes-anti-Stokes (Geraldes, 2020; Campanella et al., 2021; Orlando, 2021; Saletnik, 2021; Carvalho,

2022).

Como já discutido, para que uma vibração seja observada no espectro Raman, é necessário que ela cause uma mudança na polarizabilidade da molécula, o que ocorre quando os elétrons se deslocam de sua posição de equilíbrio. Quanto maior a polarizabilidade, mais frouxamente os elétrons estão ligados ao núcleo, facilitando o espalhamento. A intensidade das bandas depende dessa variação, da intensidade do feixe de excitação e é inversamente proporcional à quarta potência do comprimento de onda do laser utilizado. Como a intensidade está relacionada ao momento de dipolo induzido durante a vibração, grupos funcionais altamente polares, como O–H, geram sinais mais fracos, pois a polarizabilidade muda pouco. Já grupos com nuvens eletrônicas mais distribuídas e deformáveis, como C=C, resultam em bandas mais intensas. Em geral, apenas modos vibracionais simétricos, especialmente em moléculas com ligações apolares, resultam em sinais Raman intensos. Como a água é um fraco espalhador, não causa interferência, logo, as medições podem ocorrer diretamente em meio aquoso, como biofluidos ou *in vivo* (Geraldes, 2020; Campanella et al., 2021; Saletnik, 2021).

As espectroscopias Raman e de IV são técnicas complementares, necessárias para medir toda a gama de modos vibracionais de uma molécula. Embora algumas vibrações sejam ativas em ambas, elas possuem regras de seleção diferentes, baseadas em processos físicos distintos. Vibrações ausentes ou fracas em um espectro podem aparecer no outro. A teoria de grupos, que aplica conceitos de simetria à espectroscopia vibracional, prevê quais modos serão ativos no IR e no Raman, permitindo relacionar a estrutura molecular ao espectro vibracional. No geral, vibrações simétricas (ou em fase) e grupos apolares são expressos melhor nos espectros Raman. Já no IV, vibrações assimétricas (ou fora de fase) e grupos polares são mais sensíveis, como discutido acima (Geraldes, 2020; Campanella et al., 2021).

A espectrofotometria, por sua vez, está entre os métodos de análises óptico mais utilizados em estudos biológicos e físico-químicos. Na região do ultravioleta-visível (UV-Vis), as análises quantitativas baseiam-se na lei de Beer-Lambert — a quantidade de luz absorvida varia dependendo da concentração do soluto. Os Espectrofotômetros computam dados de absorbância ou transmitância em função do comprimento de onda, gerando assim um espectro de absorção ou de transmissão. Sua característica mais importante é a seleção de radiações monocromáticas,

utilizando um prisma, por exemplo, registra picos em diferentes comprimentos que permitem inúmeras análises quantitativas. Como o espectro de absorção é específico para cada material, torna-se um instrumento viável para sua identificação (Felix, 2019; Alves et al., 2020).

2.6 Eficiência de encapsulação

Técnicas de espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, *High Performance Liquid Chromatography*) possibilitam determinar a associação de insumos às nanopartículas. Portanto, é possível quantificar direta ou indiretamente a eficiência de encapsulação (EE) das moléculas desejadas. A forma direta, envolve a quebra de nanopartículas, liberando o insumo farmacêutico ativo (IFA) no meio. A indireta, por outro lado, mensura a concentração do IFA livre no sobrenadante da suspensão coloidal após centrifugação. No caso de ultrafiltração, a fase dispersante é separada da dispersão coloidal, e a concentração do IFA livre é determinada no ultrafiltrado. Por fim, nas formas indiretas é calculado a diferença entre as concentrações do IFA livre e IFA total usado na formulação (Andrade, 2018).

Por exemplo, Hagemann et al. (2020), quantificaram a EE por um método indireto, a partir da quantidade do insumo ativo que não foi incorporado à matriz polimérica. O sobrenadante foi coletado após ultracentrifugação das nanopartículas a 15.000 rpm, por 20 min, e então foi analisado por UV-vis, com λ de 287 nm, correspondente a frequência de absorção do insumo previamente estabelecido (Andrade, 2018). Então, para descobrir a quantidade do insumo ativo analisado associado às nanopartículas, eles calcularam a diferença entre a quantidade do composto W total e a quantidade do composto W livre, de acordo com a equação: $EE (\%) = ((W_{total} - W_{livre}) / (W_{total})) \times 100$ (Equação 1)

$$EE\% = \left(\frac{W_{total} - W_{livre}}{W_{total}} \right) \times 100$$

Equação 1: Fórmula de eficiência de encapsulação (EE) indireta. W corresponde ao insumo/composto/fármaco/ingrediente investigado. Fonte: Autor.

Para determinar a associação dos compostos nas nanoestruturas, ou seja, a EE, é necessário previamente a construção da curva de calibração (curva analítica) para o ingrediente testado, uma vez que, o valor de absorbância em sua fórmula é encontrado na curva de calibração. Ela é uma função projetada graficamente pelos dados obtidos (podendo ser ajustados) da relação entre absorbância e concentrações conhecidas, em uma equação adequada (como no método dos quadrados mínimos), onde constrói-se retas ou curvas de calibração, que permitem determinar a concentração de soluções desconhecidas. Isso decorre da proporcionalidade direta entre a concentração de soluções e a quantidade de luz absorvida em λ característicos, além da extensão do caminho onde ocorre a absorção, como é descrito na lei de Beer-Lambert (Andrade, 2018; Felix, 2019; Alves et al., 2020). Em Andrade (2018), a curva foi realizada a partir do composto solubilizado em etanol P.A. com concentração de 1 mg/mL.

2.7 Espalhamento dinâmico de luz e potencial eletrocinético

O espalhamento dinâmico de luz (DLS, *dynamic light scattering*) — também conhecido como espalhamento quase-elástico de luz (QELS, *quasi-elastic light scattering*) ou espectroscopia de correlação de fótons (PCS, *photon correlation spectroscopy*) — é amplamente empregado na caracterização de nanopartículas (1– 1000 nm) em dispersão. Permite estimar o diâmetro hidrodinâmico (D_h) ou o raio hidrodinâmico (R_h) das partículas a partir da medição do movimento browniano, com base na intensidade da luz espalhada e da equação de Stokes-Einstein, sendo particularmente sensível a sistemas com partículas pequenas e de baixa seção transversal de espalhamento. Tanto o D_h quanto o índice de polidispersão (PDI, *polydispersity index*) são definidos a partir de funções de autocorrelação, utilizando análise cumulativa. Embora esteja entre as técnicas mais utilizadas para monitorar propriedades físico-químicas de nanopartículas, não fornece informações químicas que expliquem eventuais variações nesses parâmetros (Bhattacharjee, 2016; Stetefeld et al., 2016; Andrade, 2018; Falke; Betzel, 2019; Malm; Corbett, 2019; Jia et al., 2023; La Verde, 2023).

Diferente de diversas técnicas de microscopia eletrônica (ME), como a microscopia eletrônica de transmissão (TEM, *transmission electron microscopy*), que informa a área de superfície projetada da partícula, o DLS calcula o seu R_h , por isso o tamanho obtido por ele é geralmente maior. A TEM fornece sua imagem com base

na quantidade de elétrons que são incididos e transmitidos pelo material, que é previamente seco sob condições de vácuo ultra-alto (UHV, *ultra-high vacuum*). Já no DLS, as nanopartículas precisam estar contidas em uma dispersão e a amostra precisa ser previamente diluída, porém, permite avaliar e monitorar efeitos adversos na estabilidade da formulação, como pH, sais, estresse térmico e químico. Uma das vantagens dessa técnica de espalhamento é sua capacidade de medir um número estatisticamente maior de partículas, como milhões, em relação às de ME, que observam centenas, portando, dispõe de dados mais robustos a distribuição e PDI (Bhattacharjee, 2016; Malm; Corbett, 2019).

Em instrumentos de DLS, a interação do laser com partículas coloidais dentro de um recipiente (cubeta ou capilar) provoca o espalhamento da luz, cuja intensidade e flutuações temporais são registradas por um detector. As oscilações observadas na luz monocromática decorrem do efeito Doppler, que provoca um alargamento do espectro percebido devido ao movimento constante das partículas na dispersão coloidal, isto é, o movimento browniano. Além disso, como partículas menores se deslocam mais rapidamente no meio dispersante em comparação às maiores, elas geram variações de intensidade mais rápidas no sinal detectado (Aschinger; Winter, 2012; Stetefeld et al., 2016; Falke; Betzel, 2019; Jia et al., 2023). A luz espalhada pelo laser é continuamente registrada e quantificada por um detector de contagem de fótons, posicionado em um ângulo específico. Na ausência de restrições geométricas, um ângulo de 90° costuma ser apropriado para a configuração experimental (Falke; Betzel, 2019)

As medições por DLS são altamente sensíveis à temperatura e à viscosidade do solvente, que devem ser controladas para garantir a confiabilidade dos resultados (Stetefeld et al., 2016; Jia et al., 2023). A principal medida obtida no DLS é a função de autocorrelação temporal (ACF) da luz espalhada, da qual se extrai a taxa de decaimento relacionada à constante de difusão translacional média. Essa constante é então convertida em raio hidrodinâmico por meio da equação de Stokes-Einstein (Equação 2), assumindo temperatura constante e viscosidade conhecida (Falke; Betzel, 2019). O tamanho resultante, inversamente proporcional à taxa de decaimento, é apresentado como uma média harmônica ponderada pela intensidade da luz espalhada (Farkas; Kramar, 2021). Ressalta-se que, no cálculo é assumida uma partícula esférica rígida – uma idealização que raramente se aplica a dispersão, logo, é hipotética (Bhattacharjee, 2016; Jia et al., 2023).

Nanopartículas dispersas encontram-se hidratadas ou solvatadas e, juntamente com suas coronas, raramente apresentam forma esférica. Nas medições o que espalha a luz são estruturas formadas pelos núcleos envolvidos por suas coronas, cuja composição pode se alterar significativamente em meio coloidal. A corona é composta por duas camadas: uma interna, conhecida como corona dura — estável e fortemente ligada à superfície da partícula —, e uma externa, denominada corona mole, que é mais dinâmica e composta por moléculas de diferentes tamanhos e cargas. A composição da corona mole varia ao longo do tempo, influenciada por fatores como força iônica, tipos de moléculas presentes e natureza do solvente. Consequentemente, as partículas analisadas diferem em composição e química superficial daquelas originalmente sintetizadas (Bhattacharjee, 2016).

Comumente, todas as partículas espalham ondas eletromagnéticas. Mas em geral, a eficiência depende de seu tamanho isotrópico ou anisotrópico. Para nanopartículas com tamanho inferior a $\lambda/10$ do comprimento de onda da luz incidente, ou seja, $\lambda/10$, o espalhamento segue o modelo de Rayleigh, sendo proporcional à sexta potência do raio da partícula. Quando o tamanho das partículas excede o limite de $\lambda/10$, ou o diâmetro das partículas se aproxima do λ do laser, o espalhamento da luz deixa de ser isotrópico e passa a seguir o regime de Mie, que é anisotrópico e dependente da forma da partícula, sendo caracterizado por uma distribuição angular da luz espalhada, com maior intensidade na direção da luz incidente (Bhattacharjee, 2016; Falke; Betzel, 2019; Malm; Corbett, 2019; Jia et al., 2023).

O índice de polidispersão (PDI, polydispersity index) é um parâmetro que superestima significativamente a distribuição de tamanho das partículas. Expresso como um número adimensional extrapolado da função de autocorrelação do DLS, é relacionado a variância e/ou desvio padrão, indicando a largura normalizada de uma distribuição gaussiana. Frequentemente a distribuição do tamanho é expresso em uma ordem de magnitude. No geral, varia de 0 a 1, onde zero indica um sistema monodisperso (Stetefeld et al., 2016; Ragheb; Nobbmann, 2020; Farkas; Kramar, 2021). A análise cumulativa é mais adequada para amostras com PDI em torno de 0,1. Valores entre 0,1 e 0,7 representam uma preparação quase monodispersa. No entanto, quando o PDI ultrapassa 0,7, isso sugere uma grande heterogeneidade no tamanho das partículas, sendo recomendável, nesses casos, o uso de métodos de análise baseados em distribuições não monomodais (Stetefeld et al., 2016).

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$$

D = coeficiente de difusão (relacionado ao movimento browniano)

k_B = constante de Boltzmann

T = temperatura

η = viscosidade do fluido

r = raio da partícula

Equação 2: Stokes-Einstein. Fonte: Autor

O potencial zeta (ZP, *zeta potential*) — ou potencial eletrocinético — é uma medida comumente utilizada para investigar a carga superficial de nanopartículas. Ele reflete a diferença de potencial entre a camada dupla elétrica das partículas movidas por eletroforese e a camada dispersante ao seu redor. O potencial na superfície da partícula, conhecido como potencial de Nernst, não pode ser medido diretamente. A camada dupla elétrica se forma na superfície de uma partícula carregada dispersa e é composta por uma camada interna e outra difusa. A camada interna, ou de Stern, é predominantemente constituída por íons e/ou moléculas de carga oposta. Devido ao campo eletrostático da carga superficial, forma-se a camada difusa, também composta por íons e/ou moléculas, mas com ambas as cargas; além disso, é dinâmica, e sua composição varia conforme fatores como concentração iônica ou potencial hidrogeniônico (pH). Dentro dessa camada difusa, há um plano hipotético que atua como interface entre as partículas em movimento e a camada dispersante ao seu redor durante a eletroforese. Esse plano corresponde à camada de deslizamento ou de força de cisalhamento, sendo o ZP o potencial nessa interface partícula-fluido (Bhattacharjee, 2016).

O ZP é amplamente utilizado como indicador da estabilidade de dispersões coloidais. Na literatura, especialmente em estudos sobre liberação controlada, é comum adotar faixas de ZP para estimar essa estabilidade: valores entre ± 0 –10 mV sugerem alta instabilidade; entre ± 10 –20 mV, estabilidade limitada; entre ± 20 –30 mV, estabilidade moderada; e acima de ± 30 mV, uma tendência à estabilidade elevada. No entanto, essa classificação simplificada nem sempre representa a realidade. A estabilidade coloidal resulta do equilíbrio entre forças eletrostáticas

repulsivas, associadas à camada dupla elétrica, e forças atrativas de van der Waals. O ZP fornece uma medida apenas das repulsões eletrostáticas, não contemplando as interações atrativas. Por isso, é possível observar sistemas estáveis mesmo com baixos valores de ZP — e instabilidade em sistemas com ZP elevado (Bhattacharjee, 2016).

Em síntese, as análises de DLS e potencial zeta (ZP) são geralmente conduzidas em sistemas aquosos com força iônica e pH controlados, sob condições laboratoriais que pouco se assemelham ao ambiente *in vivo* — como o sangue, cuja matriz é significativamente mais complexa. Nem o DLS nem o ZP são aplicáveis diretamente ao sangue, tampouco preveem com precisão o comportamento das nanopartículas nesse meio. Além disso, é importante destacar que a estabilidade coloidal também pode ser influenciada por interações estéricas. Um exemplo são emulsões água-em-óleo, que, mesmo apresentando baixos valores de ZP, podem demonstrar alta estabilidade (Bhattacharjee, 2016).

2.8 Microscopia eletrônica de varredura

Na microscopia óptica, o contraste da imagem é gerado pelas diferenças de refletividade da luz entre as diversas regiões da amostra, sendo o sistema basicamente composto por uma fonte de iluminação e um conjunto de lentes. Já na microscopia eletrônica, a região a ser analisada é irradiada por um feixe estreito de elétrons, em vez de luz visível. Como resultado da interação entre esse feixe de elétrons e a superfície da amostra, diversas radiações e partículas são emitidas, como elétrons secundários, elétrons retroespalhados, raios X característicos e fótons. Quando adequadamente detectadas, essas radiações fornecem informações detalhadas sobre a amostra, incluindo topografia da superfície, composição química e estrutura cristalina (Maliska).

O Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) tornou-se uma ferramenta indispensável em diversas áreas do conhecimento, como eletrônica, geologia, ciências dos materiais, engenharia e ciências biológicas. Seu uso é especialmente relevante no desenvolvimento de novos materiais, onde a obtenção de informações detalhadas sobre a microestrutura é essencial — algo que apenas o MEV é capaz de fornecer com a devida precisão. Trata-se de um equipamento extremamente versátil, amplamente utilizado na caracterização de materiais sólidos. Apesar dos

mecanismos de formação de imagem envolverem processos complexos de interação entre elétrons e matéria, os resultados obtidos são imagens de fácil interpretação (Maliska).

O MEV possui resolução de 2 a 5 nm (20 - 50 Å), com alguns modelos chegando a 1 nm (10 Å), em comparação com a resolução de 0,5 μm do microscópio ótico, e sua preparação de amostras é mais simples do que no Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET). Composto por uma coluna ótico-eletrônica (canhão de elétrons e sistema de demagnificação), unidade de varredura, câmara de amostra, sistema de detectores e de visualização, ele geralmente gera um feixe de elétrons de 10 nm (100 Å), produzindo imagens de alta resolução. As imagens são formadas por elétrons secundários (SEs) e elétrons retroespalhados (BSEs), gerados pelo feixe primário de elétrons (PE). Os SEs têm baixa energia (menos de 50 eV) e escapam de uma profundidade pequena, enquanto os BSEs, com maior energia, se originam da metade do volume de interação. Os SEs são classificados como SE1, SE2 e SE3, dependendo da origem dos elétrons (Vladár, 2020; Maliska).

O canhão de elétrons gera um feixe com energia e quantidade suficientes para ser captado pelos detectores. Esse feixe é demagnificado por lentes eletromagnéticas, que focam o feixe em um ponto específico da amostra. O sistema de lentes inclui três condensadoras, sendo a última chamada de objetiva. As duas primeiras condensadoras colimam o feixe primário e demagnificam a imagem do "entrecruzamento" (crossover, feixe de elétrons com um pequeno diâmetro focalizado num ponto), enquanto a objetiva reduz as aberrações esféricas. O feixe de elétrons interage com a amostra, resultando em alterações na velocidade do elétron, seja na direção ou na magnitude. As interações nas quais a trajetória do elétron muda sem alteração de energia são chamadas elásticas, enquanto as que envolvem transferência de energia são inelásticas (Maliska).

Na amostra, quando o elétron do feixe penetra profundamente no átomo e se aproxima do núcleo, a força de Coulomb irá influenciar sua velocidade, sendo diretamente proporcional à carga nuclear, em um processo conhecido como espalhamento Rutherford. Devido à grande diferença de massa entre elétron e núcleo, o movimento do núcleo é praticamente inalterado. O feixe de elétrons também interage com os elétrons da eletrosfera, resultando em espalhamento inelástico e transferência de energia, o que pode excitar ou ejetar elétrons,

especialmente das camadas externas. Esses elétrons, de baixa energia, só escapam do material se estiverem próximos à superfície e tiverem energia suficiente para vencer a barreira de saída; caso contrário, podem ser recaptados por átomos excitados ou continuar interagindo no material (Maliska).

A MEV é uma técnica essencial para a análise de fenômenos em escala micrométrica e submicrométrica, oferecendo ampliações muito superiores às da microscopia óptica (Maliska). A MEV de alta resolução é especialmente eficaz na caracterização de tamanho e forma de nanopartículas, com preparação de amostras e aquisição de imagens de forma rápida e simples. Apesar de gerar imagens bidimensionais (2D) de estruturas tridimensionais (3D), essas imagens contêm informações espaciais que, com o uso de modelos, permitem reconstruções com precisão sub-nanométrica de formas simples (Vladár, 2020).

É considerada um método de referência para a determinação das propriedades dimensionais de nanopartículas, sendo reconhecida como a técnica mais confiável no projeto *NanoDefine* para avaliar se um material é um nanomaterial (Crouzier, 2019). A MEV consegue avaliar a morfologia, a integridade, fenômenos de superfície e distribuição de tamanhos relacionados às nanopartículas (Andrade, 2018). Uma maneira eficaz de aumentar o brilho da fonte de elétrons é substituir o material emissor, como o hexaboreto de lantânio (LaB_6), ou adotar um mecanismo de emissão mais eficiente, como a emissão de campo (FEG), que pode elevar o brilho em uma ou mais ordens de grandeza (Maliska). O FEG é cerca de 1000 vezes mais brilhante que o canhão termiônico de tungstênio (W) e 100 vezes mais brilhante que o de LaB_6 , o que justifica sua ampla aplicação em sistemas avançados de MEV, além de ser mais estável e consistente (Leng, 2008).

2.9 Difração de raio X

A difração de raios-X (DRX) pode ser interpretada como o fenômeno da interação dessa região do espectro eletromagnético (gerada por tubos de raios-X ou aceleradores síncrotron) com a estrutura cristalina dos materiais. Os cristais apresentam uma organização periódica em escala atômica, com espaçamentos da ordem de alguns angstroms ($\text{\AA}$). Antes mesmo da elucidação de suas estruturas, mineralogistas já haviam acumulado um vasto conhecimento sobre propriedades físicas e químicas desses materiais (Meneses, 2007).

Nesta época, surgiram indicações que raios-X poderiam ser ondas eletromagnéticas com comprimento de onda (λ) próximo de Å. Essa observação foi estudada, e anos depois, a DRX foi explicada por Max von Laue (1879-1960) e Paul P. Ewald (1888-1985). Posteriormente, percebeu-se que os raios-X espalhados pelos planos cristalinos podem produzir interferência construtiva em determinadas direções, resultando em feixes intensos detectáveis. Essa observação levou William L. Bragg (1890-1971) a formular a primeira relação fundamental da difração de raios-X, conhecida até hoje como Lei de Bragg (Meneses, 2007). A interferência destrutiva, por sua vez, não a obedece (Venkateshah et al., 2016).

A técnica de DRX mede o distanciamento entre planos atômicos através da incidência de um feixe de raios-X na amostra, resultando em um fenômeno de difração. A Lei de Bragg estabelece a relação entre o ângulo de difração, a intensidade dos raios e a distância entre os planos atômicos responsáveis pela difração (Carvalho, 2011). Ele deduziu que o feixe incidente, normal ao plano de difração, gera um feixe difratado coplanar (mesmo plano), sendo o ângulo entre o feixe difratado e o transmitido sempre o dobro do ângulo incidente em relação ao plano cristalino (Meneses, 2007).

O ângulo entre o plano da amostra e o feixe incidente é θ (ou ângulo de Bragg), e o ângulo entre o feixe projetado e o detector é 2θ . Amostras em pó são usadas, com cristalitos orientados aleatoriamente. Quando os raios-X incidem na amostra, a interferência construtiva dos feixes espalhados gera picos de intensidade. A posição desses picos depende do comprimento de onda (λ), determinado pelo material do ânodo do tubo de raios-X. Para materiais inorgânicos, usa-se geralmente ânodos de cobre. Normalmente, utiliza-se radiação de λ único — monocromática — para melhorar os resultados. Em trabalhos analíticos, no geral, se usa radiação $K\alpha$, contendo outras radiações (como $K\beta$) através de filtros de níquel por exemplo (Sharma et al., 2012).

Quando irradiados com raios-X de λ fixo, elétrons podem sofrer colisões elásticas, fazendo com que oscilem. A nuvem eletrônica, então, atua como uma fonte secundária, emitindo radiação coerente com a mesma frequência e fase da radiação incidente. Essa radiação pode interferir construtivamente ou destrutivamente, dependendo da fase das ondas. O espalhamento ocorre majoritariamente na interação dos elétrons com os fótons incidentes, enquanto nos prótons, devido à sua maior massa, o efeito é muito menor. A componente elástica

do espalhamento mantém a energia (frequência) da radiação incidente, gerando interferência coerente entre as ondas espalhadas por diferentes elétrons (Venkateshah et al., 2016; Macchi, 2020).

No espalhamento inelástico — Compton —, a radiação emitida possui energia menor que a incidente e perde-se a relação de fase entre as ondas, tornando o processo incoerente. Já no espalhamento elástico, a amplitude da onda espalhada por um átomo é, em princípio, um observável — e, portanto, está associada a um operador da mecânica quântica (Macchi, 2020). Segundo Compton, em 1923, o espalhamento em si poderia ser definido como um fenômeno quântico. Ele acrescentou às discussões da época que não era necessário novas hipóteses sobre o tamanho do elétron ou novas constantes físicas para explicá-lo. Também demonstrou que, um quantum de radiação carrega consigo momento e energia.

A abordagem quântica do espalhamento descrita por Compton se aplica principalmente para elementos leves, não parecendo ser verdade para elementos pesados. Quando um quantum de raio-X incide, ele transfere toda sua energia e momento para um elétron específico, que, por sua vez, espalha a radiação em uma direção determinada. A mudança no momento do quantum de raio-X, ao alterar sua direção de propagação, provoca um recuo (*recoil*) do elétron, resultando em uma energia menor para o quantum espalhado em comparação com o quantum primário, devido à energia cinética do elétron. Na teoria quântica, assume-se que o quantum de raio-X não é espalhado por todos os elétrons (como na teoria clássica), mas interage exclusivamente com um único elétron, que então espalha a radiação em um ângulo com o feixe incidente (Compton, 1923). Atente-se que, o autor descreve o fenômeno conhecido hoje como efeito Compton, ou espalhamento incoerente.

A nível de aplicação, DRX é uma técnica amplamente utilizada para estudar estruturas cristalinas, domínios cristalinos e fases presentes em materiais. Além de ser um método praticamente não destrutivo, os fótons de raios-X com λ na faixa atômica são sensores ideais para o “nanocosmos”. No entanto, a interpretação dos difratogramas se torna bastante complexa quando se trata da caracterização de nanoestruturas (Mamani, 2009; Sharma et al. 2012). O arranjo atômico em nanopartículas pode formar uma estrutura cristalina ou amorfa (Zielińska et al., 2020). Essa ferramenta, em especial, é eficaz para identificar fases cristalinas, mas sua principal limitação é a incapacidade de detectar componentes amorfos, que não geram picos discerníveis por não possuírem ordem cristalina de longo alcance

(Holder; Schaak, 2019).

Os materiais sólidos podem ser classificados em dois grupos principais: cristalinos e amorfos. Aproximadamente 95% apresentam estrutura cristalina, que ao interagir com raios X, gera um padrão característico de difração. Nos materiais amorfos, como os vidros, os átomos estão distribuídos de forma desordenada. Já nos cristalinos, os átomos seguem um arranjo regular e repetitivo em três dimensões, que pode ser descrito a partir de uma unidade básica denominada célula unitária (Sharma et al., 2012). Para se determinar estruturas cristalinas, são empregadas técnicas como a DRX em pó (necessário 1g do material) ou difração de elétrons de área selecionada com microscópio eletrônico de transmissão (Zielińska et al., 2020).

Geralmente, os polímeros não são totalmente cristalinos ou amorfos. Por isso, sua cristalinidade é expressa em termos de grau de cristalinidade, que representa a proporção relativa dessas regiões. Em padrões de difração, as regiões cristalinas originam picos agudos e bem definidos, enquanto as regiões amorfas geram sinais amplos e difusos, conhecidos como *humps* ou halos. Como a maioria dos materiais aparece em estado policristalino e não como monocristais, a razão entre a intensidade dos picos cristalinos e a difusão amorfa pode ser usada para estimar quantitativamente a cristalinidade do material. As intensidades medidas, no geral, podem fornecer informações quantitativas precisas sobre os arranjos atômicos em interfaces (Venkateshah et al., 2016; Sharma et al., 2012).

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais para formulação

poli(ϵ -caprolactona) (PCL, MW 14.000) e copolímero em tribloco de polioxietileno-polioxipropileno–polioxietileno, ou, poloxamer (Pluronic F68®) foram comprados na Sigma-Aldrich (São Paulo, Brasil). Acetona foi comprada da Anidrol (São Paulo, Brasil). Água pura tipo II foi fabricada no LSVM (UEPB, João Pessoa, PB, Brasil). O 2-ciano-N'-(3-etoxi-4-hidroxibenzilideno)-acetohidrazida (JR12) foi fornecido pelo Prof. Ricardo Olímpio de Moura, do Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB, Campina Grande, PB, Brasil).

3.2 Preparação das nanopartículas

A formulação foi desenvolvida utilizando o método de deslocamento de solvente descrito por Fessi e colaboradores (1988, 1989, 1992), de maneira semelhante ao estudo de Mazzarino et al. (2012). Inicialmente, solubilizou-se 60 mg de PCL em 12 mL de acetona (fase orgânica). Adicionaram-se à solução contendo PCL as diferentes concentrações da JR12, sendo elas 6, 12, 30 ou 50 mg. Em outro recipiente, solubilizou-se 240 mg de Pluronic (Poloxamer) em 24 mL de água pura (fase aquosa). Em seguida, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa sob agitação, por meio de um gotejador. A mistura foi então deixada em "overnight" para evaporação do solvente orgânico. Por fim, as amostras foram acondicionadas em frascos de vidro com tampa de borracha e mantidas na geladeira (4 ± 2 °C) até análise. As variações experimentais restringiram-se à presença/ausência e a concentração do insumo farmacêutico ativo (IFA) JR-12.

3.3 Caracterização físico-química

Foram caracterizados os insumos utilizados na formulação, assim como as respectivas formulações contendo ou não o IFA. Para ambos, foi utilizado as técnicas e métodos de espectroscopia em infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), Raman e difração de raio X (DRX), a fim de identificar suas estruturas e integridades. Para averiguar os caracteres de superfície e população das amostras

coloidais, foram utilizados microscópio eletrônico de varredura (MEV) e técnicas de espalhamento de luz dinâmica (DLS), incluindo dispersão de luz eletroforética. Testes iniciais de estabilidade foram realizados no DLS. Também foi averiguado a eficiência de encapsulação do IFA no sistema coloidal.

As análises de DRX foram realizadas no Núcleo de Pesquisa e Extensão – Laboratório de Combustíveis e materiais (NPE/LACOM0-UFPB e MEV no Compostos Híbridos e Coloides – UFPE. Todas as demais ocorreram na Central Multiusuário de Análise e Caracterização Químico Biológica (CM-ACQUIMBIO) – UEPB.

Os picos observados no espectro Raman do JR-12 foram correlacionados com a tabela de bandas disponibilizada pelo grupo 堀場製作所 (Horiba). Já os sinais de FTIR foram comparados às tabelas presentes em Pavia et al. (2010), com o suporte técnico do Dr. Rodrigo Santos de Aquino Araújo. Os espectros dos outros componentes da formulação, PCL e poloxamer, foram comparados as informações disponíveis em outros trabalhos de caracterização de nanopartículas, incluindo os espectros do FTIR, Raman e DRX.

3.4 Diâmetro hidrodinâmico médio, índice de polidispersão e potencial Zeta

Para determinar o índice de polidispersão (PDI), diâmetro hidrodinâmico (Dh) e potencial Zeta, utilizou-se o equipamento Zetasizer Ultra Red (Malvern Panalytical, Worcestershire, Reino Unido). As amostras foram previamente diluídas em água pura nas proporções de 990 μL de água para 10 μL da amostra. Formulações com diferentes concentrações de JR-12 foram analisadas nesses respectivos parâmetros nos dias 1, 15, 30, 60, 90 e 120 após a seu preparo.

3.5 Eficiência de encapsulação

A eficiência de encapsulação (EE) do JR12 foi avaliada utilizando espectrofotometria UV-visível (Genesys 10S UV-Vis, Thermo Scientific, Alemanha), empregando o método indireto. Para tal, as nanopartículas foram ultracentrifugadas a 20.000 rpm durante 20 minutos. Os sobrenadantes resultantes foram diluídos com metanol e posteriormente analisados a um comprimento de onda de 316 nm. A EE foi determinada e calculada usando a Equação 1. A ultracentrífuga utilizada foi da

fabricante Hitachi, modelo CP 100NX. Para o cálculo da concentração foi utilizado uma curva de calibração ($y=0,088x - 0,0169$; $R^2 = 0,9999$).

3.6 Difração de raios X

As amostras foram analisadas em Difratorômetro Shimadzu LabX XRD-6000, equipado com tubo de Cobre ($K\alpha = 1.54056 \text{ \AA}$), operando numa voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA. Os padrões de raios-X foram coletados em temperatura ambiente, scan range $2\theta = 5$ a 60° e scan speed = $1.0^\circ/\text{min}$. As amostras foram previamente liofilizadas antes da leitura.

3.7 Microscopia eletrônica de varredura

As amostras foram previamente diluídas em água pura nas proporções de 1:100 e depois desidratadas antes da leitura em *stub* de alumínio. O equipamento utilizado foi o MiRA3-Tescan. As análises foram feitas com uma distância de trabalho de 5 mm, HV 15 mV.

3.8 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier e Raman

A análise de Infravermelho por transformada de Fourier ocorreu no espectroscópio Shimadzu, modelo IRSpirit, com módulo de reflectância total atenuada (ATR). Os espectros foram realizados em transmitância, com varreduras de leitura e faixa de registro de 400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} . Já a caracterização por espectroscopia Raman foi no microscópio de infravermelho e Raman da Shimadzu, modelo AIRsight. As amostras foram previamente desidratadas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Desenvolvimento e estabilidade

O espalhamento de luz dinâmico (DLS) e a microscopia eletrônica de varredura (MEV) são métodos que possibilitam a análise dimensional das partículas ao longo do tempo (Phan; Haes, 2019). Por isso, para confirmar a formação e estabilidade das nanopartículas, foram utilizados os métodos de MEV, DLS e o cálculo da eficiência de encapsulação (EE), visto que a presença do IFA nas nanopartículas era desejada.

Os valores de referência utilizados para avaliar a monodispersão das nanopartículas com base no índice de polidispersão (PDI) variam na literatura. Neste estudo, adotou-se como critério um PDI inferior a 0,3 para indicar amostras monodispersas, conforme estabelecido por Mazzarino et al. (2012).

Quanto ao diâmetro hidrodinâmico (Dh), definiu-se por convenção o intervalo de até 300 nm, sendo preferencialmente entre 100 e 250 nm, devido às vantagens geralmente associadas a esse tamanho em sistemas nanoparticulados. Contudo, esses valores podem ser ajustados conforme as propriedades específicas do IFA e suas possíveis aplicações, conforme discutido no referencial teórico e APENDICE A.

A estabilidade das formulações foi monitorada por DLS ao longo de 120 dias, por meio dos parâmetros de Dh, PDI e potencial zeta (Zeta), conforme ilustrado na Figura 1 e na Tabela 1. Diante da formulação isenta de JR-12 apresentar valores de Dh e PDI fora dos critérios estabelecidos ($Dh \approx 250$ nm; $PDI < 0,3$), foi realizado sua duplicação, nomeadas “branca 1” e “branca”.

Ao final do período de análise, observou-se que apenas as formulações “controle” apresentaram instabilidades, especialmente em relação ao PDI, enquanto todas as formulações contendo o IFA mantiveram-se estáveis ao longo dos quatro meses de avaliação.

Tabela 1 - potencial Zeta ao longo do tempo.

Dias	Branca1	Branca	6 mg	12 mg	30 mg	50 mg
D1	-24,89	-29,47	-30,55	-27,94	-24,13	-26,23
D15	-23,05	-26,54	-24,34	-29,15	-25,31	-28,03
D30	-28,23	-26,23	-24,95	-28,83	-25,86	-25,52
D60	-22,49	-17,87	-26,67	-25,59	-26,86	-16,24
D90	-18,30	-22,96	-24,77	-27,48	-19,90	-26,20
D120	ausente	-22,88	-23,34	ausente	ausente	-26,49

6, 12, 30 e 50mg indicam as concentrações de JR-12. Branca1 e Branca indicam formulações sem o JR-12. Ausente indica que não foi realizada leitura. Fonte: Autor.

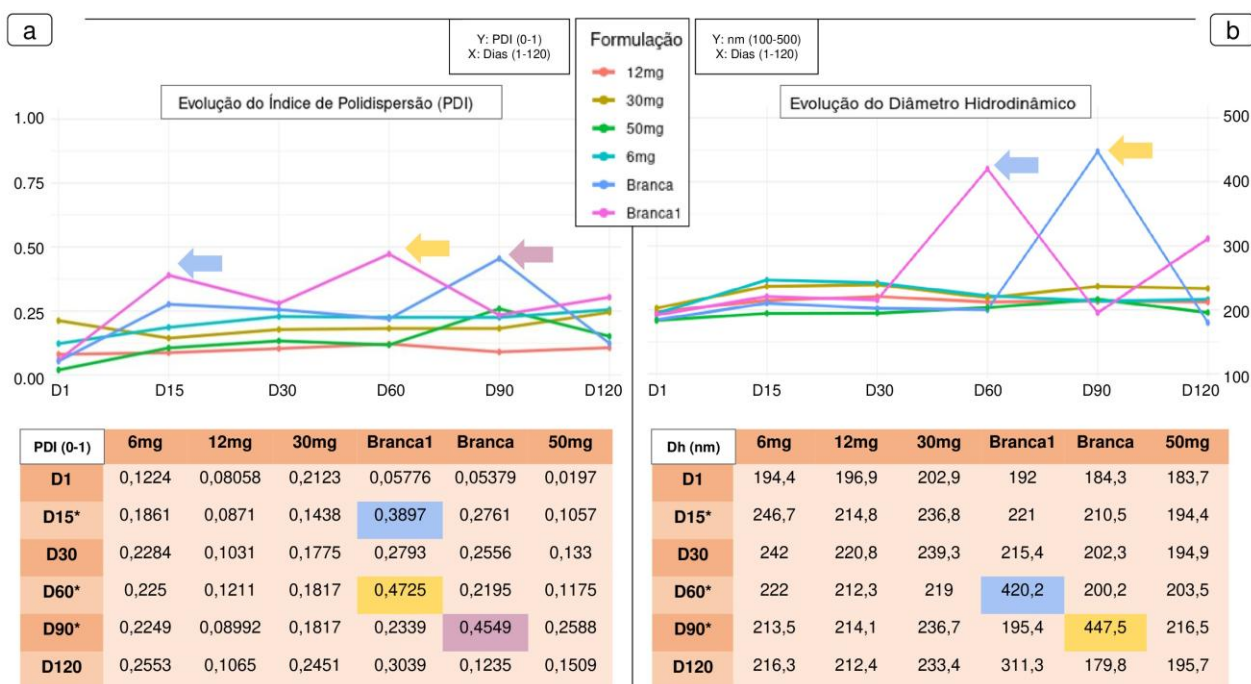


Figura 1 - representações esquemáticas correspondentes aos valores calculados do (a) PDI e (b) Dh no DLS ao longo de 120 dias. Cada linha do gráfico diz respeito a uma formulação, contendo ou não (Branca e Branca 1) o IFA, em diferentes concentrações, diferenciadas por cores indicadas na tabela centralizada. Y indica o eixo das ordenadas e X o eixo das abscissas. Os números destacados (azul, magenta e amarelo), as setas e os * indicam variações de valores fora do desejado (Dh < 250 nm; PDI < 0,3). Fonte: Autor.

Os valores do Zeta variaram entre -16 mV e -30 mV ao longo dos 120 dias de monitoramento, sem evidência de correlação aparente com a concentração de JR-

12 utilizada. Os valores negativos podem ser atribuídos à adsorção do surfactante na superfície das nanopartículas, onde as porções hidrofílicas do polímero (polioxietileno) permanecem expostas à fase aquosa, enquanto as regiões hidrofóbicas (polioxipropileno) interagem com a parede do polímero PCL (Abriata, 2018). De modo geral, os poloxâmeros e os polímeros constituintes das nanopartículas são os principais determinantes do potencial Zeta (Schaffazick, 2003). Além disso, poliésteres como o PCL conferem caráter negativo ao Zeta devido à presença de grupos carboxílicos terminais em sua estrutura (Nóbrega, 2019).

Os dados apresentados na Figura 1 e na Tabela 1 referem-se à média de três leituras consecutivas, o que pode limitar a confiabilidade e a reprodutibilidade dos resultados, como exemplificado pela variabilidade observada na formulação “branca1”. Apesar das instabilidades de PDI terem sido restritas às formulações isentas de JR-12, destaca-se a importância de replicações experimentais independentes — preferencialmente realizadas em triplicata — para permitir análises estatísticas mais robustas, como ANOVA bidirecional com teste post-hoc de Dunnett (Dikpati et al., 2024) ou o teste t de Student (Khan et al., 2016). As variações observadas entre as leituras podem estar relacionadas ao uso de um gotejador adaptado sem padronização técnica, bem como ao preparo das formulações por meio do método *overnight*, que expõe os sistemas a condições ambientais não controladas, como flutuações de temperatura e contaminações potenciais.

Apesar das variações temporais, todas as replicações — incluindo aquelas realizadas posteriormente — mantiveram os valores de PDI e Dh dentro dos limites definidos nos primeiros dias de análise. Inicialmente, a formulação contendo 50 mg de JR-12 foi selecionada para caracterização por representar a maior concentração do IFA avaliado, além de apresentar consistência nos valores de PDI e Dh em todas as replicações (dados não publicados). A EE foi determinada por método indireto, utilizando espectrofotometria UV-Vis, com resultado de $98 \pm 1\%$, indicando alta eficiência do sistema. Contudo, a fase orgânica aparentou atingir seu limite de solubilidade durante a nanoprecipitação, sendo utilizado, portanto, a formulação com 30 mg de JR-12 nas demais análises, a qual manteve sua EE próxima à 99%.

Considerando os resultados promissores obtidos com a concentração de 50 mg, torna-se relevante aprofundar os estudos sobre sua estabilidade e eficiência, a fim de compará-la com outras formulações. A análise visual demonstrou que as

formulações contendo o IFA sofreram processo de sedimentação, porém após agitação o sistema era resuspenso. Caso haja interesse na otimização da formulação visando aplicações comerciais, recomenda-se aumentar o valor absoluto do Zeta (acima de ± 30 mV), uma vez que maiores cargas superficiais favorecem a repulsão eletrostática entre partículas, contribuindo para maior estabilidade coloidal ao longo do tempo (Bhattacharjee, 2016). Apesar da aparente agregação observada visualmente, os dados de DLS sugerem que se trata de aglomeração reversível e não de coalescência, visto que os parâmetros de tamanho permaneceram estáveis durante o período de análise.

Mazzarino et al. (2012) relataram que a formação de nanopartículas é favorecida por maiores concentrações de surfactantes, como os poloxâmeros, que promovem estabilização estérica das dispersões. Prata (2011) observou que concentrações de poloxamer superiores a 5% (p/v) podem contribuir para valores de EE acima de 90%; no entanto, em seu estudo, a formulação mais estável foi obtida com apenas 3% (p/v). Por outro lado, é sabido que os poloxâmeros tendem a reduzir o valor absoluto do potencial Zeta (Nóbrega, 2019), o que pode comprometer a estabilidade coloidal. Neste trabalho, foi utilizada uma concentração fixa de 1% (p/v) de tensoativo em todas as formulações com diferentes concentrações de JR-12, as quais apresentaram, até o momento, excelente desempenho em termos de EE. Diante disso, torna-se interessante investigar os efeitos de diferentes concentrações do surfactante, bem como avaliar a possibilidade de formação de nanopartículas contendo JR-12 sem o uso de tensoativo ou até mesmo sem a presença de PCL, a fim de explorar a versatilidade do sistema.

Corroborando os resultados obtidos por DLS, a Figura 2 apresenta imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) representando uma formulação contendo 30 mg de JR-12 e outra isenta. Ambas apresentam morfologia parcialmente esférica, com superfície ligeiramente rugosa e dimensões compatíveis com a escala nanométrica.

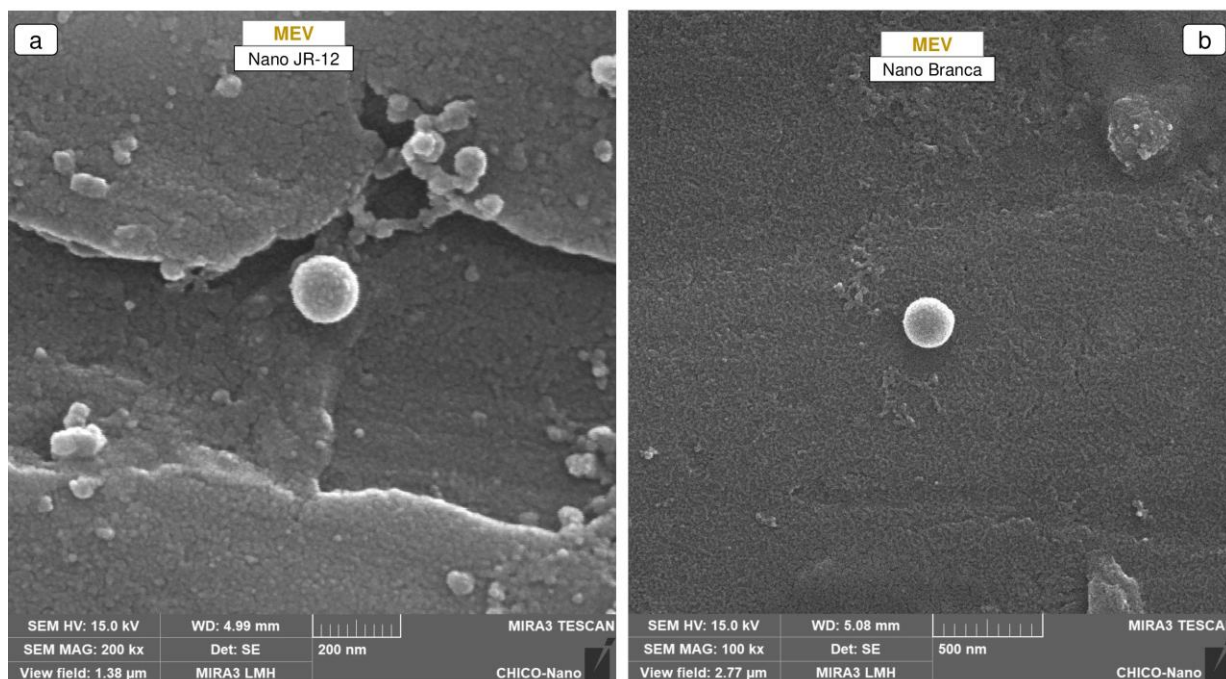


Figura 2 — MEV das nanopartículas contendo o IFA e não o contendo. Na imagem “a” está a nanopartícula carregada com 30mg do IFA, enquanto na “b” está a nanopartícula sem o IFA. Fonte: Autor.

4.2 Caracterização físico-química

Na análise por difração de raios X (DRX) (Figura 3), os espectros do PCL e do Pluronic exibiram picos característicos previamente descritos na literatura, com perfis semelhantes entre si (Xie et al., 2009; Flores-Cedillo et al., 2016). Os ângulos relacionados aos picos dos polímeros nos espectros por DRX estão destacados na Figura 3, assim como os valores descritos na literatura, usados como referência. Também foram identificados picos atribuíveis ao JR-12, conforme indicado na mesma Figura. A mistura física contendo Pluronic, PCL e JR-12 apresentou ao menos um pico distintivo de cada componente, o que auxiliou na identificação desses sinais nas formulações finais. Na Figura 4, os espectros das nanoformulações com e sem JR-12 evidenciam os picos típicos do PCL e do Pluronic. Contudo, apenas a formulação contendo o IFA exibiu o pico específico correspondente ao JR-12.

A presença de picos estreitos nos difratogramas sugere a natureza semicristalina dos materiais. No entanto, os espectros das nanoformulações demonstram regiões mais amplas e difusas — características associadas à formação de halos de difração —, indicando um aumento no grau de amorfização em relação à mistura física e ao JR-12 isolado (Chauhan; Chauhan, 2014). A

diminuição na intensidade dos picos de DRX pode estar associada a um menor grau de cristalinidade Terohid et al. (2018).

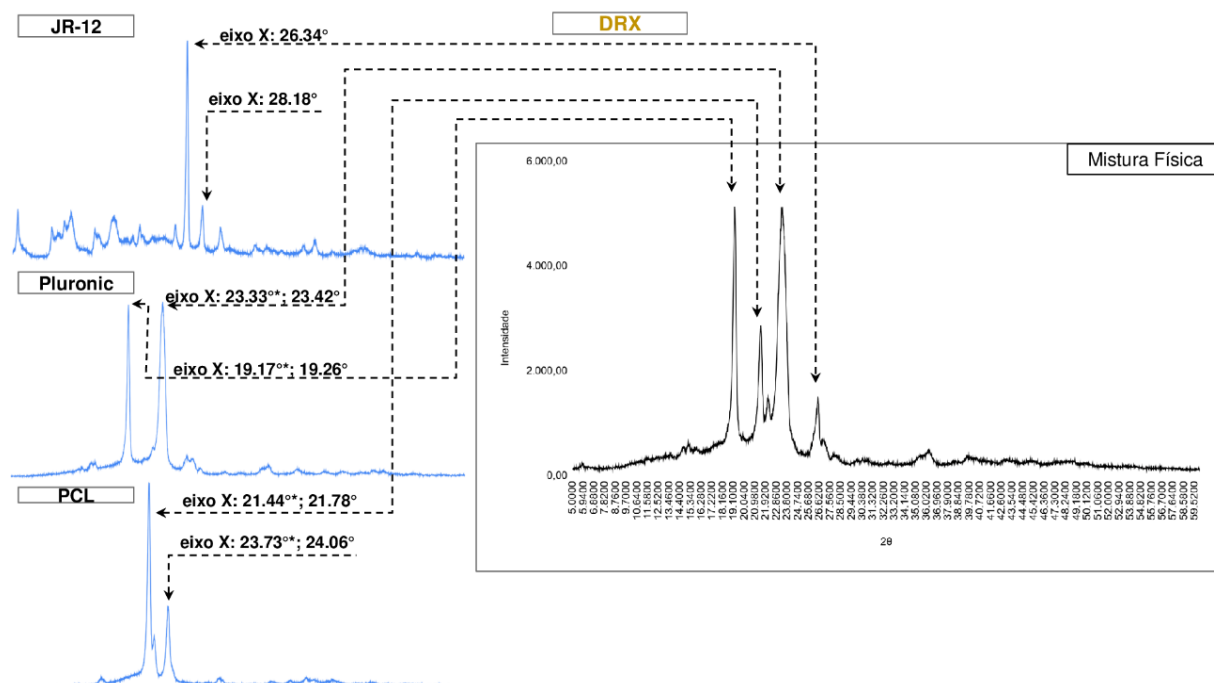


Figura 3 — Espectros de DRX dos componentes da formulação (JR-12, Pluronic e PCL) e da mistura física. As setas tracejadas indicam os picos da mistura física correspondente a cada componente. Os * indicam os valores encontrados em outras referências, por isso não se encontra no espectro do JR-12. Pluronic é um dos nomes do poloxamer. Fonte: Autor.

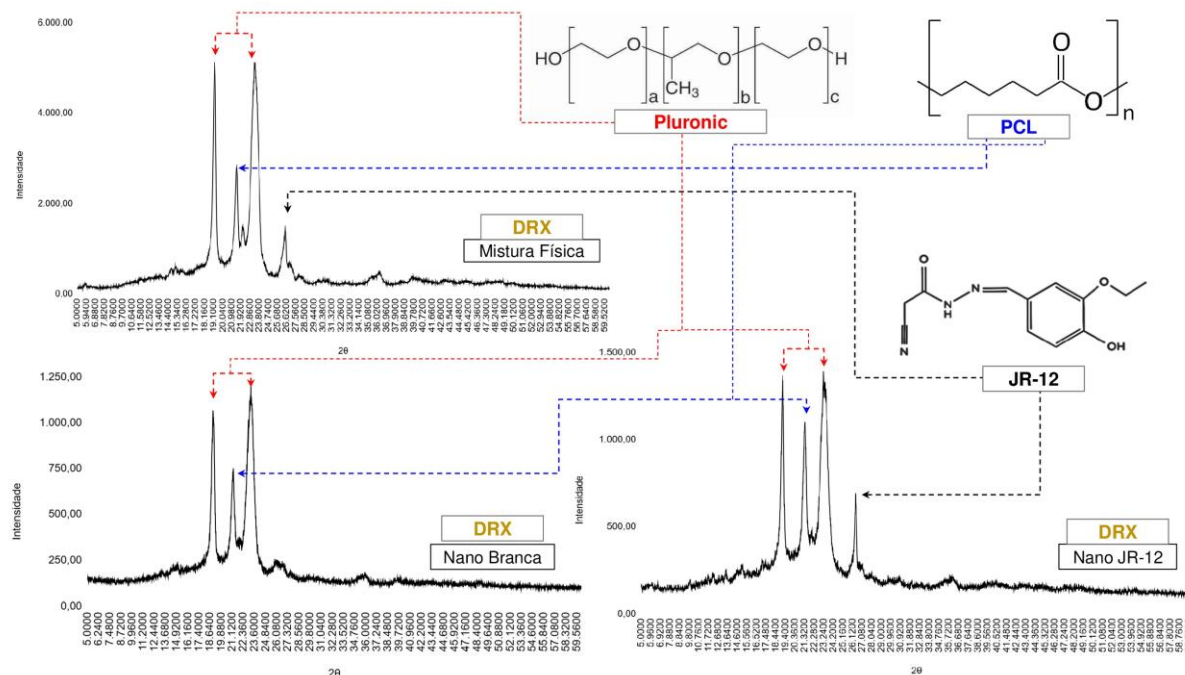


Figura 4 — Espectros de DRX da mistura física, formulação sem IFA (Nano Branca) e com IFA (Nano JR-12). As estruturas moleculares indicam os componentes e as setas tracejadas indicando os picos de cada um presente nos espectros. O PCL encontra-se com o nome em azul, assim como suas linhas, o JR-12 em preto com linhas pretas e Pluronic (poloxamer) em vermelho com linhas vermelhas. Fonte: Autor.

A Figura 5 apresenta as caracterizações espectroscópicas do JR-12 obtidas pelas técnicas de FTIR e Raman. Segundo Horiba, a faixa entre 1580–1600 cm^{-1} no espectro Raman está associada a ligações C–C de anéis aromáticos, apresentando um pico característico e intenso, o que foi confirmado tanto na estrutura molecular quanto no espectro do JR-12. Todos os picos identificáveis estão destacados na Figura 5. Além disso, foram realizadas leituras individuais de todos os componentes da formulação em ambas as técnicas, sendo seus espectros comparados com dados previamente publicados por Xie et al. (2009) e Flores-Cedillo et al. (2016). Como exemplo, o ANEXO A traz os espectros de FTIR dos componentes puros comparados à mistura física.

As caracterizações espectroscópicas dos componentes, tanto em FTIR quanto em Raman, serviram de base para a análise da mistura física e das formulações nanoestruturadas, as quais estão apresentadas na Figura 6. Nos espectros de FTIR das nanopartículas — tanto as contendo JR-12 quanto as sem (brancas) — não foram identificados picos atribuíveis ao JR-12, diferentemente do que se observou na mistura física. Essa ausência pode indicar que o fármaco foi eficientemente encapsulado sem sofrer degradação, como discutido por Abriata (2018). Os espectros Raman das formulações com e sem JR-12 mostraram diferenças perceptíveis, com regiões espectrais compatíveis com os picos característicos do JR-12 apenas na formulação que o continha (destacados em vermelho). Esse achado reforça a hipótese de que o insumo manteve sua integridade estrutural no processo de encapsulação.

Supõe-se que o JR-12 esteja predominantemente retido na matriz polimérica, e não apenas adsorvido à superfície das nanopartículas. Essa hipótese se baseia na ausência de sinais específicos do fármaco nos espectros de FTIR após a formulação (mesmo nas amostras com 30 e 50 mg de JR-12), na elevada EE, e na ausência de alterações significativas no potencial zeta em função da concentração do insumo. No entanto, conforme salientado por Zielińska (2020), os métodos disponíveis não permitem distinguir se o fármaco está apenas adsorvido ou efetivamente incorporado à matriz polimérica.

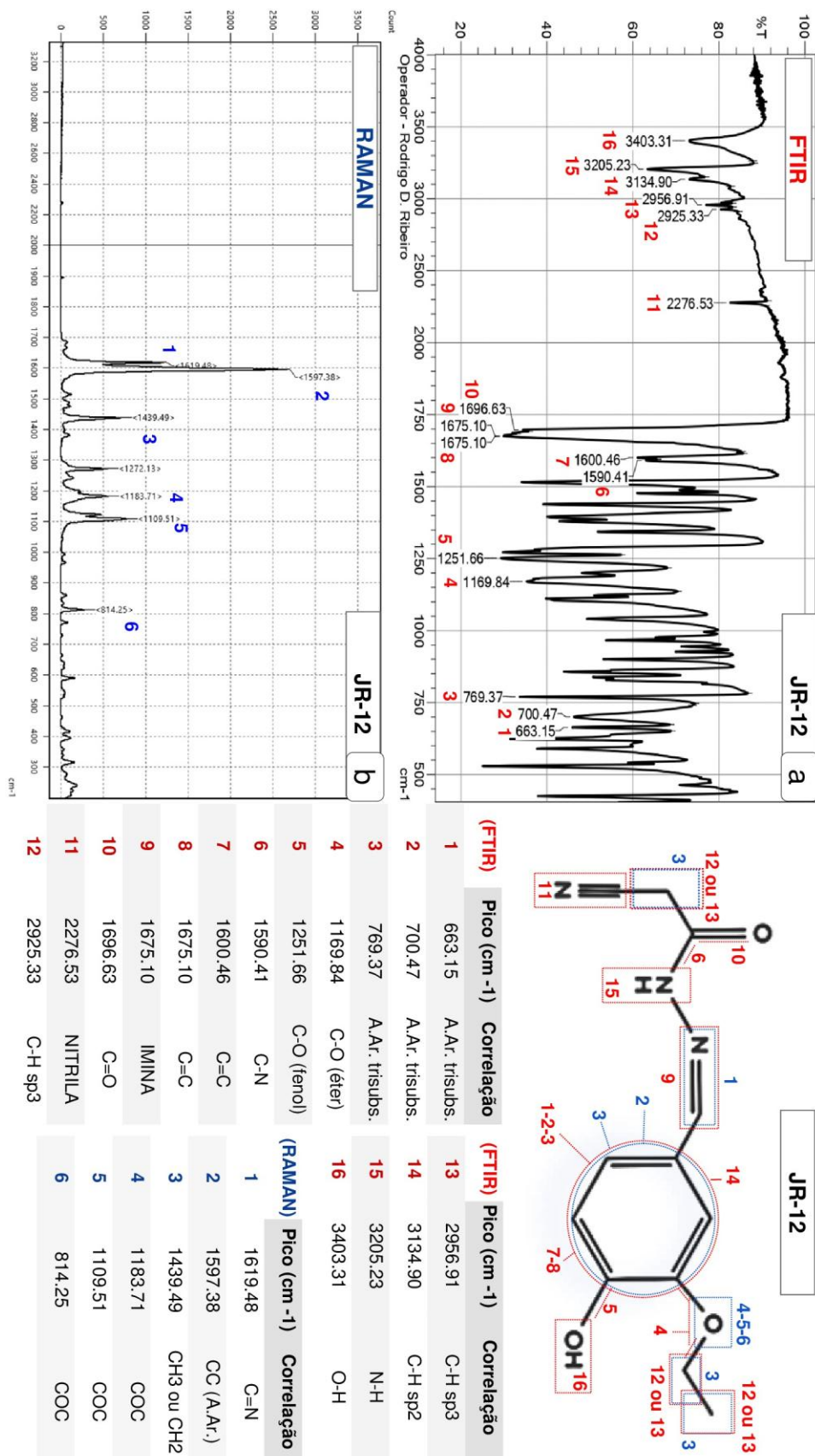


Figura 5 — Caracterização do JR-12 por FTIR e Raman. A tabela nomeada RAMAN (em azul) correlaciona os picos marcados no espectro da figura “b”, enquanto as tabelas FTIR (em vermelho) indicam os picos e suas correlações no espectro da figura “a”. A estrutura molecular da JR-12 encontra-se com regiões destacadas em azul e vermelho, em alusão aos grupos correlacionados no RAMAN e FTIR, respectivamente. A.Ar. indica “anel aromático”. Fonte: Autor.

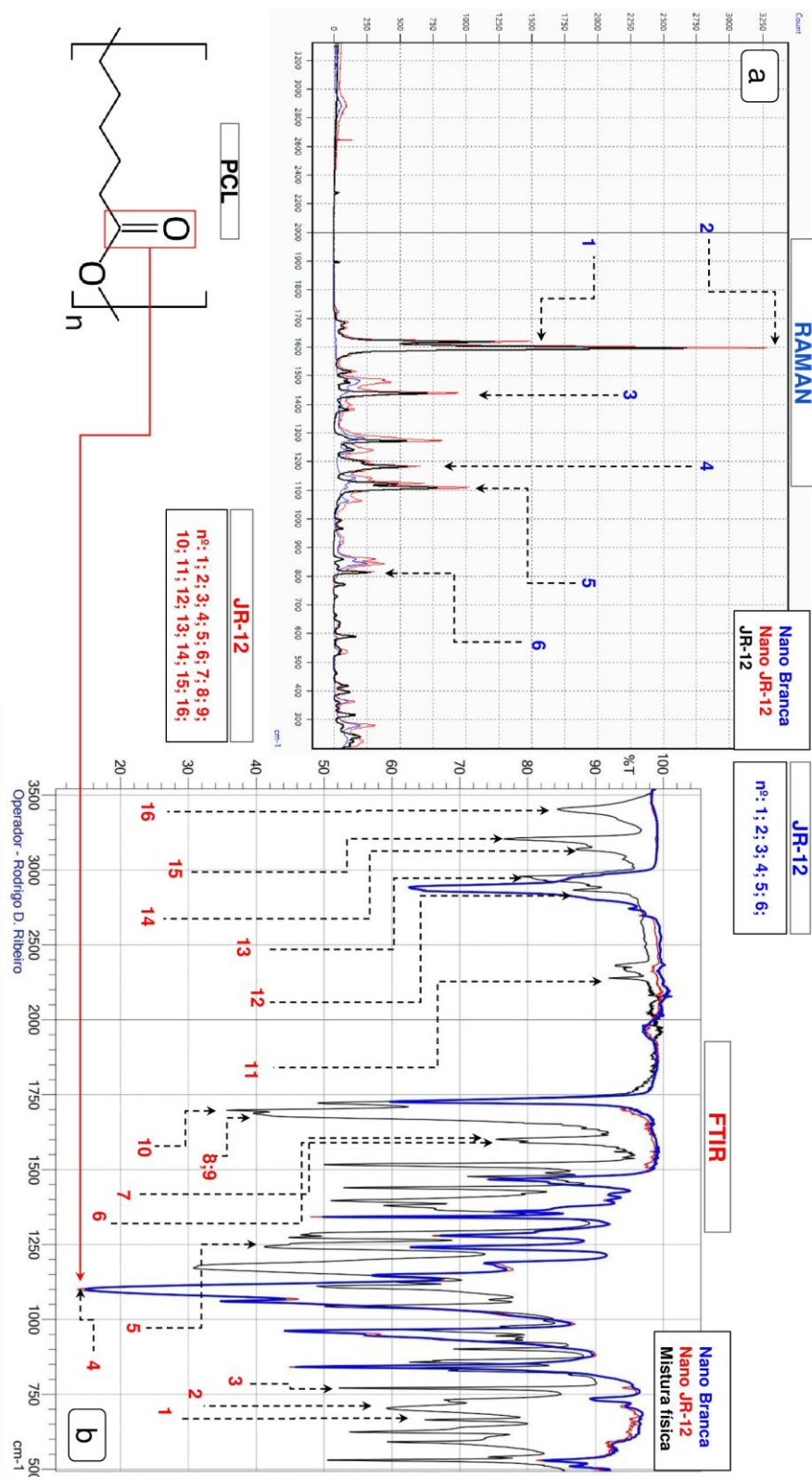


Figura 6 — Sobreposição de espectros no RAMAN e no FTIR das formulações brancas (sem insumo ativo) e com JR-12 (insumo ativo). Nos espectros da imagem “b”, encontra-se em preto o correspondente a mistura física (PCL + Pluronic + JR-12) enquanto nos espectros da imagem “a” o preto indica o JR-12. Em ambas as imagens o espectro em vermelho indica a formulação com JR-12 e em azul a formulação sem o JR-12. Os quadros e números indicam apenas os picos do insumo ativo, sendo azul para RAMAN (imagem “a”) e vermelho para o FTIR. O pico 4 presente em todos os espectros no FTIR indicam uma C=O, presente tanto no JR-12 quanto no PCL. Fonte: Autor.

5 CONCLUSÃO

Em síntese, a combinação entre PCL, Pluronic e JR-12 mostrou-se viável, assim como o uso da técnica de deslocamento de solvente para a formulação dessas nanopartículas. Os resultados obtidos por DLS e MEV confirmam a formação de nanopartículas, com parâmetros indicativos de estabilidade, especialmente em todas as formulações contendo JR-12, conforme evidenciado pelos valores de índice de polidispersão (PDI) e diâmetro hidrodinâmico (Dh) médio ao longo de 120 dias (Dh $\approx$ 250 nm; PDI < 0,3). A eficiência de encapsulação foi elevada ($98 \pm 1\%$), demonstrando a capacidade do sistema em reter o IFA de forma eficaz. As análises de FTIR, Raman e DRX confirmaram a integridade estrutural do JR-12 após o processo de encapsulação, sugerindo que não houve degradação ou interação química com os outros componentes. Essas técnicas também permitiram a obtenção de novos espectros do composto, o que pode contribuir para sua identificação em estudos futuros. Após o desenvolvimento deste sistema, se faz necessário, a avaliação biológica destas nanoformulações em modelos *in vitro* e *in vivo*, sobretudo de asma. Também é importante a realização de estudos de citotoxicidade para comprovar a segurança das nanopartículas contendo JR-12.

REFERÊNCIAS

- ABID, N. et al. Synthesis of nanomaterials using various top-down and bottom-up approaches, influencing factors, advantages, and disadvantages: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 300, p. 102597, fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102597>.
- ABRIATA, J. P. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de policaprolactona contendo paclitaxel funcionalizadas com folato para a otimização da terapia do câncer de ovário. 2018. 202 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.
- ALLOUCHE, J. Synthesis of Organic and Bioorganic Nanoparticles: An Overview of the Preparation Methods. In: BRAYNER, R. et al. (Org.). *Nanomaterials: A Danger or a Promise?* London: Springer-Verlag, 2013. p. 19–44. DOI: 10.1007/978-1-4471-4213-3_2.
- ALVES, E. H. et al. Elaboração da curva de calibração utilizando ácido tânico comercial para determinação de atividade enzimática de tanase. *Sinergia*, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 34–38, jan./jun. 2020. Disponível em: <https://ojs.ifsp.edu.br/index.php/sinergia>.
- ALVIM, Mariana Spacek. Limites éticos do uso danoso de animais na experimentação a partir do paradigma moral e jurídico do princípio do tratamento humanitário. *Revista Brasileira de Direito e Justiça*, v. 4, jan./dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5212/RBDJ.v.4.0002>.
- ANDRADE, L. F. de. Vetorização de compostos 5-nitro-heterocíclicos com atividade frente a microrganismos multirresistentes: obtenção de nanopartículas carregadas e avaliação da atividade antimicrobiana. 2018. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. DOI: 10.11606/D.9.2018.tde-04072018-123815.
- APOLINÁRIO, A. C. et al. Abrindo a caixa de Pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais ‘espaço lá embaixo’. *Química Nova*, v. 43, n. 2, p. 212–225, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170481>.
- ARAUJO, C. A. A. A ciência como forma de conhecimento. *Ciência Cognitiva*, v. 8, p. 127–142, 2006. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-58212006000200014.
- ASCHINGER, A.; WINTER, J. The application of dynamic light scattering to complex plasmas. *New Journal of Physics*, 2012. DOI: 10.1088/1367-2630/14/9/093035.
- BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M., MIRANDA, A. L. P., & RODRIGUES, C. R. (2002). A química medicinal de N-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. *Química Nova*, 25(1), 129–148. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000100022>.
- BELENS, A. J.; PORTO, C. M. Ciência e tecnologia, uma abordagem histórica na sociedade da informação. In: PORTO, C. M. (org.). *Difusão e cultura científica: alguns recortes* [online]. Salvador: EDUFBA, 2009. p. 23–43.
- BHATTACHARJEE, S. DLS and zeta potential – What they are and what they are not? *Journal of Controlled Release*, v. 235, p. 337–351, 2016. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.06.017.
- BORSATO, P. A. M. Produção de nanopartículas de curcumina com policaprolactona (PCL) e avaliação da nanotoxicidade em *Drosophila melanogaster*. 2020. Dissertação (Mestrado

em Tecnologia de Alimentos) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2020.

CAMARA, T. C. A interpretação de Copenhague e os estados relativos de Hugh Everett III: o problema do realismo científico. 2015. Dissertação (Mestrado em Filosofia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

CAMEL, T. de O.; MOURA, C.; GUERRA, A. Revolução Química e Historiografia: uma releitura a partir da História Cultural da Ciência para o Ensino de Química. *Educación Química*, Ciudad de México, v. 30, n. 1, p. 136-148, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2019.1.65094>.

CAMPANELLA, B.; PALLESCHI, V.; LEGNAIOLI, S. Introduction to vibrational spectroscopies. *ChemTexts*, v. 7, n. 1, 2021. DOI: 10.1007/s40828-020-00129-4.

CAMPOS, M. L. de A. O papel das definições na pesquisa em ontologia. *Perspectivas em Ciência da Informação*, v. 15, n. 1, p. 220–238, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-99362010000100013>.

CARDOSO, V. de S.; CONCEIÇÃO, A. L. Considerações sobre a ciência e a tecnologia. *Geopauta*, v. 6, e10345, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.22481/rg.v6.e2022.e10345>.

CARUSO, F.; OGURI, V. Sobre a necessidade do conceito de fóton. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 43, p. e20210011, 2021. DOI: 10.1590/1806-9126-RBEF-2021-0011.

CARVALHO, L. V. de. O espalhamento Raman correlacionado Stokes-Anti-Stokes: um estudo da influência da largura temporal do pulso de excitação. 2022. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Física, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

CARVALHO, Maria Gabriela R. Desenvolvimento e caracterização de nanocompósitos híbridos modificados com estruturas de grafeno. 2011. 182 f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Belo Horizonte, 2011.

CHAUHAN, A.; CHAUHAN, P. Powder XRD technique and its applications in science and technology. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, v. 5, n. 1, p. 1–5, 2014. DOI: 10.4172/2155-9872.1000212.

COIMBRA, Cindy S.; SIMÕES, Maria C. R. Síntese e caracterização de derivado acilhidrazônico. In: 11ª Jornada Científica e Tecnológica e 8º Simpósio da Pós-Graduação do IFSULDEMINAS, 2019.

COMPTON, A. H. A quantum theory of the scattering of X-rays by light elements. *Physical Review*, v. 21, n. 5, p. 483–502, 1923. DOI: 10.1103/physrev.21.483.

CORBANEZI, E. Paul Feyerabend: realista e antirrealista. *Trans/formação*, v. 47, n. 3, e0240027, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0101-3173.2024.v47.n3.e0240027>.

CORTEZ, R. Para além do realismo e do idealismo. *Cadernos Nietzsche*, v. 41, n. 2, p. 211–221, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2316-82422020v4102rc>.

COSTA, B. A. da; MARTINS, A. E. M. Lógica dialética e educação: um estudo introdutório a partir do pensamento de Álvaro Vieira Pinto. *Educação e Pesquisa*, v. 45, e188483, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-4634201945188483>.

COSTA-VAL, R.; MARQUES, M. C. Reflexões sobre as principais linhas epistemológicas pertinentes às ciências da saúde. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 6, n. 4, p. 402–405, 2007. DOI: 10.1590/S1677-54492007000400017.

COUTO, L. F. Feyerabend e a máxima do "tudo vale": a necessidade de se adotar múltiplas possibilidades de metodologia na construção de teorias científicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 12, n. 3, 1999. <https://doi.org/10.1590/S0102-79721999000300004>.

CROUZIER, L. et al. A new method for measuring nanoparticle diameter from a set of SEM images using a remarkable point. *Ultramicroscopy*, v. 207, p. 112847, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultramic.2019.112847>.

DIKPATI, A. et al. Studying the stability of polymer nanoparticles by size exclusion chromatography of radioactive polymers. *Journal of Controlled Release*, v. 369, p. 394–403, maio 2024. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.03.053.

DIONIZIO, G. de J. Interpretação de Copenhagen: uma análise historiográfica e filosófica. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) — Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Apucarana, 2016.

DROESCHER, F. D.; SILVA, E. L. da. O pesquisador e a produção científica. *Perspectivas em Ciência da Informação*, Belo Horizonte, v. 19, n. 1, p. 170–189, jan. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-99362014000100011>.

DUNBAR, K. N. The biology of physics: what the brain reveals about our understanding of the physical world. *Physical Review Physics Education Research*, v. 1179, p. 15–18, 2009.

FALKE, S.; BETZEL, C. Dynamic Light Scattering (DLS): principles, perspectives, applications to biological samples. *Radiation in Bioanalysis*, v. 8, p. 173–193, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-28247-9_6.

FARKAS, N.; KRAMAR, J. A. Dynamic light scattering distributions by any means. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 23, p. 120, 2021. DOI: 10.1007/s11051-021-05220-6.

FATIBENE, L.; FRANCAVIGLIA, M.; MERCADANTE, S. Noether symmetries and covariant conservation laws in classical, relativistic and quantum physics. *Symmetry*, v. 2, p. 970–998, 2010. DOI: 10.3390/sym2020970.

FELIX, W. da S. Curva de calibração por padrões externos para o cobre (II) por espectrofotometria na região do ultravioleta – visível. 2019. Relatório técnico – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte, Macau, 2019.

FERNANDES, L. da S. L. Desenvolvimento de um sistema de polimerização por atomização para a formação de partículas em escala micro e sub-micro. 2016. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Tecnologia, Programa de Pós-graduação em Engenharia Química, Natal, 2016.

FESSI, H. et al. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 55, p. R1–R4, 1989. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90281-0](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90281-0).

FESSI, H. et al. Process for the preparation of dispersible colloidal systems of a substance in the form of nanoparticles. US Patent, n. 593522, 1992. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US5118528A/en>.

FESSI, H.; PUISIEUX, F.; DEVISSAGUET, J. P. Procédé de préparation de systèmes colloïdaux dispersibles d'une substance sous forme de nanocapsules. European Patent Application, n. EP0274961 A1, 1988. Requisição: 1987. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/EP0274961A1/fr>.

FLORES-CEDILLO, M. L. et al. Multiwall carbon nanotubes/polycaprolactone scaffolds seeded with human dental pulp stem cells for bone tissue regeneration. *Materials Science: Materials in Medicine*, v. 27, p. 35, 2016. DOI: 10.1007/s10856-015-5640-y.

FOROOZANDEH, P., AZIZ, A.A. Insight into Cellular Uptake and Intracellular Trafficking of Nanoparticles. *Nanoscale Res Lett* 13, 339 (2018). <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2728-6>.

FRANCELIN, M. M. Configuração epistemológica da ciência da informação no Brasil em uma perspectiva pós-moderna: análise de periódicos da área. *Ciência da Informação*, v. 33, n. 2, p. 49–66, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0100-19652004000200005>.

FREIRE JR, O.; PESSOA JR, O.; BROMBERG, J. L. (orgs.). *Teoria quântica: estudos históricos e implicações culturais* [online]. Campina Grande: EDUEPB; São Paulo: Livraria da Física, 2011.

FREIRE, G. H. Ciência da informação: temática, histórias e fundamentos. *Perspectivas em Ciência da Informação*, v. 11, n. 1, p. 6–19, 2006. <https://doi.org/10.1590/S1413-99362006000100002>.

FUCHS, Christopher A.; PERES, Asher. Quantum theory needs no “interpretation”. *Physics Today*, v. 53, n. 3, p. 70, 2000.

GERALDES, C. F. G. C. Introduction to infrared and Raman-based biomedical molecular imaging and comparison with other modalities. *Molecules*, v. 25, n. 23, p. 5547, 2020. DOI: 10.3390/molecules25235547.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights*, v. 2, p. 147–157, 2007.

HAGEMANN, E. C. S. et al. Nanopartículas de poli-ε-caprolactona contendo TBHQ: desenvolvimento, caracterização e aplicação. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 11, p. 84765–84780, nov. 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n11-042.

HARARI, Y. N. *Sapiens: uma breve história da humanidade*. Tradução de Janaína Marcoantonio. 20. ed. Porto Alegre: L&PM, 2017.

HEART beat started by radioactive potassium. *Radiology*, 1930. DOI: 10.1148/14.5.523c.

HOLDER, C. F.; SCHAAK, R. E. Tutorial on powder X-ray diffraction for characterizing nanoscale materials. *ACS Nano*, v. 13, n. 7, p. 7359–7365, 2019. DOI: 10.1021/acsnano.9b05157.

HORIBA. Raman bands. Disponível em: https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Technology/Measurement_Techniques/Molecular_Spectroscopy/Raman_Spectroscopy/Raman_Academy/Raman_Tutorial/Raman_bands.pdf?utm_source=uhw&utm_medium=301&utm_campaign=uhw-redirect.

INGTHORSSON, R. D. The natural vs. the human sciences: myth, methodology and ontology. *discus.filos, Manizales*, v. 14, n. 22, p. 25-41, jun. 2013. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-61272013000100003.

JACOBINA, R. R. O paradigma da epistemologia histórica: a contribuição de Thomas Kuhn. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, v. 6, n. 3, p. 609–630, 2000. DOI: 10.1590/S0104-59702000000400006.

JAMAL, N. O. E.; GUERRA, A. O caso Marie Curie pela lente da história cultural da ciência: discutindo relações entre mulheres, ciência e patriarcado na educação em ciências. *Ensaio Pesquisa em Educação em Ciências*, Belo Horizonte, v. 24, e35963, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1983-21172022240107>.

JEBASINGH, B. E.; ARASU, A. V. A comprehensive review on latent heat and thermal conductivity of nanoparticle dispersed phase change material for low-temperature applications. *Energy Storage Materials*, v. 24, p. 52-74, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ensm.2019.07.031>.

JIA, Z. et al. Dynamic Light Scattering: a powerful tool for in situ nanoparticle sizing. *Colloids Interfaces*, v. 7, p. 15, 2023. DOI: 10.3390/colloids7010015.

KAUPP, M. Relativistic effects on NMR chemical shifts. *Theoretical and Computational Chemistry*, v. 14, p. 552–597, 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1380-7323\(04\)80036-0](https://doi.org/10.1016/S1380-7323(04)80036-0).

KHAN, I. et al. Biodegradable nano-architectural PEGylated approach for the improved stability and anticancer efficacy of bendamustine. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 92, p. 1242–1251, nov. 2016. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.08.004.

LA VERDE, G. et al. Characterization of hyaluronic acid-coated PLGA nanoparticles by surface-enhanced Raman spectroscopy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 601, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24010601>.

LAUFER, M. Falsas dicotomias e dualidades na ciência. *INCI, Caracas*, v. 31, n. 6, p. 395, jun. 2006. Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-18442006000600003.

LAZZERI, F.; ZILIO, D. Realismo vs. Instrumentalismo em Análise do Comportamento: esboço em prol de uma axiologia realista. *Philosophos - Revista de Filosofia, Goiânia*, v. 29, n. 1, 2024. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/philosophos/article/view/78376>.

LECHOPIER, N. Quatro tensões na saúde pública. *Estudos Avançados*, v. 29, n. 83, p. 209–231, 2015. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142015000100011>.

LEITE, A.; SIMON, S. Werner Heisenberg e a Interpretação de Copenhague: a filosofia platônica e a consolidação da teoria quântica. *Scientiae Studia*, v. 8, n. 2, p. 213–241, 2010. DOI: 10.1590/S1678-31662010000200004.

LENG, Yang. Scanning electron microscopy. In: LENG, Yang. *Materials characterization: introduction to microscopic and spectroscopic methods*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2008. Cap. 4. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9780470823002.ch4>.

LOPES, L. C. et al. Nanoparticles for the treatment of the Alzheimer's disease: review article. *Millenium - Journal of Education, Technologies, and Health*, v. 2, n. 10e, p. 77–92, 2022. DOI: <https://doi.org/10.29352/mill0210e.26245>.

LÓPEZ-LORENTE, Á. I.; MIZAIKOFF, B. Recent advances on the characterization of nanoparticles using infrared spectroscopy. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, v. 84, p. 97–106, nov. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.01.012>.

LOW, P. The Cambridge Declaration on Consciousness. *Proceedings of the Francis Crick Memorial Conference, Churchill College, Cambridge University*, 7 jul. 2012, p. 1-2.

ŁUKASIEWICZ, S. et al. Polycaprolactone nanoparticles as promising candidates for nanocarriers in novel nanomedicines. *Pharmaceutics, Basel*, v. 13, n. 2, p. 191, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020191>.

MACCHI, P. The connubium between crystallography and quantum mechanics. *Crystallography Reviews*, v. 26, n. 4, p. 209–268, 2020. DOI: 10.1080/0889311X.2020.1853712.

MAIA, R. do C.; TESCH, R.; FRAGA, C. A. M. Acylhydrazones derivatives: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 24, n. 11, p. 1161–1170, 2014. DOI: 10.1517/13543776.2014.959491.

MALISKA, Ana Maria. *Microscopia eletrônica de varredura*. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Engenharia Mecânica, Laboratório de Materiais – LABMAT, Laboratório de Caracterização Microestrutural e Análise de Imagens –

LCMAI. Apostila. Disponível em: https://www.usp.br/nanobiodev/wp-content/uploads/MEV_Apostila.pdf.

MALM, A. V.; CORBETT, J. C. W. Improved Dynamic Light Scattering using an adaptive and statistically driven time resolved treatment of correlation data. *Scientific Reports*, v. 9, p. 13519, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-50077-4.

MAMANI, Javier Bustamante. Estrutura e propriedades de nanopartículas preparadas via sol-gel. 2009. 162 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

MARICONDA, P. R. O controle da natureza e as origens da dicotomia entre fato e valor. *Scientiae Studia*, v. 4, n. 3, p. 453–472, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-31662006000300006>.

MAZZARINO, L. et al. Elaboration of chitosan-coated nanoparticles loaded with curcumin for mucoadhesive applications. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 370, n. 1, p. 58–66, 15 mar. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.12.063>.

MELO, Jilvan Lemos de. Fases geométricas de estados coerentes e deslocados para análogos dos níveis de Landau. 2014. 133 f. Tese (Doutorado em Física) – Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Departamento de Física, João Pessoa, 2014.

MENESES, C. T. de. Estudo da cristalização de nanopartículas de NiO por difração e absorção de raios-X. 2007. Tese (Doutorado em Física) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

MOREIRA, M. A. A física dos quarks e a epistemologia. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 29, n. 2, p. 161–173, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1806-11172007000200001>.

MOREIRA, M. A. O bóson de Higgs: uma conjectura audaz? *Ensino & Tecnologia em Revista*, Londrina, v. 1, n. 2, p. 141–157, jul./dez. 2017. <https://doi.org/10.3895/etr.v1n2.7330>.

MOREIRA, M. A. O modelo padrão da física de partículas. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 31, n. 1, p. 1306.1–1306.1, 2009. DOI: 10.1590/S1806-11172009000100006.

NÓBREGA, F. J. Estudo de caracterização de nanopartículas contendo carvacrol. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Centro de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

NOVAES, M. A eletrodinâmica quântica de Feynman – tradução de sua palestra Nobel. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 40, n. 4, e4209, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9126-RBEF-2017-0376>.

NOVAES, Marcel. Estados coerentes: o grupo simplético e generalizações. 2003. 150 f. Tese (Doutorado em Ciências – Física Básica) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.

NUNES, E. D. As ciências humanas e a saúde: algumas considerações. *Revista Brasileira de Educação Médica*, v. 27, n. 1, p. 65–72, 2003. <https://doi.org/10.1590/1981-5271v27.1-009>.

OBISESAN, O. S. et al. Biomedical applications of biodegradable polycaprolactone-functionalized magnetic iron oxides nanoparticles and their polymer nanocomposites. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 227, p. 113342, jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113342>.

OLAVO, L. S. F.; FERREIRA, M. Derivation of the Schrödinger equation V: Relativistic equations of quantum mechanics and its epistemological impacts on teaching. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 47, e20240426, 2025. <https://doi.org/10.1590/1806-9126-RBEF-2024-0426>.

ONYEAKA, H. et al. The safety of nanomaterials in food production and packaging. *Current Research in Food Science*, v. 5, p. 763–774, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.04.005>.

ORLANDO, A. et al. A comprehensive review on Raman spectroscopy applications. *Chemosensors*, v. 9, p. 262, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/chemosensors9090262>.

OSTERMANN, Fernanda. *Partículas elementares e interações fundamentais*. Porto Alegre: Instituto de Física – UFRGS, 2001. 74 p. (Textos de apoio ao professor de física; n. 12). Disponível em: https://www.if.ufrgs.br/public/tapf/n12_ostermann.pdf.

PASCHOAL, A. E. Metodologia da pesquisa em educação: analítica e dialética. *Revista Diálogo Educacional*, v. 2, n. 3, p. 161–169, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.7213/rde.v2i3.3538>.

PAULA, P. P. de et al. A importância da ontologia e epistemologia na pesquisa qualitativa: refletindo o método de estudo de caso. *Revista Ponto de Vista*, v. 13, n. 3, 2024. Disponível em: <https://periodicos.ufv.br/rpv>.

PAVIA, D. L. et al. *Introdução à espectroscopia*. Tradução da 4. ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PEREIRA, Alberto Silva; RODRIGUES, Rafael de Lima; LIMA, Aécio Ferreira de. Estados coerentes em mecânica quântica. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, 7., 2010, Campina Grande. *Anais [...]*. Campina Grande: UFCG, 2010.

PEREIRA, W. C. de A. O método heurístico em pesquisa. Brasília, DF: EMBRAPA-DRH, 1980. 7 p. Publicado em: *Jornal Sul-Americano de Medicina*, v. 1, n. 1, p. 21–27, 1979.

PHAN, H. T.; HAES, A. J. What does nanoparticle stability mean? *The Journal of Physical Chemistry C: Nanomaterials and Interfaces*, v. 123, n. 27, p. 16495–16507, 11 jul. 2019. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b00913.

PIMENTA, J. J. M. et al. O bóson de Higgs. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 35, n. 2, p. 2306, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1806-11172013000200006>.

PIMENTEL, R.; MOREIRA-DOS-SANTOS, F. Sobre a efetividade da matemática nas ciências naturais: uma abordagem pragmática estruturalista. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 42, e20190297, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9126-RBEF-2019-0297>.

PRATA, W. M. *Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas carreadoras de proteínas como potenciais adjuvantes para uso em vacinas*. 2011. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

RADAIC, A. et al. Como estudar interações entre nanopartículas e sistemas biológicos. *Química Nova*, v. 39, n. 10, p. 1236–1244, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20160146>.

RAGHEB, R.; NOBBMANN, U. Multiple scattering effects on intercept, size, polydispersity index, and intensity for parallel (VV) and perpendicular (VH) polarization detection in photon

correlation spectroscopy. *Scientific Reports*, v. 10, p. 21768, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-78872-4.

RAMIMOGHADAM, Donya; EYCKENS, Daniel J.; EVANS, Richard A.; MOAD, Graeme; HOLMES, Susan; SIMONS, Ranya. Towards sustainable materials: a review of acylhydrazone chemistry for reversible polymers. *Chemistry – A European Journal*, [S.l.], 18 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chem.202401728>.

RAMOS, K. R. L. P. et al. Effects of acylhydrazone derivatives on experimental pulmonary inflammation by chemical sensitization. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, v. 21, p. 135–151, 2022. DOI: 10.2174/1871523021666220729141608.

RAMOS, Katharina Rodrigues de Lima Porto. Novos derivados N-acilhidrazônicos como potenciais fármacos duais com atividades anti-inflamatória e antimicrobiana. (2022). Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Recife.

REN, X. D. et al. The characterization of chitosan nanoparticles by Raman spectroscopy. *Applied Mechanics and Materials*, v. 665, p. 367–370, 2014. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMM.665.367.

RENNICK, J.J., JOHNSTON, A.P.R. & PARTON, R.G. Key principles and methods for studying the endocytosis of biological and nanoparticle therapeutics. *Nat. Nanotechnol.* 16, 266–276 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00858-8>.

REYES-MARTÍN, H.; ARROYO-HERNÁNDEZ, M. An introduction to quantum mechanics through neuroscience and CERN data. *Quantum Reports*, v. 7, p. 5, 2025. DOI: 10.3390/quantum7010005.

RIBEIRO, A. R. et al. Luz: história, natureza e aplicações. *Departamento de Física e Astronomia da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, GFIS*, v. 39, n. 1-2, p. 6, 2016.

ROBERTO, M.; CHRISTOFOLETTI, A. How to assess nanomaterial toxicity? An environmental and human health approach. In: *NANOMATERIALS - TOXICITY, HUMAN HEALTH AND ENVIRONMENT*. IntechOpen, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88970>.

SAALEM, S. et al. Insight into the motion of water conveying three kinds of nanoparticles shapes on a horizontal surface: significance of thermo-migration and Brownian motion. *Surfaces and Interfaces*, v. 30, p. 101854, 2022. DOI: 10.1016/j.surfin.2022.101854.

SALETNIK, A.; SALETNIK, B.; PUCHALSKI, C. Overview of popular techniques of Raman spectroscopy and their potential in the study of plant tissues. *Molecules*, v. 26, p. 1537, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26061537>.

SANTOS, A. M. Múon g – 2: ímãs elementares na fronteira do modelo padrão. 2024. 90 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Física) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sertão Pernambucano, Campus Serra Talhada, Serra Talhada, PE.

SANTOS, J. C. da S. Síntese, elucidação estrutural e avaliação biológica preliminar de derivados N-acilidrazônicos. 2012. Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, 2012.

SAUTTER, F. T. Teoria pura da lógica. *Natureza Humana*, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 85–99, 2011. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-24302011000200005.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química Nova*, v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000500017>.

SCHIESSL, J. M. Ontologia: o termo e a ideia. *Encontros Bibli: revista eletrônica de biblioteconomia e ciência da informação*, v. 12, n. 24, p. 172–181, 2007. DOI: <https://doi.org/10.5007/1518-2924.2007v12n24p172>.

SHARMA, R. et al. X-ray diffraction: a powerful method of characterizing nanomaterials. *Recent Research in Science and Technology*, Bhopal, v. 4, n. 8, p. 77–79, 2012. Disponível em: <http://recent-science.com/>.

SILVA, C. P. e. O método em Marx: a determinação ontológica da realidade social. *Serviço Social & Sociedade*, n. 134, p. 34–51, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0101-6628.164>.

SILVA, Caio Angelo da. Aspectos do modelo de Glashow-Weinberg-Salam. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Física) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2023.

SILVA, E. P.; ARCANJO, F. G. História da ciência, epistemologia e dialética. *Trans/Form/Ação*, v. 44, n. 2, p. 149–174, 2021. DOI: 10.1590/0101-3173.2021.v44n2.11.p149.

SILVA, I. Uma nova luz sobre o conceito de fóton: para além de imagens esquizofrênicas. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 37, n. 4, p. 4204-1-4204-11, 2015. DOI: 10.1590/S1806-11173731945.

SILVA, K. A.; OLIVEIRA, C. A. R. de. Método científico: o conhecimento como uma unidade em que todos os saberes estão conectados. *Educação, Gestão e Sociedade*, v. 7, n. 25, fev. 2017. Disponível em: <http://www.faceq.edu.br/regs>.

SILVA, M. R. da. As controvérsias a respeito da participação de Rosalind Franklin na construção do modelo da dupla hélice. *Scientiae Studia*, v. 8, n. 1, p. 69–92, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-31662010000100004>.

SILVA, S. C. da. Caracterização farmacológica pré-clínica da atividade antiinflamatória de novos derivados N-acilhidrazônicos. 2015. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

SILVA, S. C. da. Efeitos de derivados acilhidrazônicos na inflamação pulmonar experimental por sensibilização química. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

SILVA, T. T. da; CORRÊA, M. C. D. V. Inovação biomédica e ética: técnicas substitutivas na experimentação animal. *Revista Bioética*, v. 28, n. 4, p. 674–682, 2020. <https://doi.org/10.1590/1983-80422020284431>.

SILVA, T. U. da, FREITAS, L. V. de, REY, N. A., & MACHADO, S. de P. (2018). ESTUDO TEÓRICO DE POTENCIAIS AGENTES PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER DERIVADOS DA 8-HIDROXIQUINOLINA COM SUBSTITUINTES DO TIPO N-ACIL-HIDRAZONA. *Química Nova*, 41(10), 1132–1139. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170283>.

SOCEA, L.-I. et al. Acylhydrazones and their biological activity: a review. *Molecules*, v. 27, p. 8719, 2022. DOI: 10.3390/molecules27248719.

SOUSA, J. R. de. Práxis e formação humana: elementos de compreensão a partir da filosofia da práxis. *Revista Práxis e Hegemonia Popular*, n. 2, jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.36311/2526-1843.2017.v2n2.p34-46>.

SOUZA, M. A. M. et al. Jogo de Física de partículas: descobrindo o bóson de Higgs. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 41, n. 2, 2019. <https://doi.org/10.1590/1806-9126-RBEF-2018-0124>.

STARK, W. J. Nanoparticles in biological systems. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 50, n. 6, p. 1242–1258, 7 fev. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200906684>.

STETEFELD, J.; MCKENNA, S. A.; PATEL, T. R. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. *Biophysical Reviews*, v. 8, n. 4, p. 409–427, 2016. DOI: 10.1007/s12551-016-0218-6.

TEIXEIRA, João. A medicina é uma ciência? *Saúde Mental*, v. XIII, n. 6, p. 6-9, nov./dez. 2011. Disponível em: Repositório Aberto da Universidade do Porto.

TEROHID, S. A. A. et al. Efeito do tempo de crescimento nas propriedades estruturais, morfológicas e elétricas de nanofios de óxido de tungstênio. *Applied Physics A*, v. 124, p. 567, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00339-018-1955-0>.

TESSER, G. J. Principais linhas epistemológicas contemporâneas. *Educação & Realidade*, n. 10, p. 91–98, 1994. DOI: 10.1590/0104-4060.131.

TEWABE, A. et al. Targeted drug delivery – from magic bullet to nanomedicine: principles, challenges, and future perspectives. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, v. 14, p. 1711–1724, 2021. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S313968>.

THOMAS, J. et al. Recent approaches in nanotoxicity assessment for drug delivery applications: challenges and prospects. *Medicine in Drug Discovery*, v. 25, p. 100204, fev. 2025. DOI: 10.1016/j.medidd.2025.100204.

TREMI, I. et al. A guide for using transmission electron microscopy for studying the radiosensitizing effects of gold nanoparticles in vitro. *Nanomaterials*, v. 11, p. 859, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano11040859>.

VENKATESHAIAH, A.; NUTENKI, R.; KATTIMUTTATHU I, S. X-ray diffraction spectroscopy of polymer nanocomposites. In: *Spectroscopy of Polymer Nanocomposites*. p. 410–451, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-323-40183-8.00014-8.

VIEIRA, A. R. L. et al. A lógica no contexto da pesquisa científica: uma abordagem metodológica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 17–30, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v8i1.4037>.

VINOGRADOV, A. P. et al. Quantum theory of Rayleigh scattering. *Optics Express*, v. 29, n. 2, p. 2501-2520, 2021. DOI: 10.1364/OE.412852. Disponível em: <https://doi.org/10.1364/OE.412852>.

VISSANI, F. What is matter according to particle physics, and why try to observe its creation in a lab? *Universe*, v. 7, n. 3, p. 61, 2021. <https://doi.org/10.3390/universe7030061>.

VLADÁR, A. E.; HODOROABA, V.-D. Characterization of nanoparticles by scanning electron microscopy. In: *Characterization of Nanoparticles*. [S.l.]: Elsevier, 2020. p. 7–27. DOI: 10.1016/b978-0-12-814182-3.00002-x.

WARTHA, E. J. Ciência como linguagem: do contexto ao texto e do texto ao contexto. *Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências*, v. e46123, p. 1-18, 2023. <https://doi.org/10.28976/1984-2686rbpec2023u11671184>.

XIE, Y. et al. Preparation and in vitro evaluation of solid dispersions of total flavones of *Hippophae rhamnoides* L. *AAPS PharmSciTech*, v. 10, n. 2, p. 656–661, 2009. DOI: 10.1208/s12249-009-9246-x.

YASMINEH, S. Foundations of quantum mechanics. Encyclopedia, v. 2, p. 1082-1090, 2022. DOI: 10.3390/encyclopedia2020071.

ZIELIŃSKA, A. et al. Polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology and ecotoxicology. Molecules, v. 25, p. 3731, 2020. DOI: 10.3390/molecules25163731.

ZIELIŃSKA, A. et al. Polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology and ecotoxicology. Molecules, v. 25, p. 3731, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25163731>.

ZUBAIRY, M. S. A very brief history of light. In: AL-AMRI, M.; EL-GOMATI, M.; ZUBAIRY, M. (org.). Optics in our time. Cham: Springer, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-31903-2_1.

APÊNDICE A – O cientista, a sociedade e o quantum: uma breve história da realidade

A luz do conhecimento

Abu Ali al-Hasan ibn al-Hasan ibn al-Haytham (965–1040), conhecido no Ocidente como Alhazen, provou que a teoria de longa data de Euclides de Alexandria (século III antes de Cristo), Hero de Alexandria (10-70) e Cláudio Ptolomeu (90-168), segundo a qual a luz se originava do olho, estava errada e demonstrou que, na verdade, a luz se origina das fontes luminosas. Tanto Isaac Newton (1643-1727) quanto Christiaan Huygens (1629-1695), por sua vez, tinham concepções distintas sobre a natureza da luz. Enquanto Newton defendia seu caráter corpuscular, Huygens argumentava em favor de sua natureza ondulatória. Mais tarde, Thomas Young (1773-1829) demonstrou, por meio do experimento da fenda dupla, o comportamento ondulatório da luz. Posteriormente, a formulação do eletromagnetismo por James C. Maxwell (1831-1879) consolidou a visão da luz como uma onda eletromagnética transversal, tornando-se o paradigma aceito na comunidade científica. Entretanto, Albert Einstein (1879-1955), com base nos trabalhos de Max K. E. L. Planck (1858–1947), resgatou a noção corpuscular ao propor os fótons para explicar o efeito fotoelétrico, introduzindo uma nova perspectiva sobre a luz. A partir desse ponto, as certezas sobre sua definição tornaram-se cada vez mais incertas (Ribeiro, 2016; Zubairy, 2016).

A interação entre luz e matéria foi e é descrita sob diferentes abordagens, incluindo modelos e teorias clássicas, semiclássicas, neoclássicas e quânticas (Silva, I., 2015). Nenhuma dessas interpretações é inconsistente ou cientificamente inválida; ao contrário, cada uma se aplica a contextos específicos. Por exemplo, há abordagens semiclássicas para explicar tanto o efeito fotoelétrico quanto o efeito Compton. No entanto, o conceito de fóton é fundamental em experimentos de física de altas energias para determinar as distribuições de energia e momento das partículas (Caruso, 2021). Embora a concepção da luz como fóton (*quantum* de luz) seja abstrata, é a que melhor descreve os fenômenos ópticos em sua totalidade (Silva, C. 2023; Reyes-Martín, 2025). Algumas técnicas espectroscópicas permitem interpretar essa interação por meio do caráter ondulatório da luz, ainda que possam ser explicadas sob o formalismo da mecânica quântica. É o caso da espectroscopia

no infravermelho (IV) com reflectância total atenuada (ATR) (Geraldes, 2020). Já em outras técnicas, como a espectroscopia Raman, torna-se indispensável uma abordagem quântica, ainda que possam existir tratamentos teóricos semi-clássicos (Carvalho, 2022). Assim, múltiplas hipóteses podem ser utilizadas para descrever um mesmo fenômeno, mesmo quando os resultados são complementares, como ocorre entre as espectroscopias Raman e IV.

Vários métodos se baseiam na interação da luz com a matéria, e, embora admitam diferentes interpretações, isso não os torna contraditórios ou pseudocientíficos, como poderia parecer em uma leitura equivocada da filosofia popperiana (Tesser, 1994). A ciência fundamenta-se em lógica, matemática, observação e raciocínio indutivo; no entanto, a indução não constitui um argumento dedutivo e, portanto, não pode ser considerada logicamente válida (Costa-Val, 2007). Para mitigar essa limitação, Karl R. Popper (1902-1994) introduziu o critério de falseabilidade, segundo o qual uma hipótese científica deve ser passível de teste e refutação (Moreira, 2007). Contudo, na prática, as metodologias científicas não são independentes das teorias que as sustentam, tal como a indagação que é levantada, tornando inviável a simples eliminação de hipóteses isoladas, como sugerido pelo filósofo. Esse debate levou a discussões mais amplas na filosofia da ciência, culminando nas ideias de Paul K. Feyerabend (1924-1994) e seu anarquismo epistemológico, que redefiniu a ciência como um empreendimento pluralista e desafiou a ideia de um único "método científico" (Costa-Val, 2007; Corbanezi, 2024).

Ainda que múltiplas narrativas possam ser empregadas para descrever as interações da luz com a matéria, optou-se aqui por adotar uma linha de pensamento unificadora baseada na quantização da luz. Como o objetivo desta monografia não é aprofundar-se nos fundamentos desse fenômeno, essa abordagem foi determinada apenas para garantir maior coerência e estética ao texto. Essa escolha se justifica pelo amplo poder explicativo do formalismo matemático da mecânica quântica e por estar mais alinhada com o estado da arte sobre o tema. A física quântica, responsável por formular os princípios que regem os *quanta*, é reconhecida como uma das áreas mais desafiadoras da ciência moderna, em parte devido às dificuldades na compreensão de seus conceitos (Camara, 2015; Dionizio, 2016; Souza, 2019; Reyes-Martín, 2025). Assim como ocorre com a definição de ciência, os fenômenos quânticos também são objeto de múltiplas concepções ontológicas e

epistemológicas (Yasmineh, 2022). Compreender essas perspectivas pode, portanto, enriquecer não só a interpretação dos fenômenos quânticos em si, mas também sobre a própria ciência.

Por essa e outras razões, este apêndice propõe-se a oferecer um vislumbre sobre a ciência e sua interseção com a área da saúde e, quem sabe, sobre a física quântica, que fundamenta os métodos utilizados neste trabalho. O objetivo não é afirmar o que são, mas refletir sobre os dois axiomas centrais deste trabalho: a física quântica, que sustenta os métodos utilizados, e a relação intrínseca entre saúde e ciência, que justifica o estudo de nanomateriais para aplicações médicas, compreendidos aqui como os alicerces do sujeito epistemológico desta pesquisa. Para tanto, inicia-se com uma discussão sobre o conhecimento e suas diferentes formas, aprofundando-se nos critérios científicos e filosóficos, nas diferentes versões dos mesmos, suas aplicações nas áreas médicas, os valores dos artefatos nanoscópicos, o vínculo com a linguagem matemática e alguns conceitos atribuídos às dispersões coloidais. Em seguida, apresentam-se a física e a mecânica quântica, junto às suas aplicações e interpretações. Destaca-se que, evitou utilizar a lógica simbólica neste texto, por isso, reafirma-se sua função introdutória. Segue infracitado uma citação do Dr. Richard P. Feynman (1918-1988), o qual motivou e possibilitou esse trabalho das mais diversas maneiras:

“Temos o hábito, ao escrever artigos e publicá-los em revistas científicas, de mostrar o trabalho tão acabado quanto possível, de encobrir os caminhos, de não nos preocuparmos com os becos sem saída, de não falar sobre como tivemos uma ideia errada primeiro, e assim por diante. Não há lugar para publicar, de forma digna, o que realmente fizemos para chegar lá, embora haja atualmente algum interesse nesse tipo de coisa.” - Feynman, Richard (Novaes, 2018)

Lógica e Dialética

Na antiga cultura grega, predominaram duas concepções a respeito do real. Heráclito de Éfeso (século VI-V a.C.) afirmava que a verdade reside na constante mudança das coisas em seus contrários. Em oposição, Parmênides de Eleia (século VI-V a.C.) sustentava que a verdade está na identidade do Ser imutável, distinto da aparência sensível da luta dos contrários. Para Heráclito, a contradição é a lei racional da realidade, enquanto para Parmênides, a identidade desempenha esse papel (Paschoal, 2001; Vieira, 2022).

Zenão de Eleia (século V a.C.), discípulo de Parmênides, desenvolveu paradoxos para demonstrar a incoerência das doutrinas que aceitavam a mudança, sendo considerado, por Aristóteles de Estagira (século IV a.C.), como o criador da dialética. Seu método baseava-se na redução ao absurdo, conduzindo os adversários a conclusões contraditórias a partir de suas próprias premissas. Essa técnica dialética junto à retórica está presente nas áreas de direito e matemática (Vieira, 2022).

Para Sócrates de Atenas (século V-IV a.C.), a dialética era um instrumento essencial na busca pelo conhecimento e pela virtude, se opondo à dialética dos sofistas, que em sua interpretação, era utilizada sem compromisso com a verdade. Seu método dividia-se em três fases: ironia, refutação e maiêutica. Ele considerava que o diálogo era fundamental para que o pensamento passasse da contradição entre aparências à identidade de uma essência (Vieira, 2022).

Arístocles de Atenas (século V-IV a.C.) transformou a prática socrática em um método formal de formulação e teste de hipóteses, conhecido como Teoria das Ideias ou Teoria das Formas. Ele conciliou as visões de Heráclito e Parmênides ao afirmar que Heráclito estava correto sobre o mundo material, sujeito à mudança, enquanto Parmênides estava certo ao afirmar que o mundo verdadeiro é imutável. Para Arístocles, a dialética era o caminho para conhecer as essências e superar a ilusão dos sentidos. Sua "Alegoria da Caverna" exemplifica como a dialética conduz ao conhecimento verdadeiro (Vieira, 2022).

Aristóteles rejeitou a separação entre realidade e aparência. Para ele, identidade e mudança não eram contraditórias, pois no mesmo mundo coexistem seres mutáveis e imutáveis. Ele desenvolveu a Analítica, que mais tarde seria chamada de lógica, para estabelecer um sistema formal de demonstração e prova. A lógica aristotélica, diferentemente da dialética, baseava-se em princípios universais para alcançar conhecimento seguro. Para Aristóteles, "lógica é a ciência da demonstração" (Vieira, 2022).

A analítica é um sistema derivado da análise que investiga a relação entre as partes de um todo. Aplica-se às proposições (enunciados com sujeito e predicado) e aos silogismos (conjuntos de proposições interligadas), cuja validade depende da relação entre as premissas. Fundamentada no princípio da não contradição, sustenta que uma tese não pode ser simultaneamente verdadeira e falsa. Para contornar essa limitação, Aristóteles e, posteriormente, pensadores medievais,

formularam a regra da distinção, que permite atribuir predicados opostos a um mesmo sujeito, desde que sob aspectos distintos — por exemplo, uma pessoa pode medir 1,70 m e 1,30 m de altura, dependendo se está em pé ou sentada (Paschoal, 2001).

Etimologicamente, a palavra "lógica" vem do grego *logos*, que significa "palavra", "expressão", "pensamento", "conceito" e "razão". Pensar de maneira lógica não é distinguir, primeiramente, entre argumentos válidos e inválidos, é ocupar-se em analisar se o que consideramos saber a respeito de algo é de fato sustentado por uma boa razão que valide tal conclusão, a partir de determinado referencial. Logo, a lógica avalia se uma conclusão se justifica com base nas informações disponíveis no início do raciocínio (Sautter, 2011; Vieira, 2022).

Embora frequentemente associada à matemática, a lógica está presente em todas as áreas do conhecimento e em qualquer contexto que envolve argumentação. Profissionais do direito, cientistas, matemáticos, biólogos e historiadores a utilizam para construir e validar argumentos. Não é consenso se a lógica é um mero instrumento da filosofia ou se ela, além de instrumento, também compõe a filosofia, mas sempre que houver uma pretensão de verdade, a lógica se fará presente (Sautter, 2011; Vieira, 2022).

A contribuição da cultura grega para a filosofia, especialmente para a lógica, é fundamental. Na Idade Média, influentes pensadores apuraram a lógica aristotélica, chegando a ser considerada a "ciência de todas as ciências". Embora o termo "lógica" faça parte do nosso cotidiano desde cedo, sua compreensão evolui à medida que amadurecemos e ampliamos nossa visão de mundo. Ela permite estruturar o pensamento para alcançar conhecimentos coesos (Sautter, 2011; Vieira, 2022).

Estuda-se o raciocínio através da lógica, determinando como pensar de forma crítica sobre opiniões, inferências e argumentos, garantindo sentido ao pensamento. Por ela, as proposições dos argumentos são analisadas isoladamente e conforme seus papéis de premissas ou conclusão. O conhecimento em si parece exigir justificativa para suas proposições. Portanto, a lógica, como instrumento, embora de origem filosófica, transcende a filosofia e está presente no dia a dia, influenciando como pesquisadores manipulam informações. Seu objetivo geral é buscar e demonstrar a verdade, superando dificuldades e refutando erros (Sautter, 2011; Vieira, 2022).

A lógica formal trata da relação entre premissas e conclusão, sem se preocupar com a veracidade das premissas. Seu objetivo é garantir a coerência do pensamento, servindo como instrumento para pesquisadores e filósofos. Para Sócrates, a filosofia era a arte do diálogo, no entanto, a existência de posições opostas (tese e antítese) em um debate não implicava, necessariamente, em síntese, pois nem sempre há conciliação (Paschoal, 2001; Vieira, 2022).

Há consenso de que, tanto em Sócrates quanto em Aristóteles, a dialética não culminava em uma síntese. Nos períodos posteriores, a dialética foi retomada pelos estóicos e, mais tarde, por Georg Wilhelm Friedrich Hegel (1770-1831), que marcou a noção de dialética moderna. Para ele, a contradição era o princípio fundamental do desenvolvimento da realidade, mas não se limitava à oposição simples. Hegel introduziu a ideia de síntese, na qual os opostos se reconciliam em um novo nível de compreensão (Paschoal, 2001; Vieira, 2022).

Corroborando com a “síntese” da dialética moderna, o materialismo histórico dialético, de Karl H. Marx (1818-1883), compreende uma concepção científica vinculada à realidade social, acima das relações sociais existentes. No método marxiano, a teoria busca compreender a estrutura dinâmica da existência de um determinado objeto, independente das representações do pesquisador. Assume-se uma relação do pesquisador com o objeto, pela correspondente indissociação da elaboração teórica e formulação metodológica (Silva, 2019).

A teoria e método nas suas obras possuem uma conexão efetiva, que se sustenta a partir da realidade social. A análise parte do reconhecimento do sujeito como agente ativo, que transforma a natureza para garantir sua existência, estabelecendo uma relação complexa entre sujeito e objeto. As categorias no método marxiano correspondem ao reflexo da realidade, que deve ser confirmado na práxis humana, para se tornarem categorias lógicas (Silva, 2019). A práxis é o processo que sintetiza a relação da teoria e prática, sendo a teoria o conteúdo a ser trabalhado e a prática seria a forma — ou o método — de se trabalhar este conteúdo (Sousa, 2017).

O brasileiro Álvaro Vieira Pinto (1909-1987) concebe a lógica dialética como um instrumento essencial para a compreensão crítica da realidade, em oposição à lógica formal, que se limita a estruturar ideias de maneira fixa. Para ele, a lógica dialética permite uma análise dinâmica dos fenômenos, considerando o ser humano tanto como investigador quanto como parte do processo investigado. Diferente da

lógica formal, que privilegia a forma em detrimento do conteúdo, essa dispõe categorias como relação interna, mediação, totalidade e negação da negação, fundamentais para interpretar a realidade de maneira concreta (Costa, 2019).

Vieira Pinto defende que a lógica dialética supera a formal ao integrar os opostos em um conceito mais amplo, reconhecendo a interdependência entre ambas: é necessário compreender a lógica dialética para interpretar a lógica formal e vice-versa. Essa perspectiva sustenta a construção da consciência crítica, fundamentada em objetividade, totalidade, racionalidade, atividade, liberdade e nacionalidade, permitindo uma abordagem filosófica autêntica e voltada à experiência concreta, sem reduzi-la a abstrações idealistas e metafísicas (Costa, 2019).

Tanto a dialética quanto a analítica, concebidas na tradição filosófica grega, assim como a própria filosofia, foram fundamentais para a formação do pensamento ocidental (Paschoal, 2001). A noção de argumento e de argumento válido pertence à lógica, mas também possui uma dimensão epistemológica. A semântica dos sistemas lógicos, incluindo a lógica clássica, é geralmente definida por meio de condições de verdade. No entanto, a própria noção de verdade é difusa, com diversas abordagens filosóficas sem consenso (Sautter, 2011). O conhecimento pode ser entendido como uma tentativa de compreender a verdade ou o real (Autoria nossa). Diversos autores definem o conhecimento científico de formas distintas, mas concordam que o primeiro passo é diferenciá-lo de outros tipos de saber (Araujo, 2006).

Conhecimento da verdade

O conhecimento do mundo é fundamental para a ação humana, permitindo-lhe intervir na natureza de forma mais ampla e em benefício próprio. Compreender os elementos que compõem os seres naturais surge da reprodução humana, pois apenas o conhecimento, ao menos aparentemente correto, das qualidades reais das coisas e processos possibilita a função transformadora do trabalho, permitindo o alcance do objetivo almejado (Cardoso, 2022).

Uma estatueta de um(a) "homem-leão" ou "mulher-leoa" encontrada na caverna de Stadel, na Alemanha, com aproximadamente 32.000 anos, possui corpo humanoide e cabeça de felídeo. Este é um dos exemplos mais antigos de arte,

possivelmente ligada à religião, e reflete a capacidade cognitiva humana de imaginar o que não é factual. Tal habilidade explica a criação de estruturas como Estados, igrejas e sistemas jurídicos. O leão da marca Peugeot, assemelha-se ao leão antropomórfico de Stadel, mas sua semelhança vai além da estética, conectando-se à capacidade única (até onde sabemos) do *Homo sapiens* de comunicar sobre o inexistente — entidades que nunca foram vistas, tocadas ou cheiradas (Harari, 2017, p. 28-40).

A Peugeot é um produto da imaginação coletiva, e criações que emergem dessa rede de histórias são chamadas na academia por construções sociais, realidades imaginadas ou ficções, conhecidas no campo jurídico como "ficção jurídica". Ao contrário da mentira, a realidade imaginada é uma concepção compartilhada por um grupo, e enquanto essa crença persistir, ela continuará a exercer influência. As mentiras, por sua vez, não são exclusivas da nossa espécie, podendo ser observadas em outras linhagens de primatas (Harari, 2017, p. 28-40).

A verdade pode ser abordada de diversas formas, incluindo perspectivas espirituais, religiosas e poéticas, nem sempre compatíveis entre si. Já a verdade científica, objetivo do trabalho científico, é reconhecida como provisória e sujeita a críticas, sem certezas absolutas (Araujo, 2006; Belens, 2009; Driescher, 2014). Vieira Pinto argumenta que o real se dá cronologicamente, por meio da evolução geológica ou orgânica, enquanto o ser humano racionaliza o tempo, distinguindo passado, presente e futuro. Ao interagir com a natureza, ele a transforma conforme seus interesses, resultando em uma nova configuração da natureza, moldada por produtos da arte e da ciência (Costa, 2019).

O conhecimento religioso é valorativo, infalível e baseado na autoridade, derivado de doutrinas sobrenaturais não verificáveis, com evolução lenta e tendência à estagnação. Já a experiência artística é subjetiva, dinâmica e aberta, sem buscar verdades absolutas, mas explorando múltiplas interpretações por meio de métodos e técnicas. A arte estimula a imaginação e pode se manifestar além do campo artístico. Um exemplo é a experiência estética na alimentação, que, ao incorporar elementos como novidade e ritmo, transcende sua função biológica e se torna uma nova experiência sensorial e cultural (Araujo, 2006).

O conhecimento filosófico é racional, sistemático e infalível, mas não verificável, sendo voltado para a análise crítica das formas de saber humano. A filosofia investiga a natureza e os limites do conhecimento, abordando questões

sobre o mundo e a existência. Já o senso comum, ou conhecimento popular, é empírico e adquirido no cotidiano por intuição ou observação casual. Embora semelhante ao conhecimento científico em sua espontaneidade, difere por ser superficial, subjetivo, assistemático e acrítico, limitando-se a percepções imediatas sem aprofundamento conceitual (Araujo, 2006).

O conhecimento científico é factual, verificável, sistemático e falível, sendo reformulado com novas descobertas. Embora não se oponha ao senso comum, busca ordem e explica fenômenos por meio de modelos e leis. A ciência adota objetividade, hipóteses e experimentação rigorosa, destacando-se pela busca de um conhecimento universal que identifique padrões, preveja eventos e permita a falseabilidade. É gerado por indivíduos que pensam e agem, sendo essencial superar a visão da ciência como um processo rígido e inflexível (Araújo, 2006; Silva, 2017).

Enquanto categoria e forma de conhecimento, a ciência gera múltiplas interpretações e desafios conceituais. Mesmo definições breves enfrentam dificuldades, pois sua compreensão nunca se esgota. Desenvolvido a partir do senso comum, o conhecimento científico busca distinção e maior segurança, iluminando a realidade. Seu avanço começa onde os questionamentos do cotidiano cessam. A disposição para admitir ignorância tornou a ciência moderna mais dinâmica, versátil e indagadora (Francelin, 2004; Harari, 2017, p. 262).

A aquisição de conceitos científicos a nível fisiológico, por sua vez, envolve diversos mecanismos. Nossos cérebros, evolutivamente adaptados para tomar decisões rápidas com o mínimo gasto de energia, frequentemente recorrem ao sistema límbico. Diante de eventos que parecem ilógicos ou contraditórios, ocorre a ativação do córtex cingulado anterior, que mobiliza outras estruturas cerebrais em busca de explicações. No entanto, quando confrontados com dados inconsistentes com conceitos previamente assimilados, essa ativação pode dificultar o recrutamento de novos conceitos necessários para a aprendizagem. Esse processo pode levar à formação de noções preconcebidas sobre a natureza dos fenômenos físicos (Dunbar, 2009; Reyes-Martín, 2025).

Resultados de ressonância magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) indicam que alunos avançados processam informações de maneira distinta. Ao avaliar dados consistentes com teorias causais plausíveis, foram ativadas áreas no giro caudado e para-hipocampal, enquanto dados

inconsistentes com tais teorias ativaram o cíngulo anterior, córtex pré-frontal esquerdo e precuneus. O giro frontal medial direito foi seletivamente recrutado para eventos plausíveis, e o giro frontal médio esquerdo, para hipóteses aparentemente plausíveis (Dunbar, 2009).

Essas descobertas sugerem que a compreensão causal é multidimensional, e as informações contextuais alteram o recrutamento neural para a tarefa. Para estudos semelhantes, a espectroscopia funcional no infravermelho próximo (fNIRS, *functional near-infrared spectroscopy*) também pode ser uma técnica útil. Além disso, a nível de aprendizagem, embora as analogias sejam frequentemente utilizadas e eficazes em práticas laboratoriais, alguns alunos podem não aplicá-las adequadamente a conceitos científicos (Dunbar, 2009).

O conhecimento, científico ou não, sofre diversas influências, pois é moldado por costumes e culturas distintas. Na pós-modernidade, seu desenvolvimento exige um pensamento aberto ao reconhecimento dessas diferenças (Francelin, 2004). A realidade gera conhecimento, pois tanto os fenômenos científicos quanto as técnicas estão intrinsecamente ligados ao mundo material. Contudo, o conhecimento também molda a realidade, uma vez que tanto os fenômenos quanto às técnicas só se configuram como tais devido à mediação de um raciocínio que interage com o mundo (Silva, 2021).

Ciência e técnica

A ciência como processo contínuo de investigação, expande o conhecimento por registros acumulados de descobertas. Segundo Pierre Bourdieu (1930–2002), o campo científico é marcado por disputas de autoridade, envolvendo competência técnica e poder social. Pesquisas de Anthony J. Meadows (1937–2018) e Yves-François Le Coadic (1949–2021) apontam que as motivações dos cientistas incluem fatores intrínsecos, como crescimento intelectual e contribuição para a ciência, e extrínsecos, como reconhecimento, sucesso profissional e pressões institucionais (Droescher, 2014).

O campo social é um espaço definido pelas relações entre atores sociais. Retomando os princípios marxistas sobre conflito e condições de produção, a ciência é compreendida sociologicamente como um conhecimento influenciado por seu contexto. Paul-Michel Foucault (1926-1984) a concebeu como um saber

institucionalizado, estruturado por práticas sociais e historicamente determinado. Ao questionar a noção de "cientificidade", ele ampliou a compreensão da ciência como um elemento da realidade a ser estudado criticamente, e não apenas como uma categoria fixa e autônoma (Araújo, 2006).

A justificativa para as relações de poder é a ideologia, que, segundo a concepção marxista, reflete as relações sociais no plano das ideias. Ela não é um tipo distinto de conhecimento, mas uma dimensão presente em diversas formas de saber, como senso comum, religião, arte e ciência, que podem assumir caráter ideológico. A ciência pode, por exemplo, tornar-se um mito que limita o pensamento. Ressalva-se que, a tendência atual é unificar o conhecimento científico, promovendo o diálogo interdisciplinar, enquanto a maior acessibilidade à carreira científica fortalece sua função universal em benefício da humanidade (Araujo, 2006; Belens, 2009).

Conjecturas desempenham um papel essencial na ciência, mas devem ser testadas experimentalmente para que possam ser aceitas ou refutadas (Moreira, 2017). Gaston Bachelard (1884-1962) argumenta que nenhum fenômeno científico é observado sem a mediação de uma teoria e de sua contraparte técnica. Dessa forma, a ciência não apenas replica a realidade, mas a reconstrói por meio da interação entre fenômeno e técnica. Esse processo, denominado fenomenotécnica, envolve a construção racional de hipóteses e objetos científicos, posicionando a ciência como produtora e não apenas como observadora da realidade (Silva, 2021).

A técnica, por sua vez, emerge da necessidade humana de atender a exigências biológicas e sociais, aliada à capacidade de reflexão sobre o mundo. Como produto da ação humana, é essencialmente sócio-histórica e moldada por relações de produção historicamente determinadas. Durante as revoluções, o desenvolvimento técnico muitas vezes não depende de descobertas científicas, mas serve de base para que ocorram. A descoberta é estimulada e gerada por capitalistas e pelo Estado, sem estar diretamente vinculado a eles (Cardoso, 2022).

Desde os primórdios, a informação esteve presente na comunicação humana por meio da técnica e da linguagem, transmitindo conhecimentos essenciais à cultura e à sociedade. A técnica, assim como a linguagem, evolui conforme as necessidades sociais e econômicas. No presente, a informação não é apenas disseminada, mas transformada em força produtiva, consolidando a chamada sociedade da informação (Freire, 2006).

Ainda predomina entre professores uma visão reducionista da linguagem como mero veículo de transmissão, negligenciando seu papel ativo na construção do significado. Contudo, a ciência depende de linguagens específicas, cujos códigos e terminologias são essenciais para sua compreensão e aplicação. Assim, a linguagem científica é central na construção do conhecimento, exigindo pensamento ativo e uma abordagem integrada entre ciências e línguas, considerando seus aspectos sociais e históricos (Wartha, 2023).

A linguagem, em interação com o trabalho e a socialização, viabiliza a transmissão do conhecimento entre gerações, materializando-se em diversas formas e níveis de compreensão da natureza. Esse processo contínuo de mediação entre trabalho, conhecimento e técnica atende às necessidades humanas, que se transformam com o avanço das forças produtivas (Cardoso, 2022).

Expandindo a circulação de informação, a invenção da imprensa impulsionou o desenvolvimento das forças produtivas. Esse avanço marcou a comunicação científica, pois a produção de conhecimento fomenta a necessidade de novas descobertas. Nesse contexto, surgiram associações científicas e os primeiros periódicos, formalizando o processo de comunicação científica e estabelecendo as bases da sociedade contemporânea (Freire, 2006).

Sociólogos como Bruno Latour (1947–2022) e Steve Woolgar (1948–2021) destacaram o papel das publicações científicas na construção do conhecimento, enfatizando a importância das inscrições documentais. Nesse processo, os cientistas codificam, escrevem e debatem, impulsionando novas descobertas. John Ziman (1925–2006) reforçou a ciência como um saber público, colaborativo e competitivo, no qual pesquisadores constroem sobre trabalhos anteriores, buscando consenso e reconhecimento para contribuir com o avanço científico (Droescher, 2014).

A busca por critérios que distinguem o científico do não científico valorizou a racionalidade na investigação, excluindo fatores subjetivos, estéticos e psicológicos. No entanto, Thomas S. Kuhn (1922-1996) aponta que essa visão de racionalidade absoluta é mais um ideal do que uma realidade prática na ciência (Jacobina, 2000).

Caracterizada pela capacidade de assimilar novas informações de maneira ordenada, a ciência, como empreendimento, possui uma estrutura interna que garante estabilidade. Como qualquer atividade humana, fundamenta-se na confiança, sendo essencial que os cientistas confiem no trabalho uns dos outros

(Belens, 2009). No entanto, é importante estar ciente de que erros acontecem, o que ressalta a importância de resultados replicáveis (Autoria nossa).

Robert K. Merton (1910–2003) definiu o *ethos* científico como um conjunto de princípios que orientam a conduta dos cientistas: universalismo, garantindo que o conhecimento independe de fatores sociais ou pessoais; comunismo, estabelecendo que os resultados pertencem à sociedade; desinteresse, priorizando o avanço do saber sobre benefícios individuais; e ceticismo organizado, promovendo a constante verificação da ciência para identificar erros e incoerências (Droescher, 2014).

A pesquisa científica começa com perguntas-chave, exigindo observação e análise sistemática. A metodologia e o arcabouço conceitual interagem de forma contínua, ajustando-se com base nos resultados obtidos (Moreira, 2017). Enquanto a academia é responsável pela geração e comunicação do conhecimento, sua aplicação recai sobre empresas e governos. O uso estratégico do conhecimento traz benefícios econômicos e sociais, embora muitos de seus criadores desconheçam ou não desenvolvam suas aplicações práticas (Laufer, 2006).

O conhecimento, antes difuso e desorganizado, passa a ser organizado de forma metódica pela ciência. A ideia, originada na modernidade, de ciência como um conhecimento totalmente objetivo e em busca de leis definitivas, evolui para uma compreensão da atividade científica como um "produto social", com uma "matriz coletiva", que lida com "objetos construídos" (Araújo, 2006).

Conforme Kuhn, a atividade científica, embora materialmente determinada, possui uma liberdade que se manifesta principalmente em momentos de crise, permitindo questionar o sentido imposto à realidade e abrir espaço para um pensamento que desafia as lógicas vigentes (Silva, 2021). A cultura material das ciências vai além do estudo do objeto em si, como o telefone, explorando as técnicas, os criadores, os propósitos, a correspondência entre uso e intenção original, e a interação desses objetos com a ciência e os contextos históricos de sua produção (Belens, 2009).

Tecnologia

A tecnologia pode ser entendida de diferentes formas: como a teoria (*logos*) da técnica, como sinônimo de técnica em seu uso mais comum, como o conjunto de técnicas disponíveis em uma sociedade em determinado período histórico e como a

ideologização da técnica. Esses significados não são excludentes e frequentemente se entrelaçam em suas diversas aplicações (Cardoso, 2022).

A ciência e a tecnologia são essenciais para criar os instrumentos e o capital necessário à exploração, que é fundamental para a acumulação ampliada. Sua apropriação não é casual, mas imposta pelo capital aos capitalistas, visando preservar sua posição. Segundo Karl Marx (1818-1883), a personificação do capital é uma relação social incontrolável que aprisiona todos os aspectos da vida, transformando-os em componentes para garantir sua própria acumulação. As forças produtivas aumentam a produtividade, resultando na exploração do trabalho e da natureza (Cardoso, 2022).

Sob a constante pressão do capital pela concorrência, ciência e tecnologia foram incorporadas ao planejamento produtivo, tanto no setor privado quanto no Estado. Esse movimento racionalizou a produção, aproximando as fases de pesquisa e desenvolvimento, integrando-as às três etapas principais da mudança tecnológica — invenção, inovação e difusão —, eliminando o caráter acidental do processo. Além da explicação econômica, essa análise fornece uma base sólida para refletir a respeito da produção intelectual sob o controle do capital (Cardoso, 2022).

A biotecnologia, um dos ramos da tecnociência (vinculação entre tecnologia e ciência), trouxe avanços significativos em biologia molecular e genética, além de técnicas como fecundação *in vitro*, transgenia e clonagem. Essas inovações geram implicações sociais, ambientais e éticas, especialmente no que diz respeito à falta de equidade na distribuição dos benefícios e produtos tecnológicos. A equidade e a distributividade são consideradas valores éticos essenciais para a emancipação humana (Mariconda, 2006).

Através da biotecnologia pode-se criar um ser vivo através da modificação genética. O controle da natureza evoluiu a tal ponto que, na nanotecnologia, é possível fabricar entidades auto-replicáveis. Alguns autores defendem que organismos vivos são, essencialmente, máquinas naturais. Esses objetos tecnológicos são difíceis de classificar, pois, embora sejam artefatos, uma vez construídos, podem ter uma vida autônoma, reproduzindo-se e nutrindo-se, exibindo características de um ser vivo (Mariconda, 2006).

História da(s) ciência(s)

O conhecimento científico, ao substituir antigas concepções do cosmo, tornou-se essencial para as forças produtivas, sendo consolidado na revolução francesa, que proporcionou à burguesia a ascensão ao poder político e econômico, estabelecendo definitivamente a ciência como um campo de produção social material e simbólica (Freire, 2006).

Assim como existem diversos paradigmas e teorias científicas para explicar fenômenos, há também diferentes concepções sobre a ciência. Embora a ciência moderna não possua um local de origem específico, sendo resultado das contribuições de pensadores de diferentes nacionalidades e contextos, sua fundamentação foi orientada pelas ideias de Descartes, Bacon e Galilei (Araújo, 2006; Moreira, 2017).

A separação entre ciências naturais e disciplinas morais remonta à autores da primeira modernidade. Galileu Galilei (1564-1642) defendeu a autonomia da ciência em relação à teologia, estabelecendo a distinção entre fato e valor. Para ele e para René Descartes (1596-1650), a ciência era apodítica (irrefutável), baseada na razão universal e em um método racional acessível a todos (Mariconda, 2006).

As ciências naturais estudam a matéria física inconsciente, regida por leis naturais independentes da mente. Medicina e biologia, quando limitadas à fisiologia, integram esse campo, mas ao tratar de desejos, vontades e distúrbios psicossomáticos, a medicina, por exemplo, transcende a ciência natural pura, enfrentando desafios das ciências humanas. Diferencia-se assim, a abordagem fisiológica, baseada em intervenções químicas, da interdisciplinar, que combina aspectos físicos e cognitivos ainda pouco compreendidos (Ingthorsson, 2013).

O processo racional impulsionou o acúmulo de conhecimentos, teorias e métodos, exigindo separações e abordagens específicas para diferentes objetos, como neutrinos e micróbios. A divisão entre ciências inorgânicas, orgânicas e “superorgânicas” (sociais), e a distinção entre objeto material (fenômeno) e formal (construção), possibilitaram a multiplicação das ciências, pois uma definição científica é a releitura do mundo sob uma teoria (Araujo, 2006).

Embora Descartes reconhecesse o empirismo — teorias surgem da experiência —, destacou-se pelo racionalismo, fundamentado na busca da certeza e da demonstração por meio exclusivo da razão (Silva, 2017). O método cartesiano, além de racional, visava à imparcialidade. A distinção entre ciências naturais e morais reforçava essa abordagem: enquanto as primeiras buscavam compreender e

controlar os fenômenos naturais, as segundas adotavam um enfoque interpretativo, hermenêutico (Mariconda, 2006).

As ciências humanas englobam disciplinas diversas, cada uma com métodos específicos. O serviço social analisa a interação entre indivíduos e instituições com enfoque qualitativo, enquanto a economia modela matematicamente sistemas econômicos. A arqueologia investiga o passado por meio de artefatos e datação por carbono, e a literatura estuda o significado textual e seus impactos. Já a filosofia examina conceitos fundamentais, como objetividade e racionalidade, utilizando análise conceitual. Assim, a validade dos métodos depende do objeto de estudo (Ingthorsson, 2013).

Francis Bacon (1561-1626) identificou os "ídolos" como condicionantes epistêmicos e sociais que distorcem o conhecimento. Os ídolos da tribo derivam de limitações cognitivas universais; os da caverna, das influências individuais; os do foro, da ambiguidade da linguagem; e os do teatro, de concepções filosóficas e teológicas. Sua eliminação é essencial para uma ciência objetiva (Mariconda, 2006).

A concepção de leis naturais imutáveis está presente em Galileu. Essas leis, matematicamente expressáveis, permitiam a previsibilidade dos fenômenos e a intervenção humana por meio do controle causal. No século XVII, o mecanicismo reducionista, adotado por Bacon, Galileu, Marin Mersenne (1588-1648) e Descartes, consolidou essa abordagem, estreitando a relação entre ciência e técnica (Mariconda, 2006).

A filosofia do físico Ernst Mach (1838–1916) e do fisiologista Jacques Loeb (1859–1924) influenciou a prática educacional da biologia e da psicologia ao promover uma abordagem mecanicista, em contraste com perspectivas contextuais ou ecológicas. Seus escritos defendiam que a verdadeira ciência exigia dos cientistas a demonstração de controle sobre a natureza. Esse pensamento influenciou diretamente os alunos de Loeb, que deram origem ao behaviorismo. No campo educacional, as abordagens Vygotskyana e Piagetiana se contrapõem ao behaviorismo, refletindo debates sobre os processos de aprendizagem (Dunbar, 2009).

Ziman destaca a importância da consensualidade na ciência, que se expressa por meio de uma linguagem formalizada, com a matemática como seu auge, por ser inequívoca e universal. No entanto, ele ressalta que isso não torna a mensagem mais significativa ou verdadeira, limitando seu uso nas ciências sociais, onde os

objetos e relações são difíceis de traduzir matematicamente. Para Ziman, a prioridade é que a mensagem seja clara e significativa, possibilitando uma interlocução produtiva entre os estudiosos. Ele também aponta a falta de valor preditivo nas ciências sociais, devido à ausência de categorias nítidas (Nunes, 2003).

A partir do século XVII, Robert Boyle (1627-1691), John Locke (1632-1704), Isaac Newton (1643-1727) e Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716) reforçaram a separação entre ciências naturais e morais. David Hume (1711-1776) aprofundou essa distinção ao argumentar que fatos não implicam valores, sustentando a independência da ciência em relação às questões morais. Os positivistas lógicos, por fim, desconsideraram os enunciados éticos e estéticos, fortalecendo a razão instrumental e ocultando o caráter valorativo da tecnociência, centrada no controle da natureza (Mariconda, 2006).

Entre os séculos XVI e XVIII, a ciência moderna consolidou-se como um novo paradigma social e tecnológico, baseado na interação entre matemática, experimentação e explicação. Esse processo transformou a ciência em uma ferramenta para compreender e controlar a natureza, estruturando uma hierarquia de valores que orienta a pesquisa científica até os dias atuais. Nesse período, surgiram associações científicas e estreitou-se a colaboração com profissionais da informação na organização e comunicação do conhecimento, consolidando uma nova visão de mundo (Freire, 2006; Mariconda, 2006).

O homem não criou a natureza, mas o mundo social, o que confere originalidade às ciências humanas, que são, por sua vez, ciências históricas, pois todas são obras humanas. A objetividade vai além da mensurabilidade e observabilidade direta, pois o conteúdo mental não pode ser verificado da mesma forma que propriedades físicas. É necessário distinguir entre um mundo independente das mentes e nossa capacidade de representá-lo, reconhecendo que, embora exista uma crença em uma realidade objetiva, isso não implica um conhecimento absoluto dela (Nunes, 2003; Ingthorsson, 2013).

Desde o século XVIII, pensadores destacam a linguagem, a sociedade e as instituições, mas é no século XIX que o historicismo, tanto filosófico quanto epistemológico, se consolida (Nunes, 2003). Também no século XIX, a confirmação experimental do controle sobre os fenômenos naturais resultou na prática de patentes industriais, assegurando a proteção das inovações. Esse avanço fortaleceu

a aliança entre ciência e técnica, redefinindo a investigação científica e aproximando-a das soluções práticas (Mariconda, 2006).

O historicismo filosófico vê a história como o fundamento de uma visão abrangente do mundo, argumentando que todos os fenômenos sociais e humanos só podem ser compreendidos à luz da categoria histórica. Já o historicismo epistemológico não se apresenta como uma concepção do mundo, mas como uma condição necessária para a inteligibilidade do real (Nunes, 2003). Defende-se, como outros autores, o uso da história das ciências, pois ela esclarece a formação dos conceitos científicos (Freire, 2011).

A principal distinção na ciência não é entre ciências naturais e sociais, mas entre aquelas que consideram crenças, intenções e motivos humanos em seu estudo e as que não o fazem. As ciências humanas investigam construções sociais, como sociedades, sistemas jurídicos, economia e arte, que surgem das ações e pensamentos humanos. A declaração de direitos humanos reflete os avanços filosóficos, sociológicos e psicológicos sobre a natureza humana e as condições para uma vida plena (Ingthorsson, 2013).

Construções sociais podem ser classificadas em três tipos — genéricas, discursivas e pragmáticas. As genéricas resultam de atividades sociais concretas, como o sistema jurídico, que, apesar de fundamentado em convenções humanas, pode ser analisado cientificamente. As discursivas são moldadas pela interação social, como a identidade de gênero, que, embora tenha bases biológicas, é influenciada por normas culturais. Já as pragmáticas são categorias conceituais criadas para fins específicos, como termos técnicos acadêmicos. Embora sociais, essas construções têm efeitos reais e podem ser investigadas cientificamente (Ingthorsson, 2013).

Mesmo que sejamos influenciados por hábitos e pelo ambiente social, temos a capacidade de transformar nosso contexto. Negar o conteúdo mental seria negar o significado das nossas ações. A ciência, que se baseia em ideias e debates sobre como explicar a realidade, não tem sua "realidade" diminuída por isso (Ingthorsson, 2013). Feyerabend, por sua vez, destacou a falta de unidade na ciência, afirmando que não existe uma entidade chamada "ciência" com princípios claramente definidos. Apesar do anarquismo proposto pelo autor, a história da medicina corrobora parcialmente com sua argumentação (Costa-Val, 2007; Corbanezi, 2024).

Assim como todas as manifestações culturais, a ciência é moldada por interesses econômicos, políticos e religiosos. Para avançar, a ciência não depende apenas de pesquisas, mas também de um apoio mútuo entre os âmbitos político, econômico e científico. Instituições políticas e econômicas fornecem os recursos essenciais para a pesquisa científica, que, por sua vez, gera novas capacidades, permitindo, entre outras coisas, a obtenção de mais recursos, os quais, por sua vez, alimentam a pesquisa. Esse ciclo entre pesquisa (ciência), poder (império) e recursos (capital) retroalimenta a revolução científica (Harari, 2017, p. 257-269).

A relação entre ciência e realidade é dinâmica, não fixa, e envolve uma interação contínua entre elementos ontológicos (o que a realidade é) e epistemológicos (como a conhecemos). Essa relação pode ser comparada à fita de Möbius, na qual, embora os lados possam ser distinguidos em um ponto específico, tornam-se indissociáveis ao longo do movimento contínuo. Da mesma forma, na atividade científica, ontologia e epistemologia se entrelaçam, formando uma síntese complexa de múltiplas determinações (Silva, 2021).

Epistemologia e Ontologia

Na Filosofia, o termo ontologia tem origem na metafísica e, segundo Aristóteles, corresponde à filosofia primeira, que estuda o ser enquanto ser. A palavra deriva de *onto* (ser) e *logia* (estudo ou conhecimento), referindo-se à investigação da realidade dos entes e das coisas em sua essência. Com o tempo, diversas áreas do conhecimento adotaram esse termo, muitas vezes alterando seu significado original (Schiessl, 2007). Na ciência computacional, a definição mais comum de ontologia é a de Thomas R. Gruber (1959-), que a descreve como "uma especificação de uma conceituação" (Campos, 2010).

Nesse contexto, conceituação refere-se a uma abstração da realidade, utilizada para facilitar o compartilhamento de conhecimento, a compreensão de um domínio e a formação de consensos. Em lógica, define objetos e suas relações dentro de um sistema. O nível epistemológico, estrutura conceitos e suas inter-relações, enquanto o nível ontológico, organiza e classifica esses conceitos, atribuindo-lhes significado. Assim, enquanto a epistemologia trata da estruturação do conhecimento, a ontologia preocupa-se com sua significação (Campos, 2010).

A ontologia investiga questões fundamentais sobre a natureza da realidade, enquanto a epistemologia analisa a origem, os limites e a validação do conhecimento. O conhecimento, por sua vez, sempre se expressa em uma estrutura ontológica (Campos, 2010; Paula, 2024). Na pesquisa qualitativa, a ontologia auxilia no alinhamento metodológico, orientando a escolha de abordagens coerentes com a perspectiva adotada. Complementarmente, a epistemologia enfatiza a reflexividade, isto é, a consciência das influências do pesquisador no processo investigativo (Paula, 2024).

As escolhas filosóficas moldam as decisões metodológicas, impactando a validade, credibilidade e qualidade da pesquisa. A reflexão contínua sobre esses aspectos aprofunda a compreensão das experiências humanas e do processo de construção do conhecimento. Assim, o estudo da ontologia e epistemologia é essencial para a definição do escopo da pesquisa qualitativa, sua condução e a interpretação dos resultados, sendo indispensável em áreas como ciências sociais, humanas e da saúde (Paula, 2024).

O realismo filosófico e o idealismo apresentam concepções ontológicas distintas sobre a independência dos entes em relação às representações humanas. O realismo sustenta que as coisas possuem um modo de existência logicamente independente da percepção e das representações humanas. Já o idealismo defende que o conhecimento se restringe a objetos que dependem da mente — como asserções, crenças e pensamentos —, sendo impossível acessar o mundo em si mesmo (Cortez, 2020).

Segundo a abordagem de Friedrich W. Nietzsche (1844-1900), mesmo que saibamos que o “mundo” aparece para o homem por meio de um recorte interpretativo, isso não significa que exista apenas esse recorte. Existem infinitas perspectivas e, por conseguinte, infinitos mundos possíveis. Assim, a perspectiva “humana” — analogia à multiplicidade dinâmica de vontades de potência — é apenas uma entre muitas e não constitui uma unidade fixa. Embora esse raciocínio vá além da perspectiva humana, sua abordagem não é realista, pois se mantém comprometida com a ideia de que a inteligibilidade do real depende de interpretações. Não há, assim, um “modo de ser das coisas” que seja logicamente independente das interpretações, segundo sua visão (Cortez, 2020).

Em síntese, o idealismo sustenta que a realidade depende da mente, como no idealismo subjetivista, que a considera um reflexo da mente do sujeito. Em

contraste, o realismo ontológico (filosófico) afirma que o mundo existe independentemente das mentes e observações humanas, sendo essa a posição geralmente adotada por visões naturalistas. O naturalismo parte da existência da natureza ou da experiência perceptiva dela e, na ciência, pressupõe certa unidade e leis próprias (Freire, 2011, p. 283-286).

Em oposição, visões místicas não tomam a natureza como ponto de partida, mas defendem a existência de entidades e forças esotéricas, permitindo acesso ao sobrenatural, frequentemente registrado em escrituras. Já as visões humanistas e subjetivistas fundamentam-se no sujeito epistemológico, considerando o homem a medida das coisas e tomando as intuições primárias do observador como base para conceber o real (Freire, 2011, p. 283-286).

A epistemologia assume diferentes significados conforme sua tradição. Na anglo-saxônica, está associada à teoria do conhecimento, alinhando-se à filosofia analítica e ao empirismo. Bertrand Russell (1872-1970) foi um dos seus principais expoentes, defendendo a fundamentação lógica do conhecimento por meio da matemática e do método científico. Já na tradição francesa, o termo se vincula à história e filosofia da ciência, adotando a epistemologia histórica como abordagem para examinar a produção do conhecimento científico a partir da prática dos pesquisadores (Silva, 2021).

A primeira referência à epistemologia histórica são os estudos de Abel Rey (1873-1940). Após sua morte, Bachelard assumiu sua tradição, criticando o positivismo e a noção de que o conhecimento científico reflete diretamente a realidade. Para ele, a ciência não acessa o mundo tal como ele é, mas constrói seus objetos através da mediação teórica e experimental. Assim, toda descrição resulta da intervenção do cientista, sendo inseparável das técnicas e conceitos empregados na investigação (Silva, 2021).

Até a década de 1970, a epistemologia positivista predominou no meio acadêmico, estabelecendo-se como a base fundamental da ciência e da construção do conhecimento. Caracterizada pela ênfase na objetividade e no uso de métodos quantitativos, essa perspectiva buscava compreender a realidade por meio da análise de relações entre variáveis, formulação de previsões e estabelecimento de relações causais. No entanto, sua abordagem reducionista negligenciava a complexidade e a subjetividade inerentes às ciências sociais (Paula, 2024).

O questionamento ao positivismo deslocou-o do posto de modelo único de pesquisa, que até então se baseava no paradigma das ciências naturais. Com isso, emergiu a necessidade de uma abordagem mais holística, interpretativa e crítica, capaz de captar as dinâmicas sociais em uma perspectiva mais ampla e profunda. Essa transformação gerou um embate recorrente no meio acadêmico, refletido na dicotomia entre pesquisa quantitativa e pesquisa qualitativa (Paula, 2024).

A compreensão de ciência requer a análise de seu desenvolvimento histórico, marcado por contradições teóricas, avanços técnicos e influências sociopolíticas. A prática científica não ocorre de forma isolada, mas dentro de um contexto de múltiplas determinações, no qual a própria ciência atua como um agente de transformação (Silva, 2021).

O conhecimento científico não é um reflexo direto da realidade, mas uma interpretação construída por meio de mediações teóricas e técnicas. Seu avanço não se dá de maneira linear, mas sim por descontinuidades e rupturas conceituais, configurando um processo dinâmico em espiral, no qual mudanças quantitativas levam a saltos qualitativos (Silva, 2021). As teorias científicas possuem diferentes objetivos e abordagens quanto ao seu alcance epistêmico, dividindo-se, essencialmente, entre realismo científico e instrumentalismo — ou antirrealismo (Lazzeri, 2024).

Realismo científico e antirrealismo

O realismo científico sustenta que a busca pela verdade, ainda que aproximada, é um objetivo central das teorias. Nesse sentido, a ciência deve empenhar-se em identificar e descrever, com precisão, os processos, entidades, propriedades e relações da realidade extrateórica, ou seja, independente da teoria. Assim, o empreendimento científico é visto como um meio de descoberta sobre a estrutura e funcionamento do mundo. Outros propósitos, como predição e controle, são considerados complementares ou auxiliares a esse objetivo principal (Lazzeri, 2024).

Além disso, o realismo científico defende que teorias maduras — aquelas com elevada adequação empírica — têm êxito em alcançar esse propósito, ainda que de forma progressiva e sempre passível de aprimoramento. Exemplos notáveis incluem a teoria quântica, a teoria da evolução darwiniana, a genética molecular e a teoria

das placas tectônicas, cujas previsões e explicações demonstram alta consonância com os fenômenos observáveis (Lazzeri, 2024).

O instrumentalismo, por outro lado, rejeita a ideia de que as teorias científicas tenham como objetivo descrever a realidade em si. Para os antirrealistas, mesmo que uma teoria possua alta adequação empírica, isso não garante que ela revele a estrutura subjacente da natureza (Corbanezi, 2024; Lazzeri, 2024).

Algumas abordagens, como o empirismo construtivo de Bas van Fraassen (1941-), aceitam que as teorias podem ser consideradas verdadeiras no que diz respeito ao domínio observável — ou seja, aos fenômenos acessíveis à experiência sensorial. Entretanto, aspectos teóricos que extrapolam esse limite, como partículas subatômicas e processos evolutivos, não podem ser plenamente verificados pela observação direta (Corbanezi, 2024; Lazzeri, 2024).

Sob uma perspectiva instrumentalista, a ciência deve priorizar objetivos práticos, como a formulação de conceitos e modelos que organizem a experiência, permitam previsões e possibilitem a intervenção sobre o mundo. Embora o realismo científico não negue a importância dessas funções, ele questiona se tais modelos seriam inteligíveis sem pressupor que os processos e entidades mencionados pelas teorias tenham, ao menos aproximadamente, uma contrapartida na realidade (Moreira, 2017; Lazzeri, 2024).

Para o instrumentalismo, no entanto, elementos como elétrons e suas propriedades, incluindo sua carga negativa, são vistos apenas como ferramentas conceituais úteis para alcançar determinados resultados, sem a necessidade de concebê-los como componentes efetivos da natureza (Moreira, 2017; Lazzeri, 2024).

Feyerabend vê o realismo científico e o instrumentalismo como duas interpretações alternativas da ciência e do conhecimento factual. Ele considera o instrumentalismo uma posição não realista e afirma que o realismo científico é preferível, embora essa preferência não se refira ao estatuto do conhecimento, mas à orientação heurística a ser adotada na elaboração do conhecimento (Corbanezi, 2024).

O método científico

O termo "método" possui diversos usos, sendo o mais comum aquele derivado de sua raiz etimológica (*methodos*, em grego, e *methodus*, em latim), para

expressar a idéia de caminho. Inicialmente associado a um percurso para se alcançar um fim, seu significado se expandiu para abranger os procedimentos adotados na obtenção de resultados. A partir do século XVII, com a necessidade de garantir verdades sem recorrer à autoridade, o método passou a ser mais do que um meio para atingir um objetivo: tornou-se um critério fundamental para validar a verdade, especialmente no âmbito científico. Método e resultado são indissociáveis, tornando a escolha metodológica tão essencial quanto a definição do objeto de pesquisa. Em última instância, ambos se fundem, pois os resultados esperados dependem diretamente do método adotado (Paschoal, 2001).

O método científico é um processo de investigação estruturado em etapas que garantem a obtenção de resultados confiáveis. Mais do que um conjunto rígido de regras, trata-se de uma forma de pensar e conduzir a pesquisa. Sua aplicação se dá por meio de textos científicos que relatam descobertas originais baseadas em pesquisa prévia. O método segue quatro etapas principais: observação, onde se formulam questionamentos sobre um fenômeno; hipótese, que propõe uma explicação para o problema; experimentação, em que se testam as hipóteses por meio de experimentos; e interpretação e conclusão, onde os resultados são analisados e a validade da hipótese é avaliada (Silva, 2017).

Ao discutir a origem do método científico, não se pode ignorar que já existiam habilidades e preocupações com uma linguagem técnica e uma argumentação lógica fundamentada na razão a séculos, como exemplifica a geometria desenvolvida pelos gregos. No entanto, Galileu é frequentemente considerado o pai do método científico por enfatizar a experimentação empírica e a observação quantitativa, rompendo com a aceitação passiva das ideias aristotélicas. Entre suas contribuições, destaca-se a defesa do heliocentrismo, que comprovou as ideias de Copérnico e o levou a julgamento pela Inquisição em 1633. Forçado a se retratar publicamente, teria murmurado a célebre frase, “mas ela se move” (*eppur si muove*), símbolo da resistência científica. Galileu impulsionou a “matemática universal” (*mathesis universalis*), defendendo que “o livro da natureza está escrito em caracteres matemáticos”, reforçando a busca por um conhecimento exato (Araújo, 2006).

A respeito do método heurístico, suas origens remontam a antiga cultura grega, é utilizado por filósofos e pesquisadores para formular questões durante a investigação científica, gerando respostas que geram novas perguntas. Flexível e

dinâmico, é utilizado na formulação de problemas, construção de hipóteses, escolha de técnicas e análise de resultados, sendo aplicável a qualquer problema científico. Ao contrário das técnicas de pesquisa, que são instrumentos de ação, o método heurístico é uma ferramenta do pensamento, focada no raciocínio e no conhecimento gerado a partir de experiências acumuladas e validadas pela comunidade científica (Pereira, 1979).

Para Feyerabend, a investigação é um processo flexível, com métodos práticos criados ao longo da pesquisa. Ele defende que cada conhecimento deve ser analisado por suas próprias regras, sem padrões externos, e destaca a liberdade do pesquisador frente à experiência, apontando as restrições a essa liberdade. A metodologia científica, embora fruto de séculos de desenvolvimento, deve ser vista como um conjunto aberto de procedimentos que buscam assegurar a objetividade, sem excluir intuições ou abordagens alternativas. Feyerabend não defende um anarquismo ingênuo, mas questiona a adoção dogmática de uma única estrutura de racionalidade, propondo uma metodologia pluralista e aberta ao exame de todas as hipóteses, tradicionais ou emergentes (Couto, 1999).

Saúde, ciência e nanomedicina

Pode-se compreender a saúde tanto como um fato quanto como uma questão de valores. Biologicamente, contrapõe-se à doença, sendo passível de classificação e análise com base no funcionamento fisiológico não patológico e em suas relações causais. Contudo, também abarca valores sociais fundamentais, que vão além de uma definição estritamente científica, exigindo juízos valorativos (Lechopier, 2015).

A saúde pode ser investigada por meio de metodologias científicas, mas sua aplicação exige uma abordagem flexível e adaptável aos diferentes contextos. A intervenção nos problemas, sejam biológicos e/ou sociais, muitas vezes requer conciliação entre aspectos ainda não pesquisados ou elucidados. Como o objetivo das áreas da saúde é promover o bem-estar, elas desenvolvem técnicas e informações voltadas para essa finalidade, sendo aqui consideradas indistintas da medicina (Autoria nossa).

No sentido positivista e newtoniano, a ciência busca explicar o funcionamento da realidade, fornecendo fatos considerados certos, replicáveis e confiáveis. Essa concepção positivista permeia a cultura, influenciando a educação, os meios de

comunicação e as artes. Por esta ótica, a medicina não é uma ciência, mas uma prática fundamentada em rigor e racionalidade, sustentada pelo conhecimento científico (Teixeira, 2011).

O "paradigma qualitativo" emerge como oposição ao positivismo, trazendo três correntes principais para a saúde: construtivismo social, pós-positivismo e teoria crítica. Essas abordagens diferem na ênfase dada à teoria, aos valores e à interação pesquisador/pesquisado. O construtivismo social, predominante na antropologia da saúde, adota o relativismo e explora representações sociais e significados da doença. O pós-positivismo, presente na epidemiologia, combina métodos quantitativos e qualitativos. Já a teoria crítica é aplicada em pesquisas sobre políticas e educação em saúde (Nunes, 2003).

As ciências humanas são essenciais para a compreensão do processo saúde-doença e da organização das práticas de saúde. Além disso, são fundamentais na formação de profissionais da área, garantindo uma abordagem mais ampla e integrada (Nunes, 2003). Embora a medicina possa ser vista como uma ciência, sua prática exige racionalidade e pensamento clínico diante da incerteza. Valorizar esses aspectos humaniza a formação médica, tornando-a menos rígida, a prática menos impessoal e melhorando a satisfação de pacientes e médicos (Teixeira, 2011).

Geralmente a saúde é entendida como o funcionamento normal do organismo, sem problemas fisiológicos. No entanto, essa definição envolve juízos valorativos, pois pressupõe um conceito de função biológica isento de valores e uma noção de "normalidade" que vai além de uma média estatística. Mais que a ausência de doença, a saúde está ligada às capacidades de agir e ao controle sobre a própria vida, dependendo também das condições sociais que possibilitam seu acesso a todos (Lechopier, 2015).

A saúde pública é uma ciência e arte para prevenir doenças, prolongar a vida e promover a saúde por meio de esforços organizados da sociedade. Envolve conhecimentos científicos, políticas e práticas voltadas à saúde da população, interagindo com valores sociais, éticos e cognitivos, além de ser um campo para aplicação de políticas públicas. Estudos críticos, muitas vezes inspirados no biopoder foucaultiano, apontam as políticas de saúde como formas de subjetivação e controle. Entre suas áreas, a epidemiologia se destaca por aplicar inferência estatística a dados de saúde, permitindo descrever fenômenos e testar hipóteses em

nível coletivo, com foco no pensamento populacional e na comparação entre grupos (Lechopier, 2015).

Sem entender a história, cultura e contextos humanos, os avanços científicos podem ser mal aplicados em um mundo desigual (Nunes, 2003). A medicina, por sua vez, é uma prática culturalmente construída, interpretativa e sensível ao contexto, com uma natureza dialógica que se reflete até nos diálogos internos (Teixeira, 2011). As concepções libertárias radicais da saúde rejeitam a intervenção governamental, tratando saúde e doença como questões privadas, permitindo interferência apenas quando a escolha de um indivíduo prejudica outros. Contudo, algum grau de paternalismo pode ser inevitável (Lechopier, 2015).

"Medicalização" e "biopoder" são conceitos críticos que explicam como os programas de saúde pública expandem o poder médico e moldam indivíduos responsáveis e saudáveis, ao rotular problemas sociais com terminologia médica e justificar soluções clínicas. Estudos críticos de saúde pública focam nos fundamentos sociais e em uma crítica política mais aberta, enquanto a ética da saúde pública se dedica a justificar decisões dentro do próprio campo. A busca por soluções simples e eficazes, a chamada "bala mágica" (*magic bullet*), nem sempre é eficaz, pois a eficácia de intervenções como vacinas depende de fatores sociais. A epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) evidenciou a necessidade de se considerar os determinantes sociais na saúde pública (Lechopier, 2015).

No caso de terapias medicamentosas, diversas plataformas vêm sendo desenvolvidas para a entrega de compostos farmacológicos e bioativos, utilizando diferentes rotas de administração, cada uma com suas vantagens e desafios. A via enteral — incluindo administração oral, sublingual e retal — é amplamente utilizada pela sua conveniência, natureza não invasiva e perfil farmacocinético sustentado. A administração oral, em particular, é preferida por dispensar o uso de agulhas e facilitar o tratamento ambulatorial. As nanopartículas, ao protegerem os fármacos contra o pH gástrico, aumentam a eficácia dessa via. A via nasal, por sua vez, destaca-se pela elevada permeabilidade e área de absorção, sendo eficaz especialmente em emergências e no transporte de peptídeos (Thomas et al, 2025).

Já a via parenteral, que inclui as administrações intravenosa, intramuscular e subcutânea, permite ação rápida e é ideal para fármacos com baixa estabilidade gastrointestinal. Já a administração tópica é útil para condições localizadas, como

feridas ou inflamações cutâneas. A via inalatória, direcionada ao sistema respiratório, proporciona alta biodisponibilidade e ação localizada nos pulmões, sendo promissora no tratamento de doenças pulmonares, apesar dos desafios relacionados à estabilidade e deposição das nanopartículas (Thomas et al, 2025).

Nanomedicina representa uma evolução do conceito de “bala mágica” de Paul Ehrlich (1854-1915). O uso de nanopartículas na entrega de fármacos (DD, *drug delivery*) permite a liberação controlada de medicamentos, prolongando sua ação terapêutica e possibilitando respostas a estímulos específicos, como pH, luz, calor ou enzimas. Os transportadores de fármacos, ou vetores, são essenciais para levar o fármaco ao alvo desejado, garantindo seu transporte, retenção e liberação, função viabilizada por modificações estruturais (Tewabe, 2021; Onyeaka et al., 2022).

A tecnologia de DD envolve métodos e formulações para transportar substâncias pelo organismo e alcançar o efeito terapêutico desejado, considerando fatores como biodisponibilidade, farmacocinética e tempo de liberação ideal. A entrega direcionada de fármacos (TDD, *targeted DD*) emprega estratégias para atingir células, órgãos e organelas, como o direcionamento intracelular, cerebral, gastrointestinal e respiratório. No nível intracelular, proteínas, anticorpos e nanocarreadores com fármacos podem alcançar diretamente o núcleo ou organelas específicas, aumentando a eficácia terapêutica (Tewabe, 2021). A DD e TDD mediada por nanopartículas tem se destacado como alternativa aos métodos convencionais, superando limitações como baixa biodisponibilidade e degradação enzimática (Thomas et al, 2025).

Exposições às nanopartículas ocorrem de forma contínua em humanos e animais, tanto por vias externas (ambientais e ocupacionais) quanto internas (interação com biomoléculas após absorção). As principais rotas de entrada incluem inalação, absorção cutânea e digestiva. Apesar dos benefícios, os efeitos adversos potenciais à saúde humana e ao meio ambiente devem ser criteriosamente investigados (Thomas et al, 2025).

Origem, conceito e ciência da nanotecnologia

O surgimento da nanotecnologia enquanto campo de estudo e aplicação científica não seguiu um caminho linear e bem delimitado. Seu marco simbólico é frequentemente associado à palestra proferida por Richard P. Feynman (1918-1988)

em 29 de dezembro de 1959, intitulada “Há muito espaço no fundo” (*There’s Plenty of Room at the Bottom*), na qual o físico delineou uma visão promissora sobre a manipulação de átomos e moléculas individuais, antecipando possibilidades que hoje são características da nanotecnologia (Toumey, 2009; Toumey, 2019; Apolinário et al., 2020). Apesar de não ter utilizado o termo “nanotecnologia”, sua fala é amplamente reconhecida como precursora conceitual da área, sobretudo por sua capacidade de inspirar discussões e ideias dentro da comunidade científica, ainda que de forma não diretamente mensurável por citações formais (Toumey, 2009; Toumey, 2019).

O termo “nanotecnologia” só viria a ser popularizado décadas depois, em 1986, por Kim Eric Drexler (1955-) por meio de sua obra “Motores de Criação” (*Engines of Creation*), e posteriormente institucionalizado com a criação do periódico *Nanotechnology* em 1989. Ainda assim, há controvérsias quanto à sua influência sobre os rumos práticos da ciência nanoestrutural. Muitos pesquisadores da área alegam desconhecer ou ignorar suas ideias, o que evidencia uma dissociação entre a teoria futurista de Drexler e a nanotecnologia efetivamente desenvolvida em laboratórios e indústrias (Toumey, 2019).

Nos anos 2000, essa área passou a atrair investimentos substanciais e atenção política global, impulsionada por previsões de uma revolução científica e industrial sem precedentes. No entanto, a demora na concretização das promessas iniciais provocou desconfiança entre gestores públicos e financiadores, levando à necessidade de maior realismo nas expectativas. Ela abrange em si, diversas áreas do conhecimento, como química, física e biologia molecular. Um mesmo trabalho pode ser classificado de diferentes formas, conforme o contexto institucional ou editorial, sendo publicado tanto em periódicos disciplinares tradicionais quanto em revistas específicas da área (Toumey, 2019).

Ela é, portanto, um campo multidisciplinar emergente voltado ao desenvolvimento e à aplicação de materiais com novas propriedades (Roberto; Christofolletti, 2020). A nível de conceito, diz respeito à aplicação prática da nanociência — estudo dos fenômenos e propriedades da matéria em escala nanométrica — no desenvolvimento de produtos e serviços inovadores, estando assim interligadas. Esses campos são intrinsecamente interdisciplinares, envolvendo áreas como engenharia, física, química, biologia, eletrônica, ciência da computação e medicina. A nível de curiosidade, o termo “nano” deriva do grego *nannós*, que

significa “extremamente pequeno”. E, uma vez que a nanotecnologia é interdisciplinar, ela possibilita que profissionais de diversas áreas atuem em níveis moleculares e celulares, promovendo avanços significativos nas ciências da vida e da saúde (Mamani, 2009).

Nanomateriais e nanopartículas

A crescente relevância dos nanomateriais em diversas áreas científicas e tecnológicas tem sido acompanhada por debates conceituais quanto às definições dos termos "nanomaterial", "nanopartícula", “nanotecnologia” e outras “nanos”. Uma definição de nanomateriais projetados é necessária para garantir seu uso sob regulamentações. Mas, uma definição sensata provou-se difícil, ou impossível, de se chegar (Maynard, 2011; Boholm, 2016). A literatura distingue as definições em lexicais, que refletem o uso comum das palavras, e estipulativas, que são formuladas para atender a contextos específicos. Embora as definições estipulativas permitam precisão científica, sua distância das definições lexicais pode gerar ambiguidades e confusões. A maioria das definições em circulação faz referência à “nanoescala”, mesmo havendo controvérsias quanto aos seus limites superiores e inferiores, variando de menos de 30 nm até 500 nm, com o intervalo de 1–100 nm sendo o mais adotado. Algumas definições incorporam termos de imprecisões, como “tipicamente” ou “na ordem de”, reconhecendo a dificuldade de estabelecer uma faixa única e precisa (Boholm, 2016).

Além da dimensão, muitas definições destacam a manifestação de propriedades emergentes, ou seja, características físico-químicas que diferem significativamente das observadas em outra escala. No entanto, nem todos os materiais dentro da nanoescala expressam tais propriedades, e nem todas as definições as exigem. É questionado se eles designam tipos naturais — correspondentes a entidades existentes independentemente da intervenção humana — ou nominais, criados a partir de interesses e finalidades humanas. Embora alguns nanomateriais naturais existam (como fulerenos), o consenso aponta para uma predominância de usos nominais. É diante dessa pluralidade conceitual, que Boholm (2016) sugere uma abordagem em duas etapas. A primeira propõe protodefinições amplas e úteis, que servem de arcabouço para definições mais adaptadas ao contexto, sendo elas:

- Nanomaterial — entidade medida em nanômetros em pelo menos uma dimensão, ou que contenha tais entidades.
- Nanopartícula — entidade medida em nanômetros em todas as suas dimensões.

A partir delas, podem ser derivadas definições mais precisas, específicas em cenários regulatórios, técnicos ou científicos, por exemplo, ao incluir critérios como origem (artificial ou natural), funcionalidade ou a exigência de propriedades emergentes (Boholm, 2016). No Brasil, o guia nº 63/2023, disponibilizado pela agência nacional de vigilância sanitária (anvisa), procedente de uma perspectiva regulatória, define nanomateriais como um “material natural, incidental ou manufaturado que contém partículas em estado não ligado ou sob a forma de agregado ou aglomerado” além disso, é necessário que “50% ou mais do número de partículas apresente distribuição de tamanho entre 1 e 100 nm, em uma ou mais de suas dimensões externas” (Brasil, 2023, p. 4).

Entretanto, também é incluso neste documento “fulerenos, flocos de grafeno e nanotubos de carbono de parede simples”, e evidenciado que “materiais manufaturados com dimensões de até 1000 nm ” também são incluídos, “desde que exibam propriedades ou fenômenos tamanho-dependentes distintos daqueles apresentados pelo mesmo material em macroescala” (Brasil, 2023, p. 4). Com isso, adota-se neste trabalho a protodefinição de nanopartículas descrita, uma vez que ela é concisa, objetiva e métricamente coerente, além de estar presente nas várias definições disponíveis pela anvisa.

Valores das nanopartículas e nanomateriais

Há indícios que materiais na escala nanométrica (nanoescala) se comportam diferentemente de suas contrapartes maiores e menores. O dióxido de titânio em nanoescala por exemplo, foi classificado como potencial carcinógeno para humanos pelo Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos da América (EUA), enquanto o dióxido de titânio é benigno e amplamente usado como branqueador. Além do tamanho, o formato da partícula, a porosidade, a área de superfície, a composição química e diversos outros parâmetros e características podem influenciar em um potencial nocivo. Quando ocorre mudanças de

comportamento entre as escalas, depende criticamente do material e contexto (Maynard, 2011).

O uso de nanomateriais tem crescido no século XXI, destacando-se na medicina e na indústria por sua capacidade de atuação direcionada, com aplicações específicas em diversos contextos (Onyeaka et al., 2022). As nanopartículas por exemplo, têm potencial para aprimorar a eficácia de medicamentos, como quimioterápicos, ao melhorar propriedades farmacocinéticas, estabilidade, solubilidade, meia-vida e direcionamento ao sítio-alvo, resultando em maior índice terapêutico em relação às terapias convencionais (La Verde et al., 2023). Elas surgiram no campo de administração de medicamentos como uma ferramenta promissora, pois oferecem liberação direcionada e controlada de agentes terapêuticos (Thomas et al., 2025).

A utilização dessa tecnologia tem se ampliado significativamente em setores como cosméticos, eletrônicos, filtragem de água, forense, medicina e indústria alimentícia, sendo valorizados por suas propriedades funcionais em sistemas de liberação de fármacos, biossensores e encapsulamento de compostos bioativos. A exposição humana a esses materiais pode ocorrer por vias diretas ou indiretas, afetando processos fisiológicos e possibilitando acúmulo em órgãos ou liberação ambiental, a depender de suas características físico-químicas, forma de incorporação e condições ambientais (Stark, 2011; Roberto; Christofolletti, 2020; Onyeaka et al., 2022; Thomas et al., 2025).

As nanopartículas combinam propriedades de moléculas (alta mobilidade e difusão) com características de sólidos (magnetismo, fluorescência, atividade catalítica). Seu pequeno tamanho resulta em alta área superficial, permitindo interações únicas com sistemas biológicos. Essas partículas podem acessar efeitos físicos antes inacessíveis a fármacos convencionais, como propriedades mecânicas, sólidas e efeitos físicos em formulações farmacêuticas. Diferente das moléculas, nanopartículas apresentam mobilidade dinâmica, podendo se aglomerar, o que altera sua biodistribuição, depuração e mobilidade *in vivo* (Stark, 2011).

Elas oferecem vantagens significativas na administração de fármacos, pois permitem o encapsulamento eficiente de compostos bioativos, o que facilita o transporte do agente terapêutico para diversos tecidos e órgãos. Suas propriedades físico-químicas, como carga superficial, alta razão superfície-volume, solubilidade e revestimentos, são fundamentais para seu desempenho (Thomas et al, 2025).

Podem ser utilizadas para a entrega de genes, até por transfecção às células. Elas têm aplicações em diagnóstico e imagem molecular, além de serem promissoras no tratamento de doenças crônicas, onde podem liberar fármacos de forma mais localizada, reduzindo os efeitos colaterais, e no tratamento de água, sedimentando agentes virais (Stark, 2011).

Nanopartículas com menos de 200 nm podem escapar da detecção pelo sistema fagocítico mononuclear, prolongando sua circulação sistêmica, embora também possam ser rapidamente eliminadas pelos rins. O controle preciso do tamanho favorece a penetração passiva em tecidos, como pelo efeito de permeabilidade e retenção aprimorado, enquanto a funcionalização das partículas permite o reconhecimento ativo de alvos específicos ou a travessia de barreiras biológicas, como a hematoencefálica (La Verde et al., 2023). Além disso, nanopartículas poliméricas têm sido eficazes na encapsulação de compostos bioativos, como vitaminas e flavonoides, promovendo sua liberação em ambientes ácidos e aumentando a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica (Onyeaka et al., 2022).

Por essas razões, destaca-se o uso de nanopartículas por sua capacidade de atravessar barreiras biológicas, superando limitações das terapias convencionais. Essa característica, aliada à alta especificidade para alvos biológicos, maior estabilidade sistêmica e melhor solubilidade, potencializa sua aplicação na administração de fármacos. Na área da saúde, são empregadas em terapias contra o câncer, liberação de medicamentos e antígenos, quimioterapia fotoativada, detecção de vírus e hormônios, além de atuarem como agentes antimicrobianos (Thomas et al., 2025). No entanto, devido à facilidade com que penetram as membranas celulares, essas partículas podem se acumular no citosol, comprometer a viabilidade celular ou até alcançar o núcleo, onde podem induzir quebras ou mutações no DNA, elevando o risco de desenvolvimento de câncer (Onyeaka et al., 2022).

Testes em animais

Embora a experimentação com humanos (*Homo sapiens*) e outros animais seja permitida no Brasil, há uma nítida diferença nos critérios de proteção aplicados a cada um dos casos. Para seres humanos, adota-se o paradigma do principialismo

personalista, centrado na dignidade da pessoa humana e pautado nos princípios da autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. Já no caso dos animais não humano, a proteção baseia-se na senciência — a capacidade de sentir prazer e dor — e na vedação à crueldade. No âmbito experimental, espera-se que se aplique o paradigma dos 3Rs: substituição, redução e refinamento (*replacement, reduction and refinement*), visando minimizar o sofrimento sempre que possível (Alvim, 2020).

No início de uma pesquisa, é comum questionar qual animal seria mais adequado para os testes, mas não há respostas definitivas. Vale ressaltar que, escolhas equivocadas já causaram atrasos significativos, como no caso do desenvolvimento da vacina contra a pólio (poliovírus). A confiança no modelo animal só se consolidou como padrão a partir da década de 1950. Antes disso, havia grande desconfiança quanto à validade dos resultados, já que os animais eram adquiridos sem controle rigoroso (Silva; Corrêa, 2020).

Desde o primeiro bioensaio registrado em 1915, quando Katsusaburō Yamagiwa (1863–1930) e Kōichi Ichikawa (1888–1948) demonstraram que o alcatrão de carvão provocava câncer de pele em coelhos (*Oryctolagus sp.*), os testes de toxicidade realizados pela indústria voltada ao consumo humano têm levado à morte de milhões de animais — maioria mamíferos. Para avaliar o potencial carcinogênico dos insumos ativos é exigido um número elevado de indivíduos. Pesticidas de longa duração, por exemplo, são frequentemente testados em cães (*Canis lupus familiaris*, ou, *Canis familiaris*) beagle (Silva; Corrêa, 2020).

Há interesse no uso experimental de animais do filo Chordata e subfilo Vertebrata. No entanto, a Lei Federal 11.794/08, de 2008, sobre a experimentação animal (Lei Arouca), traça uma barreira ética que impede essa prática com humanos, apesar de compartilharem características permitidas pela legislação com outros animais, como a presença de um encéfalo e uma coluna vertebral. Isso é um problema, visto que, critérios biológicos não têm valor moral. Mesmo que humanos pertencessem a outro filo, isso não justificaria uma superioridade ética. Assim, não há fundamento plausível para que algumas espécies sejam permitidas na experimentação enquanto outras, com características semelhantes, não o sejam (Alvim, 2020).

Em 7 de julho de 2012, especialistas em neurociência reuniram-se na Universidade de Cambridge para reavaliar as bases neurobiológicas da consciência e dos comportamentos relacionados em animais humanos e não humanos. Acentua-

se que, a pesquisa comparativa sobre o tema é desafiadora devido à limitação, tanto de não humanos quanto de alguns humanos, em expressar de forma clara seus estados internos. Primeiro, as bases neurais das emoções não aparentam se restringir ao neocórtex. Redes subcorticais, responsáveis por estados afetivos em humanos, também geram comportamentos emocionais em outros animais. A estimulação dessas regiões cerebrais provoca reações semelhantes, com comportamentos compatíveis a estados reconhecíveis, como prazer ou sofrimento. Esses sistemas afetivos apresentam ampla homologia entre espécies, mesmo desprovidas de neocórtex. Além disso, circuitos neurais relacionados à atenção, sono e tomada de decisão aparentam ser plesiomórficos, sendo identificados em insetos (classe Insecta) e cefalópodes, como os polvos (*Octopus spp.*) (Low, 2012).

As aves demonstram, por meio do comportamento, neuroanatomia e neurofisiologia, um notável caso de evolução paralela da consciência, evidente nos papagaios-cinzentos-africanos (*Psittacus erithacus*). Redes emocionais e microcircuitos cognitivos de aves e mamíferos revelam surpreendentes homologias. O mandarim (*Taeniopygia sp.*), exibe sono REM e padrões neurofisiológicos antes atribuídos apenas ao neocórtex. A pega-rabuda (*Pica pica*) demonstra autorreconhecimento no espelho, fenômeno antes observado apenas em *H. sapiens*, grandes símios (família Hominidae), golfinhos (família Delphinidae) e elefantes (*Elephas maximus*, *Loxodonta africana*). Alucinógenos e insumos farmacológicos demonstram que intervenções capazes de alterar a consciência humana também provocam alterações comportamentais semelhantes em outros animais. Por esses e outros motivos, declaram que a ausência de neocórtex não impede a experiência consciente. Portanto, os animais possuem os substratos neurológicos necessários à consciência (Low, 2012).

Gary Lawrence Francione (1954-) defende que todos os seres sencientes, humanos ou não, devem integrar a comunidade moral, sendo a senciência o único critério eticamente relevante e não arbitrário para fundamentar obrigações morais. A senciência implica um grau mínimo de autoconsciência, pois o ser que sente dor reconhece que é ele quem está sofrendo e deseja não sofrer — o que revela interesses básicos relacionados à preservação da própria vida. Segundo ele, todo ser senciente deve ser reconhecido como pessoa, com direitos fundamentais, como o de não ser usado como meio para fins alheios. Tratar os animais como recurso se baseia em uma visão especista. O mesmo considera insuficiente o princípio do

tratamento humanitário, já que este admite o uso dos animais conforme os interesses humanos (Alvim, 2020).

Na experimentação científica, os animais não humanos são frequentemente reduzidos à condição de objetos, utilizados para satisfazer interesses investigativos, desconsiderando-se sua identidade como seres sencientes. As situações mais críticas envolvem restrições severas e sofrimento físico e psíquico, especialmente no caso dos animais transgênicos, cuja existência se limita aos laboratórios de biossegurança. Sua vida e morte são controladas por profissionais, e seu único propósito é servir a uma produção de conhecimento incerta, da qual jamais se beneficiarão. Além disso, o conhecimento sobre sua fisiologia ainda é limitado, havendo indícios de que possam ser mais sensíveis à dor (Silva; Corrêa, 2020).

Francione considera os testes de toxicidade problemáticos por sua baixa confiabilidade científica, pois não há consenso sobre como extrapolar resultados obtidos em outros animais para humanos. Estes testes costumam expor animais, em curto prazo, a altas doses de substâncias, tentando prever os efeitos de exposições prolongadas e em doses menores nos humanos. Os resultados costumam variar significativamente conforme o método adotado, o que corrobora que sua aplicação está mais ligada a exigências regulatórias do que à eficácia. Se o objetivo é o conhecimento aplicável aos humanos, o ideal seria utilizar métodos baseados em seres humanos voluntários. Porém, mesmo quando há conflitos legítimos de interesse entre humanos, não costumam se utilizar participantes involuntários, pois todos estão no mesmo patamar moral — o que não se aplica aos animais sob o paradigma vigente (Alvim, 2020).

A avaliação da toxicidade hepática é um dos maiores desafios da indústria farmacêutica, sendo a principal causa da retirada de medicamentos já em fase de comercialização. Isso se deve às diferenças histológicas e bioquímicas entre as células hepáticas humanas e as de outras espécies, que afetam diretamente a metabolização de substâncias. As variações interespecies na função hepática e renal são as principais responsáveis pelo alto índice de falhas em estudos pré-clínicos com animais não humanos, o que ajuda a explicar por que investimentos milionários em pesquisa básica muitas vezes resultam em poucos avanços clínicos. Mesmo que os modelos animais fossem perfeitamente eficazes, o sofrimento causado não se justifica eticamente, dada a vulnerabilidade dos animais nesse sistema. A justificativa utilitarista — de que o sofrimento de poucos animais

compensa o possível benefício a milhões de humanos — é frágil, pois, na prática, trata-se do sofrimento real de milhões de animais por um benefício humano incerto e incalculável (Silva; Corrêa, 2020).

Diversos fatores sustentam a continuidade da experimentação animal, como fundos de pesquisa que favorecem métodos tradicionais, órgãos de fiscalização omissos diante de abusos, e comitês de ética que não exigem alternativas substitutivas. As universidades, por sua vez, perpetuam um ensino alicerçado na tradição, sem espaço para reflexão crítica ou inovação, tratando a experimentação com animais de forma naturalizada — em contraste com o rigor ético exigido em ensaios com humanos. Além disso, os medicamentos e tecnologias resultantes de pesquisas são frequentemente inacessíveis à maioria da população mundial devido aos altos custos, revelando que, mais do que o bem-estar humano, o verdadeiro motor desse sistema é o lucro (Silva; Corrêa, 2020).

Para testar as mais de 30 mil substâncias no mercado europeu, seria necessário milhões de animais vertebrados. Para mitigar, iniciativas como a *European Consensus Platform on 3R Alternatives* e o projeto *CarcinoGenomics* pretendem desenvolver e otimizar métodos *in vitro* capazes de substituir bioensaios com ratos (*Rattus spp.*) e camundongos (*Mus spp.*). Nesse aspecto, a União Europeia proibiu, em 2009, testes com animais na indústria cosmética, e, em 2013, vetou a entrada de matérias-primas testadas em animais, promovendo a adoção de métodos substitutivos. Na América latina, a plataforma regional de métodos alternativos do Mercosul fortalece a formação técnica e o intercâmbio de tecnologias com a União Europeia, contribuindo para a redução do uso de animais em pesquisa. No Brasil, em especial, medidas como a criação da rede nacional de métodos alternativos, a resolução normativa Concea (conselho nacional de controle de experimentação animal) 18/2014 — que reconheceu 17 técnicas substitutivas com prazo de implementação — e o centro brasileiro para validação de técnicas alternativas, fundada em 2013 pela Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz), corroboram com a pauta (Silva; Corrêa, 2020).

Em um cenário onde já existem alternativas tecnológicas mais precisas e seguras — como culturas de células humanas, simulações computacionais e estudos epidemiológicos —, a experimentação animal torna-se anacrônica e eticamente questionável. No campo da ética, o critério da espécie não é considerado moralmente relevante. Assim como é inaceitável basear a atribuição de direitos

fundamentais em características arbitrárias como cor da pele, sexo ou origem social, também é injustificável fazê-lo com base na espécie. Isso porque a espécie, por si só, não determina capacidades. Há seres humanos com habilidades cognitivas inferiores às de certos animais, e vice-versa. Embora o primeiro caso seja mais comum, a existência do segundo refuta a validade do critério “especista” como base para a consideração moral (Alvim, 2020).

Nanotoxicologia: regulamentação e testes em animais

Até a década de 1990, estudos já associavam a exposição a aerossóis ao aumento da morbidade e mortalidade, especialmente nos sistemas respiratório e cardiovascular. Pesquisas posteriores mostraram que partículas com menos de 2,5 μm , incluindo nanopartículas, podem causar efeitos nocivos à saúde. Nesse cenário, surgiu a nanotoxicologia, formalizada em 2004, e consolidando-se como área especializada com a criação do periódico *Nanotoxicology* em 2005 (Roberto; Christoforetti, 2020). A nanotoxicologia avalia as propriedades físico-químicas e rotas de exposição dos nanos. Também investiga mecanismos como estresse oxidativo, inflamação, genotoxicidade e apoptose, sendo assim essencial para atualizar diretrizes sobre o uso seguro de nanomateriais (Thomas et al, 2025).

A agregação de nanopartículas pode, além de reduzir sua absorção celular, gerar inflamação e danos locais. Além disso, a hidrofobicidade, embora favoreça o acúmulo tumoral e a liberação controlada do fármaco, pode desencadear reações imunológicas e desnaturação proteica. Por isso, o design das nanopartículas deve equilibrar eficácia e segurança, considerando possíveis efeitos colaterais. É observado que, os mesmos atributos que tornam as nanopartículas promissoras também acarretam riscos, como toxicidade, interações proteicas não específicas e translocação para órgãos secundários, tornando necessária uma avaliação cuidadosa de sua segurança (Thomas et al, 2025)

Embora os nanomateriais tenham uma ampla gama de aplicações, existe uma preocupação crescente sobre os potenciais efeitos negativos de suas nanopartículas no corpo humano. Diversos estudos apontam que as nanopartículas podem interromper processos celulares essenciais, afetando a divisão celular e a replicação do DNA. A exposição a nanomateriais pode ocorrer por vias dérmicas, respiratórias ou digestivas, e eles têm o potencial de causar reações imunológicas

variadas, desde ativação moderada do sistema imunológico até alterações granulomatosas extremas, como observado nos pulmões (Onyeaka et al, 2022). Quando nanos entram em organismos vivos, componentes, como proteínas, podem se aderir à sua superfície, formando uma "corona", que pode alterar sua interação com as células (Roberto; Christofolletti, 2020; Thomas et al, 2025).

A complexidade das nanopartículas dificulta a adaptação direta dos protocolos clássicos de toxicologia química à nanotoxicologia, pois seu comportamento em escala nanométrica é muitas vezes imprevisível. Enquanto células vegetais e microrganismos possuem barreiras estruturais que limitam a entrada dessas partículas, as células de mamíferos, com membranas lipídicas mais simples, são mais suscetíveis à sua penetração. Além disso, propriedades como solubilidade e degradação modulam seus efeitos biológicos: partículas biodegradáveis liberam rapidamente seus componentes, gerando efeitos agudos, enquanto as persistentes podem se acumular, dificultando a previsão de impactos a longo prazo (Stark, 2011). Portanto, o principal desafio da nanotoxicologia é compreender mecanismos de toxicidade não explicados pela toxicologia tradicional (Roberto; Christofolletti, 2020).

Do ponto de vista toxicológico, as nanopartículas podem atravessar barreiras biológicas, como a hematoencefálica e as membranas celulares, além de afetar organelas e desencadear efeitos adversos como genotoxicidade, imunotoxicidade e neurotoxicidade. Os mecanismos envolvidos incluem estresse oxidativo, inflamação e interações diretas com o DNA. As nanopartículas metálicas, em especial, apresentam maior potencial citotóxico, podendo danificar mitocôndrias, proteínas e induzir quebras de DNA e promover alterações genéticas ou carcinogênese, geralmente por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio. As nanopartículas de prata, por exemplo, podem induzir apoptose em macrófagos por danos à membrana celular (Radaic, 2016; Roberto; Christofolletti, 2020; Thomas et al, 2025).

Os mecanismos de internalização de nanopartículas incluem vias específicas como fagocitose, pinocitose e endocitose mediada por clatrina ou caveolina. Após a entrada na célula, as nanopartículas são geralmente encapsuladas em endossomos e, posteriormente, degradadas em lisossomos. No entanto, parte delas pode escapar desse percurso e alcançar o citosol, o que influencia diretamente seu efeito biológico ou terapêutico (Radaic, 2016). Esses mecanismos de absorção podem

envolver interações não clássicas, como no caso das nanopartículas de óxido de cobalto, zinco, ferro e manganês, que se dissolvem dentro das células e causam toxicidade significativa. Esse processo é comparado à captura de toxina por “cavalo de Tróia”, em que as nanopartículas conseguem contornar as barreiras celulares. Além disso, as nanopartículas podem interferir nas mais diversas reações celulares (Stark, 2011).

Além do que, a própria ruptura de lisossomos pode liberar enzimas que afetam mitocôndrias, intensificando o estresse celular e contribuindo para mutações e morte celular (Radaic et al., 2016). A toxicidade das nanos decorre de suas propriedades específicas, como forma, tamanho, carga e composição. Nanopartículas alongadas ou de aspecto angular podem provocar inflamação ou lesões celulares mais severas do que partículas esféricas. As interações eletrostáticas também desempenham papel crucial: partículas carregadas positivamente interagem intensamente com membranas celulares, promovendo apoptose, enquanto partículas neutras apresentam maior biocompatibilidade (Thomas et al, 2025).

Mesmo a nanotoxicologia visando prever efeitos adversos e orientar práticas seguras de uso, ela enfrenta desafios relacionados à compreensão dos processos de biodisponibilidade, biodistribuição, degradação e atividade biológica das nanopartículas. As preocupações quanto à segurança dos nanomateriais também têm crescido devido à escassez de dados e à ausência de regulamentações internacionais consolidadas (Radaic, 2016). Por sua natureza multifacetada, as nanopartículas e nanomateriais impõem desafios significativos à formulação de legislações e diretrizes regulatórias (Thomas et al, 2025).

Avanços nas metodologias de avaliação de risco para nanomateriais têm destacado a importância de estudos toxicológicos *in vitro* e *in vivo*, além do uso de organóides, conforme diretrizes regulatórias, para testes mais abrangentes (Thomas et al, 2025). Por exemplo, a toxicidade de nanomateriais é avaliada por testes *in vitro* e *in vivo*, conforme a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, *Organisation for Economic Co-operation and Development*). Esses materiais são classificados conforme suas propriedades físico-químicas, sendo orgânicos ou inorgânicos (Roberto; Christofolletti, 2020). Porém, além de ser essencial compreender o tráfego e o destino intracelular das estruturas nanoscópicas, é fundamental o avanço de métodos alternativos à experimentação animal, como

sistemas *in vitro* e técnicas de imagem para o desenvolvimento seguro da nanotecnologia (Radaic et al., 2016).

A avaliação dos efeitos adversos dos nanomateriais para a saúde humana e o meio ambiente ainda enfrenta desafios, principalmente devido à falta de padronização nos testes de toxicidade (Roberto; Christofolletti, 2020). Estabelecer uma métrica de dose para nanopartículas é desafiador, já que a toxicidade pode estar associada ao número de partículas, área superficial ou massa. Além disso, a corona formada após contato complica análises de dose-resposta. A FDA (*food and drug administration*), por exemplo, enfatiza que qualquer característica distintiva resultante da nanotecnologia deve ser cuidadosamente considerada na avaliação da segurança, eficácia, impacto na saúde pública e no enquadramento regulatório de nanomateriais (Thomas et al, 2025). A Anvisa recomenda um planejamento e condução de avaliação de segurança capaz de “contemplar as peculiaridades nanotoxicológicas, mesmo que sob uma perspectiva caso a caso” (Brasil, 2023, p. 7). Apesar dos avanços, ainda falta uma padronização regulatória internacional. A ausência de alinhamento nas diretrizes, terminologia e critérios de caracterização dificulta a avaliação uniforme de nanomedicamentos, atrasando ensaios clínicos e aprovações (Thomas et al., 2025).

Embora testes *in vivo* sejam consideravelmente preditivos para os efeitos humanos, há uma crescente demanda por métodos alternativos que não envolvam animais. Como também existe para modelos computacionais, como a relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR), que podem ajudar a prever os efeitos dos nanomateriais com base em suas características estruturais. A combinação de experimentação de campo, laboratório e abordagens computacionais representa a abordagem mais promissora para entender a toxicidade dos nanomateriais e garantir respostas confiáveis para as questões ambientais e de saúde humana associadas ao seu uso. Porém, mesmo que estratégias baseadas em culturas celulares humanas tenham mostrado resultados eficientes e éticos, a validação *in vivo* ainda é necessária para uma compreensão completa dos efeitos dos nanomateriais (Roberto; Christofolletti, 2020). Estudos *in vivo* permitem avaliar complementarmente a toxicidade sistêmica, distribuição à órgãos e respostas imunes, revelando frequentemente efeitos não observados *in vitro* (Thomas et al, 2025).

A ciência pelo cientista

As mudanças paradigmáticas nas ciências naturais contemporâneas envolvem questões como a natureza do tempo, a complexidade dos fenômenos e a interferência do observador. Contudo, a crise de paradigmas nem sempre surge dentro da própria comunidade científica; avanços teóricos e instrumentais em uma área podem provocar rupturas em outra. Exemplos incluem a teoria atômica de Dalton, originada em estudos meteorológicos, e a descoberta dos raios X, que transformou diversas especialidades científicas (Jacobina, 2000).

Segundo Kuhn, revoluções científicas são transformações não cumulativas em que um paradigma substitui outro incompatível. Essa reconstrução conceitual redefine leis, teorias, métodos e aplicações, mas sua aceitação raramente ocorre sem resistência. Embora a historiografia tradicional as retrate como um progresso linear, relatos de cientistas evidenciam descontinuidades. Charles Darwin (1809-1882), por exemplo, reconhecia os desafios enfrentados por suas ideias evolucionistas e confiava na imparcialidade das futuras gerações para avaliá-las (Jacobina, 2000).

Na Grécia Antiga, Arístocles e Aristóteles defendiam o fixismo, enquanto Empédocles de Agrigento (século V a.C.) sugeria a origem da vida a partir da matéria inanimada. Essa visão foi suprimida pela concepção cristã, que consolidou o fixismo entre os séculos XVI e XVIII. No entanto, entre os séculos XV e XVII, grandes navegações, descobertas de novas espécies, fósseis e avanços geológicos começaram a questioná-lo. Impulsionadas pela reforma protestante e pelo iluminismo, surgiram teorias transformistas, defendidas por Comte de Buffon (1707-1788), Erasmus Darwin (1731-1802), Robert Chambers (1802-1871) e Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) (Silva, 2021).

Embora Lamarck tenha proposto um modelo materialista de transformação, sua teoria ainda incorporava noções metafísicas, como progresso absoluto e perfeição da natureza. No século XIX, Charles Darwin (1809-1882) superou essa visão ao fundamentar a evolução na variação aleatória e na seleção natural, descartando a ideia de um tipo essencial. Sua teoria estabeleceu a especiação como a transformação da variação intrapopulacional em interpopulacional, conferindo à origem das espécies um caráter inteiramente materialista (Silva, 2021). Foi a biologia evolutiva do final do século XIX que demonstrou cientificamente que

os humanos são uma espécie animal, naturalizando o ser humano e, consequentemente, objetivando-o (Mariconda, 2006).

A descoberta da dupla hélice do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*,) representa um marco fundamental para a genética molecular e tem sido amplamente analisada por historiadores (Silva, M., 2010). No campo da biologia, essa descoberta ilustra como os valores interferem na ciência. Por exemplo, devido à sua estrutura química mais simples, os ácidos nucleicos foram subestimados em favor das proteínas. A compreensão de seu mecanismo ocorreu em 1953, quando James Watson (1928-) e Francis Crick (1916-2004), aplicando métodos da cristalografia, propuseram a estrutura de dupla hélice, sugerindo um mecanismo de replicação do material genético. (Jacobina, 2000)

A contribuição de Rosalind Elsie Franklin (1920-1958) foi fundamental para a formulação do modelo do DNA, mas seu trabalho empírico foi, segundo diversos historiadores e biógrafos, pouco reconhecido por Crick e Watson, marginalizando sua importância histórica. Franklin via a "dupla hélice" como uma possível estrutura molecular de uma forma do DNA, enquanto para Watson e Crick, ela era a base para explicar a transferência de informações genéticas. Essa diferença de interpretação reflete os objetivos científicos distintos de Franklin e da dupla Crick-Watson (Silva, M., 2010).

Em 1944, Oswald Avery (1877-1995) e seus colaboradores descobriram que o DNA era responsável pela transformação bacteriana, fornecendo evidências fundamentais para a hipótese de que essa biomolécula, e não as proteínas, era o principal agente hereditário. Maurice Wilkins (1916-2004) e Franklin investigavam a estrutura do DNA usando cristalografia de raios X; por razões ainda controversas, não estabeleceram uma colaboração efetiva, conduzindo suas pesquisas de forma independente. Em maio de 1952, Franklin obteve evidências cruciais da hélice no DNA e explicou por que outros pesquisadores não haviam conseguido bons resultados na difração de raios X (Silva, M., 2010).

Em 25 de abril de 1953, Crick e Watson publicaram na *Nature* o modelo da estrutura do DNA, seguido por artigos de Wilkins e Franklin. No entanto, não mencionaram a importância dos dados acessados por Watson nem o relatório do *Medical Research Council (MRC)*. O modelo deles não apenas elucidava a conformação da molécula, mas também indicava como o DNA poderia se replicar, estabelecendo sua relevância para a função hereditária. A descoberta foi

impulsionada pela suposição da relação entre DNA e hereditariedade, já reconhecida como fundamental na época, indo além da busca por uma estrutura molecular (Silva, M., 2010).

A teoria do flogisto, predominante no século XVIII, explicava qualitativamente as reações químicas e foi amplamente aceita por químicos da época. George Ernest Stahl (1659-1734) acreditava que o flogisto liberado na combustão era absorvido por plantas, justificando a inflamabilidade da madeira. Carl Wilhelm Scheele (1742–1786) identificou que o ar era composto por dois fluidos, um dos quais atraía o flogisto, chamado por ele de "ar de fogo". Antoine-Laurent Lavoisier (1742–1794) ao estudar o óxido de mercúrio, identificou um fluido elástico que chamou de ar eminentemente respirável, posteriormente nomeado oxigênio (Camel, 2019).

Embora Joseph Priestley (1733–1804) o tenha denominado "ar desflogisticado" e Scheele, "ar de fogo", foi Lavoisier quem estabeleceu sua relação com a combustão e rejeitou o flogisto, introduzindo uma abordagem baseada na conservação da matéria. Lavoisier e Jean Baptiste Meusnier (1754–1793) demonstraram que a água era composta por oxigênio e hidrogênio, diferenciando-se de estudos anteriores por seus métodos rigorosos de medição. Enquanto Priestley priorizava análises qualitativas, Lavoisier desenvolveu uma química baseada em dados quantitativos, influenciado por colaborações com cientistas como Meusnier e Antoine François de Fourcroy (1755–1809) (Camel, 2019).

Os trabalhos de Lavoisier não apenas refutaram a teoria do flogisto, mas também estabeleceram as bases da química moderna, permitindo a formulação de princípios matematicamente expressos. Enquanto o método analítico de Priestley, influenciado pelo empirismo baconiano, focava na coleta de fatos e indução, Lavoisier adotava uma abordagem racionalista, centrada na análise matemática e na experimentação controlada. Apesar das diferenças, ambos reconheciam a importância de nomear substâncias com base em uma estrutura teórica. Lavoisier, visando afastar a química de influências religiosas e místicas, destacou a criação de uma nova nomenclatura, o que culminou na publicação do Método de Nomenclatura Química (*Méthode de Nomenclature Chimique*) em 1787, desenvolvido em colaboração com cientistas iluministas e fundamentado pela teoria do oxigênio (Camel, 2019).

O resgate histórico desses eventos proporciona uma compreensão mais profunda dos processos de produção do conhecimento científico (Silva, M., 2010).

Esse enfoque questiona a visão de revolução científica de Kuhn, deslocando o foco das teorias para as práticas científicas e suas implicações. Alinha-se, ainda, a pesquisas recentes que destacam o interesse dos estudantes pelos bastidores da ciência, como a comunicação entre cientistas, a publicação de pesquisas e as interações necessárias à produção do conhecimento (Camel, 2019).

Os cientistas, muitas vezes, não estão plenamente conscientes dos interesses políticos, econômicos ou religiosos que, de certa forma, moldam os objetivos dos investidores que financiam os estudos. Na maioria dos casos, os cientistas agem movidos pela curiosidade intelectual. Embora se deseje que a ciência pura seja financiada sem interferência desses vieses, isso se torna impossível devido aos recursos limitados. Para direcionar esses recursos, é necessário responder a questões sobre o que é mais importante e o que é bom, indagações que não são científicas. A ideologia, portanto, justifica os custos da pesquisa (Harari, 2017, p. 282-284). O potencial que a Europa desenvolveu no início da era moderna, por exemplo, pode ser explicado por duas possibilidades complementares: a ciência moderna e o capitalismo (p. 292).

A descoberta da dupla hélice do DNA vai além das disputas pessoais entre cientistas, revelando que, apesar do foco comum no mesmo objeto de estudo, pesquisadores tinham objetivos, metodologias e problemas distintos. O episódio evidencia a relação entre a construção de modelos teóricos e as evidências que os sustentam, além de destacar a influência de ideias preexistentes, como a concepção da hélice, e a importância dos grandes problemas científicos que se desenvolvem dentro de tradições de investigação consolidadas (Silva, M., 2010).

O estudo histórico das práticas científicas mostra que a correspondência e os encontros entre pesquisadores facilitaram a troca e adaptação de técnicas. Por exemplo, Lavoisier incorporou metodologias de Priestley, como o uso de lentes no aquecimento de reações, evidenciando a interdependência entre seus trabalhos e tornando impossível uma separação estrita das contribuições individuais (Camel, 2019).

Matemática, (as)simetria e ciência

Embora não existam equações capazes de prever que tipo de organismo evoluirá sob certas condições específicas, geneticistas usam cálculos para

determinar a probabilidade de uma mutação específica se disseminar em uma dada população (Harari, 2017, p. 268-269). Mesmo que se trabalhe com probabilidades no nível quântico, essas probabilidades são previsíveis, generalizáveis e permitem prever o comportamento de sistemas físicos com uma precisão sem precedentes. Ironicamente, a física quântica, apesar de 'indeterminada', é a ciência mais exata que possuímos. (Ingthorsson, 2013)

A matemática fundamentada em estruturas abstratas, fornece uma base para uma linguagem híbrida compartilhada com as ciências naturais. Sua aplicação nas teorias físicas envolve uma apropriação utilitarista e operacionalista dos conceitos matemáticos. A unificação do conhecimento ocorre por meio dos princípios de invariância, que sustentam todos os fenômenos naturais e são essenciais para as ciências. No entanto, apenas uma parte restrita dos modelos matemáticos é aplicada às ciências naturais, e sua manipulação pelos físicos frequentemente resulta em representações simplificadas da estrutura original (Pimentel, 2020).

Descartes defendia que a matemática lida com "coisas muito simples e gerais, sem se preocupar se estão ou não presentes na natureza". Segundo Henri Poincaré (1854–1912), ao refletir sobre o tema, afirmava que a matemática ganhou em rigor, perdeu em objetividade. "Foi distanciando-se da realidade que ela adquiriu essa pureza perfeita". Esse distanciamento, no entanto, também possibilitou avanços na Física e na Matemática, especialmente na Física não-linear, que, nas últimas décadas, tem empregado novos métodos matemáticos para explicar fenômenos experimentais complexos, gerando o interesse de matemáticos e físicos (Freire, 2011, p. 431).

Uma das grandes descobertas da Matemática não-linear remonta a 1834, quando John Scott Russell (1808–1882) observou pela primeira vez as ondas solitárias, um tipo de onda não linear e não dispersiva, essencial para a física-matemática moderna. Russell tentou reproduzi-la em laboratório, inaugurando um novo campo de estudo. Broglie e Heisenberg reconheceram a necessidade de novos métodos matemáticos para lidar com os problemas que conectam a teoria quântica e a não-linearidade. Novos métodos para resolver equações diferenciais parciais não-lineares foi possibilitado pelo trabalho de Xiao-Feng e YuanPing, que definiram a Mecânica Quântica não-linear como uma teoria para estudar partículas microscópicas em sistemas não-lineares com características quânticas,

diferenciando-se da abordagem ortodoxa de Copenhague, que lida com sistemas lineares (Freire, 2011, p. 431-433).

Heisenberg enfatizou a natureza observacional da mecânica quântica ao afirmar: “Se quisermos descrever o que ocorre em um evento atômico, deveremos compreender que o termo ‘ocorre’ pode somente ser aplicado à observação, e não ao estado de coisas durante duas observações consecutivas.” Além disso, expressou seu fascínio pela primazia da simetria sobre as próprias partículas: “Sinto-me fascinado pela ideia de que a simetria seja algo muito mais fundamental do que a partícula em si. Isso se enquadra no espírito da teoria quântica, tal como Bohr sempre a concebeu.” Essas reflexões revelam a influência da filosofia grega no pensamento de Heisenberg, especialmente as ideias de Aristóteles, que frequentemente fundamentavam suas críticas aos opositores da Interpretação de Copenhague (Leite, 2020).

"Operações hábeis" são introduzidas pela matemática, enquanto a física busca generalidades e simetrias na natureza. A invariância, ou simetria, expressa a regularidade dos fenômenos e das teorias físicas, tornando-se um princípio metodológico essencial na formulação de novas leis da física. O físico Eugene P. Wigner (1902–1995) adotava uma postura cética sobre a possibilidade de compreender plenamente por que a matemática se aplica tão bem às ciências naturais. Para ele, essa conexão carece de justificativa lógica, sendo sustentada, no máximo, por um ato de fé. Ele argumenta que, se as correlações entre eventos variam constantemente no tempo e no espaço, sua descoberta seria impossível (Pimentel, 2020).

Além de utilizar os conceitos matemáticos de forma utilitária nas teorias físicas, Wigner adota o princípio de invariância como referência central para as leis da física, situando-o no topo da hierarquia formal das teorias. Ao discutir ciência, ele recorre a uma metáfora para defini-la como o estoque de conhecimento sobre os fenômenos naturais. Sua concepção de ciência vai além das ciências naturais, abrangendo também a psicologia. No entanto, ele nunca demonstrou interesse na demarcação entre disciplinas científicas e não científicas (Freire, 2011, p. 256).

As simetrias são centrais na física, estruturando o modelo padrão e codificando propriedades espectroscópicas na química. Em sistemas mecânicos, estão ligadas a quantidades conservadas que definem sistemas integráveis. As leis de conservação derivam dessas simetrias, como demonstrado pelo teorema de

Noether, formulado por Amalie Noether (1882–1935), um dos mais importantes resultados matemáticos da área. Além disso, sustentam as teorias de campo de Lagrange, essenciais para compreender as interações fundamentais, desde a conservação de carga nas equações de continuidade até as equações gravitacionais da relatividade geral de Einstein, baseadas na conservação de energia (Fatibene, 2010; Moreira, 2017).

No início da década de 1970, Alexei Mikhailovich Perelomov (1932–2018) expandiu o conceito de estados coerentes para outros grupos de Lie além dos associados ao oscilador harmônico e ao momento angular. Nessa abordagem algébrica, tais estados são descritos como pontos na órbita do estado fundamental sob a ação de um grupo de simetria, permitindo sua aplicação a uma ampla classe de sistemas, desde que haja uma simetria de Lie. O grupo simplético, fundamental na mecânica clássica e quântica, rege as simetrias das equações canônicas e encontra aplicações em diversas áreas, como óptica quântica e a evolução do código genético (Novaes, 2003).

O modelo padrão vai além de um conjunto de partículas; é uma teoria baseada em leis matemáticas e simetrias, que previam partículas mediadoras sem massa. Enquanto fótons e glúons seguem essa previsão, os bósons W e Z são massivos, explicação dada pela quebra espontânea de simetria (Moreira, 2017). Essa quebra ocorre quando mudanças no sistema alteram sua estrutura, originando fases distintas, fenômeno também observado em transições de fase na Matéria Condensada, como nas cadeias poliméricas de poliacetileno (Souza, 2019).

Yoichiro Nambu (1921-2015) recebeu metade do Prêmio Nobel de 2008 por descobrir o mecanismo de quebra espontânea de simetria na física subatômica. Inspirado na física do estado sólido e nas transições de fase, ele propôs sua aplicação à teoria quântica de campos das partículas elementares. Essa ideia teve um impacto duradouro, influenciando o modelo padrão e, em particular, o mecanismo de Anderson-Higgs, fundamental para explicar a origem da massa das partículas elementares (Freire, 2011, p. 109).

Os modelos matemáticos desempenham um papel heurístico essencial na ciência, guiando novas descobertas sem implicar a existência real de objetos matemáticos. A matemática aplicada é uma ferramenta para gerar *insights*, não uma prova ontológica de entidades abstratas. Ao representar a realidade, modelos físico-matemáticos simplificam fenômenos, exigindo constantes adaptações conforme a

precisão das medições aumenta e a complexidade dos sistemas cresce. Apesar de serem idealizações, continuam eficazes, mesmo desconsiderando variáveis ou generalizando dados para viabilizar sua aplicação (Pimentel, 2020).

O naturalismo pragmático surge da prática científica e não se preocupa com a existência de objetos abstratos, exceto quando são essenciais às teorias e indispensáveis à sua aplicação (Pimentel, 2020). Wigner expressa sua visão da realidade física ao discutir a natureza dos conceitos científicos. Para ele, afirmar que algo "existe" significa apenas que pode ser medido, definido univocamente e que seu conhecimento é útil tanto para compreender fenômenos passados quanto para prever eventos futuros, integrando-se, assim, a uma *Weltbild* (visão de mundo) (Freire, 2011, p. 259).

Uma abordagem holística da ciência sugere que ela constitui um sistema interligado, onde proposições científicas se conectam por relações lógicas ou matemáticas, formando um "campo de força". Nesse modelo, uma perturbação em qualquer parte pode impactar toda a estrutura, tornando as teorias e sentenças científicas não apenas construtoras de significado, mas também mutuamente influentes. Assim, os efeitos de um teste empírico reverberam por toda a ciência, ajustando e redefinindo o conhecimento (Pimentel, 2020).

Richard P. Feynman recebeu o prêmio Nobel de física em 1965 por seu trabalho fundamental em eletrodinâmica quântica.

“(...) O fato de que a eletrodinâmica pode ser formulada de tantas maneiras – as equações diferenciais de Maxwell, os princípios de mínimo com campos, princípios de mínimo sem campos, todas as maneiras diferentes, era algo que eu sabia, mas nunca entendi. Sempre me pareceu estranho que as leis fundamentais da física, depois de descobertas, podem ser formuladas de tantas maneiras diferentes que não são obviamente idênticas, mas que, com um pouco de manipulação matemática, é possível demonstrar sua relação. Um exemplo é a equação de Schrödinger e a formulação de Heisenberg da mecânica quântica. Eu não sei por que isso é assim – permanece um mistério, mas é algo que aprendi com a experiência. Há sempre uma outra maneira de dizer a mesma coisa e que não se parece em nada com a maneira que usamos antes. Não sei qual a razão disso”

Esse discurso ocorreu em sua palestra “O desenvolvimento da visão espaço-temporal da eletrodinâmica quântica” (*The Development of the Space-Time View of Quantum Electrodynamics*), a qual foi traduzida para o português por Novaes (2018)

O argumento da indispensabilidade matemática sugere que devemos aceitar a existência de seus objetos, pois as melhores teorias científicas frequentemente os

referenciam, impondo um certo platonismo. O estruturalismo, por outro lado, vê a matemática não como o estudo de objetos específicos, mas de padrões e relações, diferenciando suas ontologias. Nesse contexto, qualquer entidade que satisfaça essas relações pode ocupar o lugar de um objeto matemático. Embora o isomorfismo entre estruturas seja central na abordagem estruturalista, o problema ontológico do realismo persiste, mas tornando-se secundário diante da aplicação de padrões matemáticos nos modelos científicos (Pimentel, 2020).

A formulação matemática geral da mecânica quântica resulta de dois desenvolvimentos distintos. A primeira deriva do princípio da correspondência de Bohr e das expansões de Fourier da órbita, enquanto o segundo surge da ideia das ondas materiais de Broglie (Dionizio, 2016). Por fim, cita-se aqui uma frase de Feynman, que sintetiza perfeitamente a relação da matemática com a ciência. “É impressionante o grande número de pontos de vista diferentes e formulações matemáticas muito diferentes que são equivalentes umas às outras” - Feynman, Richard (Novaes, 2018).

A pseudoaleatoriedade do movimento browniano

A aleatoriedade está na teoria probabilística da física quântica. Porém, ela também se encontra na física clássica, em um sistema infinito de partículas, por exemplo. A probabilidade, nesse caso, ocorre pelo desconhecimento (e sua impossibilidade até então) das condições iniciais de todas as constituintes do sistema. Foi a observação do movimento irregular de pequenas partículas suspensas em um fluido que deu origem ao estudo de sistemas estocásticos. Foi descrito inicialmente por Jan Ingenhousz (1730-1799) e discutido de maneira mais detalhada em 1827-1828 por Robert Brown (1773-1858) e em 1956, por Einstein. A equação usada para modelar o movimento browniano a primeira vez, foi publicada em 1822 por Jean-Baptiste J. Fourier (1768–1830), em seu tratado “teoria analítica do calor” (*théorie analytique de la chaleur*) (Freire, 2011, p. 382-383; Jebasingh, 2020).

O movimento browniano estocástico é o movimento aleatório das partículas nanométricas totalmente embebidas. É mais ativo em líquidos com menor viscosidade, em temperaturas mais altas e partículas menos dispersas. Sua causa é explicada pelo impacto das moléculas do fluido base na superfície das partículas.

Isso gera uma pequena flutuação térmica em um domínio mais amplo, resultando no movimento aparentemente aleatório. Quando há forças de desequilíbrio devido a variação de temperatura exercidas sobre as nanopartículas situadas no fluido base, elas migram do ponto mais frio para o mais quente, fenômeno conhecido como “termomigração” (*thermomigration*) de nanopartículas. Segundo a teoria cinética da matéria, o movimento aleatório de cada partícula é independente e eterno, sendo composto de movimento de translação e rotação (Jebasingh, 2020; Saalem, 2022).

Em nanofluidos — líquidos contendo nanopartículas —, esse movimento aumenta a condutividade térmica devido às colisões entre partículas e à convecção em nanoescala por elas induzida. Esse efeito é intensificado com o aumento da temperatura, que promove maior difusão browniana e, conseqüentemente, mais colisões interpartícula, que pode ser favorecido pela transferência de calor sólido-sólido. A alta razão superfície-volume das nanopartículas induz intensas interações de van der Waals, que, combinadas ao movimento browniano, podem promover a agregação das partículas em estruturas micrométricas, levando à sedimentação, obstrução de canais e redução da condutividade térmica do nanofluido (Jebasingh, 2020). Além disso, o gradiente de temperatura pode gerar o movimento browniano, que induz termoforese, um deslocamento médio temporal das nanopartículas sob forças aleatórias (Saalem, 2022).

Relevância, aplicações e interpretações da física quântica

Entre 1915 e 1930, a física clássica mostrou-se inadequada para descrever sistemas microscópicos, levando ao surgimento da mecânica quântica, uma nova teoria dinâmica para a microfísica (Ostermann, 2001). Junto à relatividade, impulsionaram uma renovação na epistemologia. Bachelard argumenta que, embora a teoria quântica represente uma ruptura com a visão clássica, ela simboliza uma vitória da razão sobre o irracionalismo, ampliando nossa compreensão da realidade por meio da aritmetização do possível (Jacobina, 2000).

A física quântica se consolidou em 1926 como a teoria que descreve átomos, moléculas, suas interações mútuas e suas interações com diferentes formas de radiação (Freire, 2011, p. 281). A teoria quântica tem a capacidade de descrever qualquer fenômeno, mas uma descrição quântica não pode englobar todos os aspectos de um sistema (Fuchs, 2000).

É a teoria física mais bem sucedida de todos os tempos e com maior impacto social e tecnológico (Freire, 2011, p. 67). Porém, a física clássica, por si só, já gera um número significativo de equívocos, ainda maior é o número ao tratar da física quântica. Os preconceitos são inevitáveis, e qualquer metodologia de ensino ou aprendizagem deve considerá-los (Reyes-Martín, 2025).

Com as teorias da mecânica quântica matricial de Werner Heisenberg (1901–1976), a versão ondulatória de Erwin Schrödinger (1887–1961) e a formulação relativística de Paul Dirac (1902–1984), foi possível alcançar uma descrição teórica mais precisa dos processos nucleares e das interações entre partículas elementares (Souza, 2019).

Isso levou ao desenvolvimento de importantes teorias modernas, como a cromodinâmica quântica, formulada por David Politzer (1949–), Frank Wilczek (1951–) e David Gross (1941–); a eletrodinâmica quântica, proposta por Feynman, Sin-Itiro Tomonaga (1906–1979) e Julian Schwinger (1918–1994); e a teoria eletrofraca, desenvolvida por Steven Weinberg (1933–2021), Abdus Salam (1926–1996) e Sheldon Glashow (1932–), que unifica a interação eletromagnética com a interação fraca de Fermi por meio de campos carregados por bósons vetoriais (Souza, 2019).

O chamado modelo padrão das partículas elementares não é, de fato, um modelo, mas uma teoria – uma das mais bem-sucedidas da física. Para muitos físicos, trata-se da melhor teoria sobre a natureza da matéria (Moreira, 2009). Composto por um conjunto de teorias matemáticas, visa descrever as interações entre partículas elementares por meio das forças fraca, forte e eletromagnética. Ela se ajusta com grande precisão aos resultados experimentais e é consistente com a mecânica quântica e a relatividade especial, sendo considerada uma excelente teoria para descrever as interações da natureza (Pimenta, 2013).

A eletrodinâmica clássica, consolidada na segunda metade do século XIX com as equações de Maxwell e a força de Lorentz, é uma teoria fundamental para a descrição da interação eletromagnética. No contexto quântico, essa teoria é estendida para a eletrodinâmica quântica, que integra o modelo padrão e se destaca como uma das mais bem-sucedidas da Física (Silva, C. 2023).

A física quântica é frequentemente considerada uma das disciplinas mais desafiadoras, com obstáculos que incluem o formalismo matemático complexo, a interpretação de fenômenos não intuitivos, a transição do determinismo clássico

para a probabilidade quântica, além da diversidade de interpretações sobre a mecânica quântica e as limitações da linguagem na descrição desses fenômenos. A falta de intuição em relação aos fenômenos quânticos intensifica ainda mais essas dificuldades (Dionizio, 2016; Reyes-Martín, 2025).

No contexto do ensino médio, a física de altas energias representa um grande desafio. A educação contemporânea em física adota a concepção de modelos baseados em objetos concretos, enfatizando processos empíricos que remontam à antiga cultura grega. Esses métodos científicos, ainda fundamentais na atualidade, foram popularizados no século XVI por pensadores William Gilbert (1544–1603), Bacon e Galilei (Souza, 2019).

A partir da década de 1970, pesquisadores passaram a considerar a educação de forma mais abrangente, buscando integrar diferentes abordagens em vez de reduzi-la a um único nível explicativo (Dunbar, 2009). Alinhando-se a essa perspectiva pluralista sobre ensino, especialmente no que se refere à concepção de conhecimento e a importância da física quântica e suas aplicações (Reyes-Martín, 2025), esta seção não se restringe apenas aos axiomas das teorias que fundamentam este trabalho, mas explora diferentes concepções da realidade sob múltiplos pontos de vista (Autoria nossa).

Embora seja lógico supor que as teorias físicas surgem para explicar observações — isto é, observa-se fenômenos, coleta-se dados, e a partir disso, formula-se uma teoria ou lei —, a realidade é mais complexa. Existe uma relação dialética entre teoria e experimentação, em que uma alimenta a outra. A física de partículas, especialmente a teoria dos quarks, exemplifica claramente essa interação constante (Moreira, 2007).

A nível de aplicação, as propriedades físico-químicas de átomos e compostos na espectroscopia de ressonância magnética, assim como a compreensão mais profunda de seus espectros, necessita da teoria mecânica quântica relativística. Isso se deve pela proximidade das regiões espaciais aos núcleos e pelo spin eletrônico como variável fundamental (Kaupp, 2004). O conhecimento sobre decaimento beta, por sua vez, abrange desde o desenvolvimento de tecnologias espaciais e industriais até fenômenos fisiológicos. Um exemplo desse processo ocorre no corpo humano, sendo responsável pelo funcionamento do músculo cardíaco (Souza, 2019).

Os átrios (direito e esquerdo) dependem de estruturas, como o nódulo sinoauricular (nó sinatrial) e o feixe de Bachmann, para desempenharem suas funções. No sangue humano, há aproximadamente 30 mg de potássio-40 (isótopo radioativo do potássio-39). Esse potássio sofre desintegração por emissão de partículas beta nessas cavidades. Os elétrons, ao colidirem com as terminações nervosas das paredes, geram um estímulo que permite o músculo cardíaco se contrair e se expandir, bombeando o sangue (Souza, 2019).

Embora citada em alguns documentos, essa hipótese não parece bem elucidada e revisada. Foi encontrado uma referência de 1930 intitulada “batimento cardíaco iniciado por potássio radioativo” (*heart beat started by radioactive potassium*), que comenta sobre experimentos do Doutor H. B. Zwaardemaker (1857-1930) que levaram a essa conclusão. Esse achado encontra-se nas referências desse documento pelo nome do próprio trabalho (Autoria nossa).

A conexão entre a mecânica quântica e outras ciências é evidente na interação entre elétrons e radiação eletromagnética, que fornece informações sobre a energia dos estados eletrônicos e a distribuição dos elétrons. A energia dos estados é bastante explorada por técnicas de espectroscopia, enquanto a distribuição dos elétrons é analisada por espalhamento: o espalhamento elástico revela a distribuição no espaço de posição e o inelástico no espaço de momento, quando a transferência de energia é suficientemente grande (Macchi, 2020).

A mecânica quântica é extremamente precisa na previsão de fenômenos físicos observáveis, mas apresenta diversas propriedades intrigantes. Seus fundamentos constituem um campo no qual física e filosofia convergem na busca por uma teoria fundamental que explique suas características sem comprometer a consistência de seu formalismo matemático. Diversas teorias foram propostas para interpretar a mecânica quântica; no entanto, não há consenso sobre nenhuma delas (Yasmineh, 2022).

As ontologias que buscam explicar as características dos sistemas quânticos dividem-se em *Psi-ontic* (Psi-ônticas), que consideram o estado quântico um elemento real da natureza, e *Psi-epistemic* (Psi-epistêmicas), que o interpretam como uma representação probabilística do conhecimento do observador. No Bayesianismo Quântico, uma visão Psi-epistêmica proeminente, a função de onda não é uma entidade física, mas sim a informação disponível sobre um sistema

quântico. Já as interpretações Psi-ônticas assumem que os fenômenos refletem propriedades físicas reais (Yasmineh, 2022).

A interpretação de Copenhague, em certo sentido, pode ser vista como epistêmica, pois o colapso da função de onda não é considerado um evento ontológico. Entre as abordagens Psi-ônticas, destacam-se a teoria dos muitos mundos de Hugh Everett (1930–1982), na qual todos os resultados de medição coexistem em realidades paralelas sem colapso da função de onda, e a teoria da onda piloto de Broglie–Bohm, que propõe que partículas seguem trajetórias bem definidas, guiadas por uma função de onda associada. A lei dinâmica que governa a onda é a equação de Schrödinger (Yasmineh, 2022).

Outra maneira de classificar as diversas interpretações sobre a mecânica quântica é separando-as em diferentes interpretações — ondulatória realista, corpuscular realista, dualista realista e dualista positivista. A teoria de Broglie–Bohm se enquadra em uma interpretação dualista realista, onde o objeto quântico se dividiria em 2 partes, uma seria a partícula com uma trajetória bem definida, e a outra, uma onda associada. As ideias de complementaridade de Niels Bohr (1885-1962), base da interpretação de Copenhague, podem ser classificadas como uma interpretação dualista positivista; de acordo com essa visão, podemos utilizar uma interpretação corpuscular ou ondulatória, nunca as duas ao mesmo tempo (Dionizio, 2016).

A base teórica da Interpretação de Copenhague, é constituída pelos seis postulados de John von Neumann (1903-1957), o princípio da incerteza de Heisenberg e o princípio da complementaridade de Bohr. Porém, a aceitação dessa interpretação não é unânime, tanto pelos próprios adeptos, por possuírem visões filosóficas distintas do mesmo tema, quanto pela existência de outras interpretações, essas que proporcionaram vários debates com os defensores de Copenhague, como o de Bohr-Einstein (Dionizio, 2016).

Aprofundando na interpretação dualista realista, destaca-se a noção de variáveis ocultas, proposta por David Bohm (1917-1992), segundo a qual a estabilidade de um objeto deriva de seu contato com o meio e das estruturas que o constituem, lançando dúvidas sobre a visão generalizadora de que a natureza poderia ser descrita por um conjunto finito de leis passíveis de serem descobertas. Já a interpretação ondulatória realista, baseada na visão de Erwin Schrödinger, criador da mecânica quântica ondulatória, sugere que todos os objetos que

conhecemos podem, na realidade, ser ondas. Schrödinger descreve o elétron como uma espécie de “onda de matéria”, capaz de ocupar todo o espaço ao redor do núcleo (Dionizio, 2016).

O principal problema que persiste nessas interpretações é sua inconsistência com a relatividade, a não localidade e a simultaneidade. Mesmo na interpretação de Everett, a subdivisão entre mundos distintos é implicitamente assumida como simultânea, o que levanta questionamentos sobre o significado de uma ação simultânea em múltiplos mundos desconectados — se é que tal conceito faz sentido (Yasmineh, 2022).

Percebe-se no geral, um lado contendo positivistas, instrumentalistas, empiristas e outros que, sob diversos rótulos, consideram irrelevantes as questões sobre a verdadeira natureza da luz, seja corpuscular, seja ondulatória, ponderando só o que pode ser observado, mesmo quando diferentes experimentos sugerem características conflitantes. E outro contendo realistas, preocupados com questões ontológicas e epistemológicas, buscando compreender a natureza fundamental da luz para além das observações diretas (Camara, 2015).

Ademais, no artigo de Olavo e Ferreira (2025), é apresentado uma derivação das equações relativísticas da mecânica quântica, com ênfase nas equações de segunda ordem de Klein-Gordon e Dirac. Eles expandem um modelo previamente desenvolvido para o regime não relativístico, adaptando seus axiomas ao contexto relativístico e incorporando um descritor de tempo adequado. Além disso, o estudo inclui o campo eletromagnético, o que demonstra a aplicabilidade do método a diferentes cenários físicos.

Uma das contribuições centrais do trabalho deles é a reformulação da função densidade de probabilidade e a interpretação dos fluxos temporais como mecanismos de criação e aniquilação de partículas, divergindo da abordagem tradicional dos manuais de mecânica quântica. Tem como diferencial a acessibilidade do método empregado para derivar a equação de Klein-Gordon. Assim, essa pesquisa não apenas estende a equação de Schrödinger ao domínio relativístico, mas também propõe uma nova perspectiva conceitual sobre os fundamentos da mecânica quântica (Olavo, 2025).

A ausência de consenso sobre os fundamentos da mecânica quântica evidencia a complexidade dessa teoria, que, apesar disso, permanece como uma das mais bem-sucedidas da história da física. Seu avanço demonstra que a ciência

pode progredir significativamente mesmo sem uma compreensão completamente consolidada de seus princípios fundamentais (Camara, 2015).

Porém, para descrever os fenômenos ao nosso redor, a teoria quântica se mostra consistente e não exige uma "interpretação" adicional. Em vez de oferecer uma descrição direta da realidade física, ela se estabelece como um conjunto de regras para calcular probabilidades de eventos macroscópicos — como os "cliques nos detectores" —, que resultam das intervenções experimentais. Essa perspectiva delimita com precisão o escopo da teoria quântica, constituindo a única interpretação necessária tanto para experimentadores quanto para teóricos (Fuchs, 2000).

Um experimento científico constitui uma intervenção ativa na natureza para observar sua resposta a uma ação específica. No entanto, tentar ajustar a mecânica quântica a uma visão clássica, adicionando variáveis ocultas, mundos múltiplos ou colapso espontâneo sem ganho preditivo, apenas cria a ilusão de uma compreensão mais profunda (Fuchs, 2000).

Idealismo quântico

Existe um debate se a consciência pode ser explicada apenas pela "biofísicoquímica" ou se exige uma fundamentação quântica. Alguns defendem uma conexão entre física quântica e consciência, explorando não apenas o fato da teoria quântica ter sido criada por mentes, mas também outras relações entre elas, sendo um tema central no misticismo quântico, amplamente difundido na mídia (Freire, 2011, p. 282).

No naturalismo, o realismo defende a aceitação de entidades inobserváveis com base racional, enquanto o fenomenalismo nega essa realidade. No realismo, o naturalismo animista via a natureza como possuidora de alma, enquanto o materialismo ("fiscalismo realista") via a consciência como manifestação da matéria. O positivismo e o construtivismo kantiano compartilham o fenomenalismo, mas com abordagens distintas: o primeiro se baseia na observação, enquanto o segundo afirma que a mente medeia toda observação (Freire, 2011, p. 282-299).

O surgimento das teorias da relatividade e quântica desafiou o naturalismo. O materialismo e o construtivismo tiveram dificuldades de adaptação, enquanto o positivismo e o instrumentalismo se ajustaram mais facilmente. Por outro lado, o

naturalismo animista, até então enfraquecido, encontrou na Física Quântica um terreno fértil para seu ressurgimento (Freire, 2011, p. 282-299).

Ressurgido entre as décadas de 1980 e 1990, esse movimento sociocultural herdou influências da contracultura, mas com traços próprios. Reinterpretou a energia vital do *chi* taoísta como “energia quântica”, ligada à espiritualidade no corpo e na natureza. Também exaltou o feminino, não pela igualdade de gênero, mas pelas qualidades de intuição, sensibilidade e senso comunitário, simbolizadas na figura da bruxa e seus poderes místicos (Freire, 2011, p. 282-299).

O misticismo quântico, vinculado ao naturalismo animista, defende que a mente pode influenciar a realidade externa sem mediação da matéria. Essa ideia, popularizada como “verdade científica”, é central na psicologia quântica, embora muitos adeptos não compreendam física quântica e se baseiam em interpretações populares. O movimento está ligado a fenômenos sociológicos modernos, como a popularização da física quântica, o crescimento das raves, consumo de entorpecentes e o impacto das redes sociais, além de ter motivações econômicas, como os lucros de gurus esotéricos (Freire, 2011, p. 282-299).

Cientistas em sua maioria ignoram o misticismo quântico, ridicularizando-o informalmente, enquanto a abordagem pluralista aceita múltiplas interpretações, mesmo idealistas, desde que não sejam autocontraditórias ou refutáveis (como quase todo o idealismo quântico), pois tanto elas quanto as visões realistas da ciência envolvem elementos de fé e dogmatismo (Freire, 2011, p. 282-299).

quantum, mecânica e foton

A teoria da radiação de corpo negro — objeto hipotético — trouxe uma conjectura ousada. Tradicionalmente, um corpo negro é definido como um objeto que absorve toda a radiação incidente e a reemite integralmente. Na física clássica, assumia-se que essa radiação fluía de forma contínua, como a absorção e liberação de água por uma esponja. No entanto, essa suposição apresentava inconsistências em altas frequências, como na região do ultravioleta (Moreira, 2017).

Max Planck (1858-1947) propôs que a radiação fosse emitida e absorvida em pacotes discretos de energia, chamados quanta, e não de forma contínua. A energia de cada quantum é proporcional à frequência da radiação, sendo h a constante de proporcionalidade. Isso contrariava as leis clássicas, mostrando que as emissões

atômicas só ocorrem em múltiplos de um valor mínimo, o quantum elementar de ação (Pessoa Jr, 2010; Dionizio, 2016; Moreira, 2017).

Robert A. Millikan (1868-1953), laureado com o Prêmio Nobel de Física em 1923, conduziu em 1914 um experimento crucial sobre o efeito fotoelétrico. Sua principal contribuição foi a determinação precisa da constante de Planck a partir desse fenômeno, obtendo um valor que concordava estreitamente com o encontrado por Planck em 1900 no estudo da radiação de corpo negro. Além de confirmar um resultado teórico, seu trabalho forneceu uma base experimental sólida para o conceito de quantum de ação (Camara, 2015).

Problemas da derivação da lei de radiação de Planck foram superados por Einstein em 1916, supondo — seguindo Bohr — que uma molécula só pode assumir valores discretos de energia. Bohr aplicou a constante de Planck para dar conta da estabilidade do átomo, o que era um grande problema do modelo atômico de Rutherford, pois, de acordo com o eletromagnetismo clássico, um sistema de cargas em movimento deveria perder energia através da emissão de radiação, e se contrair indefinidamente (Pessoa Jr, 2010).

Pela lei de radiação de Planck, em baixas frequências, como no infravermelho, as previsões da física quântica coincidem com as da física clássica, aproximando-se da equação de Rayleigh-Jeans. Esse é o princípio da correspondência, introduzido por Bohr em 1920, que se aplica ao limite de números quânticos grandes e baixas frequências. Esse princípio permitiu descartar soluções de quantização que não correspondiam a resultados experimentais, garantindo maior compatibilidade entre modelos clássicos e quânticos (Pessoa Jr, 2010).

A energia dos osciladores de um material é quantizada, sendo "quantum" um termo derivado do latim que significa "quantidade", no sentido de um valor bem definido. Essa ideia foi introduzida por Planck em seu artigo "sobre a teoria da lei de distribuição de energia do espectro normal" (*Über das Gesetz der Energieverteilung im Normalspectrum*) (Camara, 2015). Segundo o dicionário online de Cambridge, quantum pode ser definido como "a menor quantidade ou unidade de algo, especialmente energia" (the smallest amount or unit of something, especially energy).

Percebe-se que os osciladores que compõem a matéria só poderiam vibrar em frequências bem definidas, porém o motivo para tal ainda era desconhecido. Assim, para compreender os mecanismos presentes na matéria que eram

responsáveis por restringir os movimentos dos seus constituintes, os *quanta*, inicialmente, sugeriram um programa de pesquisa altamente delimitado (Camara, 2015).

Algumas teorias contestaram a noção do quantum de luz, como a proposta Bohr-Kramers-Slater (BKS) em 1924, que descrevia o átomo como um conjunto de osciladores harmônicos virtuais radiantes, permitindo apenas certas frequências para transições quânticas na interação matéria-radiação. No entanto, a explicação de Arthur Holly Compton (1892-1962) para o espalhamento de raios X demonstrou que esses raios consistem em quanta de energia e momento, confirmando sua natureza corpuscular e contrariando a abordagem estatística e ondulatória da teoria BKS (Dionizio, 2016).

Em março de 1924, Hendrik A. Kramers (1894-1952) apresentou uma teoria de dispersão baseada em campos virtuais — desenvolvida após a teoria de BKS —, refinando a abordagem de Ladenburg ao incluir um termo de emissão análogo ao de absorção. Essa formulação, que utilizava uma série infinita de osciladores virtuais, manteve a compatibilidade com o princípio da correspondência para altos números quânticos. Seu trabalho influenciou Max Born (1882-1970) a expandir esse método para qualquer interação entre sistemas mecânicos, levando ao desenvolvimento da "mecânica quântica" em junho de 1924 (Pessoa Jr, 2010).

Uma inovação da mecânica quântica de Born foi incorporar o princípio de correspondência diretamente em seus fundamentos, e não como regra para aplicá-lo caso a caso. Em janeiro de 1925, Heisenberg utilizou esse método em um estudo com Kramers sobre a refração da radiação por átomos, durante sua estadia em Copenhague. Mais tarde, em junho, ele descobriu uma nova regra de multiplicação de amplitudes — resultado essencial para a formulação da mecânica matricial —, que foi enviado a Born em julho de 1925. Inspirado pelo trabalho de Heisenberg, percebeu que a multiplicação simbólica usada por ele correspondia ao cálculo matricial. Com a colaboração de Pascual Jordan (1902-1980), especialista em matrizes, Born demonstrou a relação de comutação e publicaram, em setembro de 1925, as bases da mecânica matricial (Pessoa Jr, 2010).

Também em setembro de 1925, Ralph Fowler (1889-1944) recebeu de Bohr informações do artigo de Heisenberg e mostrou-as para Paul Dirac (1902-1984), familiarizado com a formulação de Hamilton-Jacobi, que estabeleceu a ligação entre mecânica clássica e quântica através de um formalismo algébrico — ainda sem

conhecer a versão matricial de Born-Jordan. Por ele, os "colchetes de Poisson" da mecânica clássica podem ser adaptados ao utilizar o princípio da correspondência de Bohr, que estabelece a relação que generaliza as regras de comutação de Born. A mecânica expressa pelos colchetes de Poisson pode ser incorporada na quântica (Pessoa Jr, 2010).

O estudo de Born-Jordan avançou com o artigo "sobre a mecânica quântica II" (*zur quantenmechanik II*) — conhecido como o "artigo a três mãos" (*drei-männer-arbeit*) —, publicado em novembro de 1925 por Born, Heisenberg e Jordan. Nele, generalizaram os resultados para sistemas com número arbitrário de graus de liberdade, introduziram transformações canônicas e estabeleceram a teoria quântica de perturbações (independentes e dependentes do tempo), além de abordar momentos angulares, intensidade e regras de seleção na mecânica matricial. Dirac enviou seu trabalho também em novembro, uma semana antes do artigo a três mãos (Pessoa Jr, 2010).

O Príncipe Louis V. P. Raymond, 7º duque de Broglie (1892-1987), propôs que, assim como a luz exibia comportamento corpuscular, partículas como os elétrons poderiam apresentar propriedades ondulatórias. Em 1924, formalizou essa ideia em sua tese de doutorado, enfrentando a desconfiança das autoridades da Universidade de Paris. No entanto, após consulta a Einstein, que reconheceu a relevância de sua proposta, teve seu título de doutor concedido. Ele reconciliou os fenômenos de difração e interferência com a hipótese dos *quanta* (plural de *quantum*) de luz. Segundo Broglie, qualquer corpo em movimento pode ser acompanhado por uma onda, sendo impossível dissociar o movimento do corpo da propagação da onda (Camara, 2015; Moreira, 2017).

Porém, Schrödinger via a mecânica quântica como essencialmente uma teoria clássica de ondas, onde a realidade era composta apenas por elas, e não por partículas. Einstein (em maio de 1926), assim como Hendrik Lorentz (1853-1928) e mesmo Broglie, concluíram que sua interpretação era insustentável. Para explicar o comportamento corpuscular do elétron, Schrödinger propôs a ideia de "pacotes de onda" — representação matemática de uma entidade quântica (Freire, 2011, p. 439). Em julho de 1926, publicou um estudo descrevendo o que hoje é chamado de "estados coerentes" — pacotes de onda gaussianos no oscilador harmônico simples, que oscilam sem perder sua forma e exibem comportamento clássico. Seu formalismo foi amplamente aceito, mas sua interpretação gerou controvérsias.

Einstein recebeu a teoria com entusiasmo, pois, já em 1920, havia afirmado não acreditar “que os quanta devem ser resolvidos desistindo-se do contínuo” (Pessoa Jr, 2010).

Segundo Born, a mecânica quântica de Schrödinger oferece uma resposta clara sobre o efeito da colisão, mas sem fornecer uma descrição causal. Não há uma resposta para a pergunta “qual é o estado após a colisão?”, apenas para “quão provável é um determinado resultado da colisão”. Ele destaca: “Aqui surge todo o problema do determinismo... Eu, de minha parte, estou inclinado a abandonar o determinismo no mundo dos átomos. Mas esta é uma questão filosófica para a qual argumentos físicos por si só não são suficientes”. Born ainda aparentava considerar que uma partícula espalhada possuía um estado clássico bem definido, embora desconhecido após a colisão e antes da medição. Em seu trabalho seguinte (julho de 1926), ele reformulou sua visão, afirmando: “O movimento das partículas se conforma às leis da probabilidade, mas a probabilidade ela mesma é propagada de acordo com as leis da causalidade” (Pessoa Jr, 2010).

A teoria da probabilidade — presente na física quântica — é a formulação quantitativa de como tomar decisões racionais diante da incerteza. Existe uma tendência de acreditar que todo sistema quântico deve possuir uma função de onda, mesmo que esta não seja explicitamente conhecida. Aparentemente, essa crença se origina do fato de que, na mecânica clássica, os pontos no espaço de fase correspondem a dados objetivos, enquanto, na mecânica quântica, os pontos no espaço de Hilbert representam estados quânticos (Fuchs, 2000).

A mecânica matricial de Heisenberg era uma abordagem algébrica baseada em quantidades e regras de computação não-comutativas, enfatizando a descontinuidade ao descrever as linhas espectrais discretas. Sua teoria desafiava qualquer interpretação pictórica. Sua formulação era essencialmente corpuscular mesmo renunciando à descrição clássica no espaço e tempo. Em contrapartida, a mecânica ondulatória de Schrödinger, fundamentada em equações diferenciais, aproximava-se da mecânica clássica dos fluidos, permitindo uma representação mais intuitiva. Destacando a continuidade, essa abordagem generalizava as leis clássicas do movimento e tinha como conceito central a onda (Pessoa Jr, 2010).

A “amplificação de luz por emissão estimulada de radiação” (laser, *light amplification by stimulated emission of radiation*) é uma fonte de luz distinta das convencionais, como a luz solar, o que motivou o desenvolvimento da óptica

quântica. Em 1963, Roy J. Glauber (1925-2018) publicou artigos fundamentais que diferenciaram a luz laser, caracterizada por sua coerência, da luz térmica (corpo negro), com base na estatística de fótons (Zubairy, 2016). Por essas e outras contribuições, Glauber é amplamente reconhecido como o pai da óptica quântica (Pereira, 2010).

Glauber introduziu os estados coerentes para descrever a teoria quântica da coerência óptica de forma consistente. Demonstrou que os autoestados de um campo de radiação correspondem aos do operador de aniquilação de fótons — *quanta* de luz — e que essas funções próprias podem ser geradas aplicando o operador de deslocamento sobre o vácuo do campo eletromagnético. Além disso, identificou que esses estados são equivalentes aos estados de incerteza mínima descritos por Schrödinger (Pereira, 2010).

Os estados coerentes são estados deslocados do estado fundamental, definidos principalmente por: estados que minimizam a relação de incerteza, autoestados do operador de aniquilação e resultam da aplicação do operador de deslocamento sobre o estado de vácuo. Sua não ortogonalidade e estreita relação com a descrição clássica da luz tornam-nos fundamentais para a análise de diversos sistemas ópticos (Melo, 2014).

Sobre a natureza dos fótons, Glauber, em sua autobiografia para o Prêmio Nobel de 2005, escreveu: "O que é um fóton? É uma partícula pontual? Não. É um pacote de onda? Bem, talvez [...] Para mim, é principalmente apenas uma excitação de um estado quântico [...] Não posso facilmente construir imagens deles, mas sei fazer matemática utilizando os operadores de criação e aniquilação". O físico Anton Zeilinger (1945-) e colaboradores mencionam em 2005, que: "Pode-se estar tentado, como estava Einstein, em considerar o fóton como sendo localizado em algum lugar conosco apenas conhecendo aquele lugar. Mas, sempre que falarmos sobre uma partícula, ou mais especificamente, um fóton, devemos apenas associá-lo ao 'click' a que o detector refere-se" (Silva, I., 2015).

Ressonância e mesomeria

Linus Carl Pauling (1901-1994), laureado com o prêmio Nobel de Química de 1954, investigou o estudo da natureza da ligação química, ao que considerou o mais valioso conceito da área. Em 1919, tornou-se adepto da ideia de ligação química

como partilha de elétrons ao ler os artigos de Gilbert Newton Lewis (1875-1946) e Irving Langmuir (1881-1957) sobre o tema. No modelo atômico proposto por estes pesquisadores, os elétrons mantinham-se em posições definidas em torno do núcleo (Freire, 2011, p. 339- 340).

Porém, em 1926, Pauling publicou um artigo no qual buscou conciliar as propostas de Lewis (par eletrônico compartilhado), Bohr (elétrons em movimento) e Ludwig Knorr (1859-1921) (elétrons orbitando em torno dos dois núcleos que conectam a ligação). Adotando assim, uma abordagem dinâmica para o átomo e a ligação química. Essa ideia ficou conhecida como a teoria da ligação química por elétrons compartilhados em órbita (Freire, 2011, p. 339- 340).

Entre abril de 1926 e setembro de 1927, Pauling esteve na Europa como bolsista, acompanhando de perto os acontecimentos que levaram ao desenvolvimento da nova mecânica quântica. O termo "ressonância" foi introduzido na mecânica quântica em 1926 por Heisenberg, que o utilizou para explicar os espectros de emissão dos átomos de hélio. Ele desenvolveu um tratamento matemático baseado em dois osciladores quânticos acoplados que trocam energia entre si, uma analogia à interação de dois pêndulos em ressonância na física clássica (Freire, 2011, p. 340-342).

O trabalho de Heisenberg, intitulado "Ressonância em Mecânica Quântica e o Problema de Muitos Corpos" (*Mehrkörperproblem und Resonanz in der Quantenmechanik*), sobre a ressonância quântica, desempenhou um papel fundamental na pesquisa de Pauling, tornando-se central para o desenvolvimento de sua concepção sobre a ligação química e para a posterior formulação da teoria da ressonância na química (Freire, 2011, p. 340-342).

Na análise de Pauling, não há motivo para supor que, no átomo de hélio excitado, um elétron permaneça permanentemente localizado no nível 1s e o outro no 2s. Em vez disso, cada elétron ressoa entre as órbitas 1s e 2s. Interpretações semelhantes foram propostas por contemporâneos de Pauling, como Gerhard Herzberg (1904-1999) e Harvey Elliott White (1902-1988). Dessa forma, Heisenberg conseguiu explicar a diferença de energia entre os estados singlete e triplete, observados experimentalmente (Freire, 2011, p. 341-343).

Já em 1927, Walter Heinrich Heitler (1904-1981) e Fritz Wolfgang London (1900-1954) solucionaram o problema da molécula de hidrogênio, descrevendo seu estado como uma combinação de dois estados não perturbados de mesma energia,

cada um composto por dois átomos de hidrogênio. Posteriormente, em um artigo de revisão, Pauling reexaminou a molécula de hidrogênio e outros sistemas semelhantes, reforçando continuamente o papel essencial da ressonância na explicação da ligação química (Freire, 2011, p. 341-343).

Pauling, seguindo a interpretação de London, afirma que “a energia de troca de dois elétrons, um pertencente a cada um de dois átomos, corresponde, de forma geral, à energia da ligação não polar”. Ele reformula o conceito de ligação química de Lewis, sugerindo que o par eletrônico consiste em dois elétrons em estados idênticos, exceto pelos spins opostos. Considerando o trabalho de Heitler e London a maior contribuição isolada para o conceito de valência desde Lewis, Pauling destaca que, com o avanço da mecânica quântica, ficou evidente que a valência química é governada pelo princípio da exclusão de Wolfgang Ernst Pauli (1900-1958) e pelo fenômeno da ressonância de Heisenberg-Dirac (Freire, 2011, p. 342-343).

No caso de dois átomos de hidrogênio em seu estado fundamental, quando aproximados, a autofunção simétrica das coordenadas eletrônicas gera um potencial que favorece a formação da molécula de hidrogênio. Esse potencial decorre, principalmente, de um efeito de ressonância, no qual ocorre uma troca contínua da posição dos elétrons na ligação, fazendo com que cada elétron permaneça parcialmente associado a ambos os núcleos, fortalecendo a ligação química (Freire, 2011, p. 342-343).

A ideia de ressonância eletrônica evoluiu para o conceito de ressonância entre diferentes estruturas eletrônicas das moléculas, fundamentado no postulado de que cada configuração eletrônica corresponde a uma função de onda. Se uma estrutura molecular resulta de múltiplas configurações eletrônicas, sua autofunção deve ser uma combinação das autofunções das configurações individuais. Como a cada configuração eletrônica se associa uma fórmula química, esse princípio permitiu a Pauling estabelecer uma conexão entre as representações química e quântica das moléculas (Freire, 2011, p. 344-345).

Um exemplo clássico é o benzeno, cuja estrutura, segundo a teoria da ressonância, é um híbrido de cinco formas possíveis, que, em conjunto, representam sua verdadeira estrutura. Pauling expandiu essa noção para as ligações químicas, explicando por que as distâncias interatômicas medidas situavam-se entre os valores calculados para ligações simples e duplas, como ocorre na grafita, no

benzeno e em outros compostos. Segundo essa interpretação, as ligações não são exclusivamente simples ou duplas, mas sim um estado de ressonância entre essas configurações (Freire, 2011, p. 344-345).

A ideia de ressonância, aplicada à química, é resumida por Pauling da seguinte forma: se for possível representar uma molécula (ou outro sistema) por duas ou mais estruturas eletrônicas de energia aproximadamente igual, que satisfaçam outras condições, nenhuma dessas estruturas isoladamente pode ser considerada a representante do estado normal da molécula. Em vez disso, o estado normal é descrito como uma média de todas essas estruturas, sendo a molécula mais estável (com menor conteúdo energético) do que seria se estivesse em qualquer uma das estruturas isoladas (Freire, 2011, p. 345).

A molécula é, portanto, vista como ressoando entre as diversas estruturas, e a energia de estabilização resultante é chamada de energia de ressonância. Em termos quânticos, isso significa que a função de onda que representa o estado normal da molécula não corresponde a nenhuma das funções de onda das estruturas individuais, mas sim a uma combinação linear delas (Freire, 2011, p. 345).

As principais divergências e críticas à teoria da ressonância referem-se a três aspectos inter-relacionados, sendo a analogia entre ressonância quântica e clássica, a relação entre ressonância e tautomeria (equilíbrio químico) e a realidade das estruturas constituintes de um sistema ressonante. Pauling via a ressonância quântica como um movimento, uma troca de posição de elétrons entre os átomos participantes da ligação. Seus escritos indicam que a analogia entre ressonância clássica e quântica se baseava na troca de energia entre os sistemas em ressonância, sugerindo uma visão clássica da ressonância quântica (Freire, 2011, p. 345-347).

Um dos principais críticos da ressonância como fenômeno foi George W. Wheland (1907-1962), apesar de ser também um dos químicos que mais contribuiu para seu desenvolvimento. Entre 1932 e 1936, Wheland realizou um estágio de pós-doutorado no Caltech, onde colaborou com Pauling no avanço da teoria da ressonância. Juntos publicaram três artigos, incluindo o quinto da série “A natureza da ligação química” (*The Nature of the Chemical Bond*), que abordou o cálculo da energia de ressonância do benzeno e outros compostos aromáticos (Freire, 2011, p. 345-347).

Tanto Wheland quanto Pauling viam a ressonância como uma ampliação da teoria estrutural clássica (pré-quântica), mas com perspectivas distintas. Enquanto Pauling a percebia como um fenômeno real, Wheland a considerava um artifício, um método aproximativo para tratar moléculas. Para ele, poderia-se afirmar que “a molécula é um híbrido de ressonância dessas estruturas” ou que “as estruturas contribuem para o estado da molécula” (Freire, 2011, 347-349).

Wheland acreditava que o termo ressonância foi introduzido por Heisenberg na mecânica quântica com o intuito de estabelecer uma analogia formal com a mecânica clássica, mais familiar, e que seu significado se restringia a um “método de aproximação da situação real”. Charles Alfred Coulson (1910-1974) também compartilhava dessa visão, argumentando que as estruturas componentes do sistema ressonante não tinham realidade objetiva, pois as autofunções associadas não correspondiam a estados estacionários permitidos. Assim, Coulson considerava impreciso falar de ressonância entre estruturas no sentido de oscilação temporal (Freire, 2011, 347-349).

Christopher K. Ingold (1893-1970) foi um dos químicos britânicos a reconhecer imediatamente o valor da teoria da ressonância, pois, em 1926, havia desenvolvido o conceito de efeito mesomérico para descrever moléculas cuja fórmula seria intermediária entre duas fórmulas de ligação de valência, um conceito similar à ressonância entre estruturas proposta por Pauling em 1931-1932. Por isso, Ingold reconheceu na ressonância “a propriedade ondulatória fundamental na teoria da valência” (Freire, 2011, p. 347-350).

No entanto, assim como Wheland e Coulson, ele via a analogia entre ressonância quântica e clássica como sendo puramente matemática. Ingold também fez uma crítica severa à ideia de que as estruturas ressonantes tivessem existência real. Seu argumento se baseava no fato de que os estados não-perturbados usados para descrever a molécula, embora relacionados às fórmulas químicas clássicas, não correspondem à realidade; o verdadeiro estado da substância é encontrado por meio da perturbação desses estados (Freire, 2011, p. 347-350).

A confusão entre ressonância e tautomeria (equilíbrio químico) perdurou por um tempo considerável. Para Ingold, que via as estruturas ressonantes como irrealis, não fazia sentido confundir mesomeria com tautomeria, pois a última envolve a presença alternada de moléculas em estados distintos ao longo do tempo, enquanto

na ressonância isso não ocorre. Assim, o termo "estado" teria significados diferentes para formas tautoméricas e ressonantes (Freire, 2011, p. 349-350).

Nevil V. Sidgwick (1873-1952), presidente da Chemical Society of London (atual Royal Society of Chemistry) de 1936 a 1937, também criticou essa identificação, considerando que o termo "ressonância" sugeria erroneamente que a molécula oscilava entre dois estados. Ele sugeriu o uso de outro termo, como mesomerismo. Para Wheland, ressonância e mesomeria seriam equivalentes, distinguindo-as da tautomeria, pois, enquanto as estruturas ressonantes não existem de forma real, as tautoméricas são concretas e podem ser isoladas e identificadas (Freire, 2011, p. 349-350).

A história do conceito de ressonância revela que, embora a ideia tenha surgido com Pauling, com um caráter realista e associada ao movimento de elétrons, ligações e estruturas químicas, a controvérsia que se seguiu culminou na aceitação da ressonância como um instrumento teórico útil para representar estruturas (Freire, 2011, p. 353). Esta seção foi restrita ao capítulo "Teoria da Ressonância: História e Ensino", atribuído à Nídia Franca Roque e José Luis P. B. Silva, na parte III do livro "Teoria Quântica: Estudos Históricos e Implicações Culturais". O capítulo em questão não só fornece a explicação sobre o tópico, como também aborda questionamentos e diferentes posicionamentos sobre a natureza do fenômeno, alinhando-se à abordagem adotada neste trabalho.

Do átomo às partículas

A palavra grega *átomos* significa "indivisível", a palavra latina *partícula* por sua vez significa "pequena parte", e ambas estão relacionadas ao conceito de atomismo. Em um cenário moderno, a palavra átomos é usada para se referir às entidades fundamentais da química, enquanto partícula é utilizada na física fundamental. Na mecânica quântica relativística, por exemplo, as partículas são descritas como representações irredutíveis e de dimensão finita do grupo de Poincaré, possuindo valores específicos de spin e massa. Além disso, cada partícula tem uma antipartícula, com a mesma massa, mas carga oposta (Vissani, 2021).

Ernest Rutherford (1871-1937), por volta de 1911, utilizava partículas alfa — na época, não se sabia exatamente o que eram essas partículas — para bombardear átomos, almejando investigar a estrutura interna dos mesmos. A fonte

dessas partículas era o polônio, que emite-as em todas as direções. Esse elemento químico foi descoberto pelo casal Curie e nomeado por Maria Salomea Skłodowska — ou Marie S. Curie — (1867-1934) em homenagem ao seu país de origem. Rutherford, no entanto, interessava-se apenas pelas que colidiam com um alvo. Para isso, utilizou um anteparo móvel que permitia detectar as partículas alfa após atravessarem finas folhas de metal (Ostermann, 2001; Jamal, 2022).

O modelo conhecido como “pudim de passas”, proposto em 1897 por Joseph J. Thomson (1856-1940), descrevia o átomo como uma esfera de carga positiva na qual os elétrons, de carga negativa, estariam embebidos. Por ele, era esperado que as partículas alfas atravessassem o átomo, sofrendo apenas pequenos desvios devido à carga positiva distribuída uniformemente. Porém, algumas retrocederam na direção oposta, como se houvessem colidido com algo massivo, resultado incompatível com o modelo. Seus experimentos indicaram a existência de um núcleo sólido, com toda a carga positiva e quase toda a massa do átomo concentrada. Os elétrons, mais leves, ocupariam uma região vazia ao redor do núcleo. Em 1914, foi sugerido um modelo no qual o núcleo seria composto por prótons e elétrons, contribuindo para a evolução da teoria atômica (Ostermann, 2001).

Na década de 1930, a teoria de Enrico Fermi (1901–1954) introduziu a criação e aniquilação de partículas no decaimento beta em interações eletromagnéticas e fortes. Sua teoria desafiou a ideia de partículas eternas, pensamento que foi substituído lentamente. Wolfgang Ernst Pauli (1900-1958), por exemplo, em 1930, sugeriu a presença dos neutrinos contidos no núcleo antes do decaimento. O neutrino seria uma partícula de difícil detecção, que explicava o comportamento de núcleos radioativos, que decaem de maneira espontânea ao emitirem partículas. Sua hipótese foi confirmada experimentalmente entre 1930 e 1955, com a detecção experimental do neutrino ocorrendo em 1956. Assim, na década de 30, eram conhecidas as partículas: elétron, próton, nêutron — descoberto em 1932 — e neutrino (Ostermann, 2001; Moreira, 2007; Vissani, 2021).

O estudo do núcleo atômico pode avançar através do desenvolvimento de técnicas de aceleradores de partículas, o que permite sua colisão com o núcleo, resultando em sua fragmentação. O objetivo era compreender como os núcleons (prótons e nêutrons) permanecem unidos e a origem das forças interpartículas. Experimentos revelaram que novas partículas foram criadas a partir do núcleo fragmentado, muitas quais já haviam sido previstas teoricamente. Mesmo instáveis,

essas partículas possuem tempo de vida suficiente para que propriedades, como massa, carga elétrica e spin, sejam determinadas (Ostermann, 2001). Em 1935, Hideki Yukawa (1907-1981) propôs o píon, méson que garante a coesão dessas partículas subatômicas, cuja evidência foi obtida em 1947 (Moreira, 2007).

Questões como a estabilidade e conversão do próton e do múon foram abordadas nos anos 1940, com a proposta de Wigner em 1949, sobre a conservação do número bariônico, elucidando que o número de partículas pesadas (como prótons) permanece constante em interações. Em pouco tempo, foi sugerido que leis semelhantes se aplicam aos léptons. Ressalta-se que, os mesmos princípios já haviam sido descritos por Hermann Weyl (1885–1955) e Ernst Carl Gerlach Stueckelberg (1905–1984), embora tratando de “número de partículas pesadas”, em vez de “número bariônico (Vissani, 2021).

Murray Gell-Mann (1929-2019) e Yuval Ne'eman (1925-2006), descobriram que partículas podiam ser agrupadas, utilizando métodos matemáticos conhecidos como teoria de grupos, em famílias de oito — classificação octal — com características semelhantes. Todas as partículas de uma família compartilhavam spin, número bariônico e massa (aproximadamente) iguais. Eles fizeram para as partículas elementares o que Dmitri I. Mendeleev (1834-1907) fez para os elementos químicos, uma “tabela periódica”. Em 1953, Gell-Mann sugeriu que algumas partículas subatômicas possuíam uma propriedade chamada estranheza, que influenciava a velocidade com que decaíam. Embora essa propriedade não fosse completamente compreendida, sua conjectura explicava o comportamento atípico de certas partículas (Moreira, 2007).

Léptons são partículas que não se combinam para formar hádrons, pois não interagem via força forte. Na época, já eram conhecidas três: elétron, múon e neutrino. Em 1961, o grupo foi ampliado com a adição de um novo neutrino (ν_μ), associado ao múon, formando o conjunto: elétron (e^-), múon (μ) e neutrinos (ν_e e ν_μ) (Ostermann, 2001). No mesmo ano, Sheldon Lee Glashow (1932–) propôs uma unificação da interação eletromagnética e da interação fraca. Devido ao curto alcance da interação fraca, as partículas mediadoras da teoria (bósons vetoriais) deveriam ser muito massivas. No entanto, para garantir a renormalizabilidade do modelo de Glashow, as partículas mediadoras das interações eletromagnética e fraca não poderiam ser massivas. Para resolver esse impasse, Robert Brout (1928–2011), François Englert (1932–), Gerald Guralnik (1936–2014), Carl Richard Hagen

(1928–2023), Tom Kibble (1932–2016) e Peter Ware Higgs (1929–) sugeriram independentemente, que os bósons vetoriais W^+ , W^- e Z^0 adquirissem massa devido a um campo bosônico (Pimenta, 2013).

Em 1964, Gell-Mann e George Zweig (1937-) concluíram independentemente que os padrões observados nos nucleons (hádrons do núcleo atômico) poderiam ser explicados pelo que mais tarde seria denominado quarks (Moreira, 2007). A combinação de três partículas — *up* (u), *down* (d) e *strange* (s) — explicava todos os hádrons conhecidos. Segundo a teoria, essas partículas eram fundamentais e indivisíveis, análogas aos átomos de Demócrito de Abdera (século V-IV a.C.), possuíam raio nulo e se comportavam como pontos geométricos, assim como léptons, dentro do limite de 10^{-16} cm. Essa seria a composição do próton: uud e do nêutron: udd de acordo com a teoria (Ostermann, 2001).

A hipótese dos quarks, proposta por Murray Gell-Mann e George Zweig, é um exemplo clássico do que Popper chamaria de “conjetura audaciosa”. Inicialmente recebida com ceticismo, enfrentou resistência no chamado “fórum institucional” — formado por periódicos, associações científicas e autoridades acadêmicas — que, embora fundamental para consolidar disciplinas, também pode agir como barreira à aceitação de ideias inovadoras. Gell-Mann, mesmo sem confirmação experimental dos quarks, não só manteve sua posição, como foi agraciado com o Prêmio Nobel em 1969. Já Zweig, demitido por suas propostas, só teve seu reconhecimento restabelecido anos depois, quando a hipótese foi confirmada, recebendo então ofertas de instituições de prestígio (Moreira, 2007; Moreira, 2017).

O campo responsável por atribuir massa às partículas elementares é o campo escalar fundamental, representado pelo bóson de Higgs. Previsto por Peter Higgs (1929-) em 1964 e detectado em julho de 2012 no Large Hadron Collider (LHC), com resultados corroborados em 2013, concebendo a Higgs e François Englert (1932-) o Prêmio Nobel em reconhecimento à sua previsão teórica. Ainda em 1964, Oscar Greenberg (1932-) sugeriu que os quarks possuísssem uma propriedade, intitulada de cor, semelhante à carga elétrica, mas com três variações, ao invés de duas: vermelho, verde e azul. Quarks possuem cores positivas, enquanto antiquarks têm cores negativas (antivermelho, por exemplo). Assim, a cor se tornou uma propriedade da matéria, sendo os quarks “coloridos”, e os léptons “brancos” (Moreira, 2007; Moreira, 2017; Souza, 2019).

Em 1975, foi descoberto o quark charm (c), expandindo o grupo. Entre 1977 e 1978, foi identificado o quinto lépton, o tau (τ), e o quinto quark, o bottom (b). Foi então postulada a existência de um novo neutrino, o neutrino do tau ($\nu\tau$). A existência dos glúons foi confirmada em 1979, em um colisor elétron/pósitron em Hamburgo. Na época, era o único colisor com energia suficiente para detectar essas partículas. O sexto quark, denominado quark top (t), foi finalmente detectado em 1995 pelos físicos experimentais, no Fermilab. Os quarks c e t também foram previstos teoricamente antes de serem descobertos. Assim, até 1998, eram conhecidos seis quarks e seis léptons, partículas essas que formam a base do modelo padrão da física de partículas (Ostermann, 2001; Moreira, 2007).

Há algumas limitações e questões não resolvidas no modelo padrão de partículas, como o número excessivo de parâmetros, a falta de explicação sobre a constituição da matéria pelas partículas e energia escura, a assimetria matéria-antimatéria, experimentos que o desafiam, como os estudos das propriedades magnéticas do múon g-2, a hierarquia de Gauge, o acoplamento de Yukawa, a ausência da graviton e as oscilações de neutrinos. Por esses e outros motivos, têm sido propostas extensões e modelos alternativos, por exemplo, o modelo supersimétrico, o modelo technicolor e a hipótese de dimensões extras (Moreira, 2009; Pimenta, 2013; Santos, 2024).

Na investigação das propriedades magnéticas do múon, um experimento com o múon g-2 conduzido no Fermilab, os resultados revelam uma discrepância em relação às previsões, sugerindo duas possibilidades. Sendo elas, existência de erros teóricos e/ou experimentais, que questionam a fundamentação do conhecimento atual, ou indicam uma "nova física", que envolve interações com campos, forças e partículas ainda desconhecidas. Porém, é preciso cautela, pois as medições podem refletir apenas flutuações estatísticas (Santos, 2024). Sobre a matéria escura, a supersimetria postula a existência de uma nova família de partículas, na qual cada partícula elementar do modelo padrão teria uma "superparceira" mais massiva. Devido à sua maior massa, essas partículas se moveriam mais lentamente do que as conhecidas, o que poderia compor a matéria escura "fria" (Moreira, 2009).

Esse modelo não descreve apenas as partículas elementares e suas interações, mas também reflete a dinâmica do desenvolvimento científico. Seu avanço evidencia as limitações de uma abordagem puramente empirista-indutivista e oferece uma oportunidade para compreender a construção do conhecimento. A

análise histórica dessa evolução mostra que, embora a visão empirista-indutivista já tenha sido superada por filósofos contemporâneos, ela ainda persiste no ensino de Ciências. Isso se manifesta na abordagem didática do "método científico", frequentemente apresentado como um processo linear e rígido, iniciado por uma observação neutra e concluído com uma descoberta. Apesar de seu sucesso, esse modelo ainda apresenta questões em aberto e não é considerado a teoria definitiva da matéria (Ostermann, 2001).

Partículas fundamentais da matéria

O atual modelo padrão das partículas elementares classifica 17 partículas fundamentais, corroboradas experimentalmente, em partículas de matéria e partículas de força (Moreira, 2017). As partículas e antipartículas elementares, como quarks (cada um com suas três cores), léptons e bósons mediadores são os blocos fundamentais da matéria (Pimenta, 2013). A antimatéria é composta por partículas com massa e spin idênticos aos da matéria, mas com cargas opostas (Moreira, 2007). A necessidade de antipartículas na teoria é demonstrado por diversos raciocínios que combinam a relatividade e a mecânica ondulatória, como os de Feynman e de Stueckelberg (Vissani, 2021). Segundo o modelo padrão, léptons e quarks são verdadeiramente elementares, pois não possuem estrutura interna, diferente dos bárions e mésons (Moreira, 2009).

Para que uma partícula seja considerada uma partícula elementar, precisa ter uma vida média suficiente para permitir que efeitos observáveis e mensuráveis sejam detectados nos experimentos. Partículas elementares não são exatamente corpúsculos — corpos extremamente pequenos. Segundo Bachelard, não se pode atribuir dimensões absolutas a esse corpúsculo, apenas uma ordem de grandeza que define mais uma zona de influência do que uma existência bem definida. Ele existe no espaço em que atua, mas não pode ser atribuído a um lugar preciso nem a uma forma definida (Moreira, 2007). Outra concepção errônea, até na física clássica, é a de vácuo como um espaço vazio, sem matéria ou energia. Mesmo sem matéria, o espaço é preenchido por campos e ondas (Moreira, 2009).

Conjeturados por Gell-Mann e Zweig, os quarks não são encontrados isoladamente, permanecendo confinados em hádrons: bárions, quando compostos por três quarks, como prótons e nêutrons ou três antiquarks, e mésons, quando

composto de um quark e um antiquark, como pión. São classificados em seis tipos (sabores): up (u), down (d), charm (c), strange (s), top (t) e bottom (b). Eles possuem uma propriedade denominada cor, podendo assumir três variantes — vermelho, verde (amarelo) e azul. A relação de 3 cores por 6 diferentes partículas dá um total de 18 quarks. Além disso, como cada partícula possui uma antipartícula correspondente, o número final é 36 quarks (Ostermann, 2001; Moreira, 2007; Moreira, 2009; Moreira, 2017).

O número de léptons no modelo padrão também é seis. Sendo eles: elétron (e^-), neutrino do elétron (ν_e), múon (μ^-), neutrino do múon (ν_μ), tau (τ^-) e neutrino do tau (ν_τ). O elétron é o lépton mais conhecido, seguido pelo múon, tau e três neutrinos (do elétron, do múon e do tau). Contabilizando as antipartículas, são 12. São considerados por alguns, os únicos verdadeiramente elementares, por não possuírem estrutura interna ou uma composição, como os hádrons — por quarks (Ostermann, 2001; Moreira, 2007; Moreira, 2009; Moreira, 2017).

Elétrons, prótons, nêutrons e quarks são exemplos de partículas com spin fracionário ou semi-inteiro, chamadas férmions, que seguem a estatística de Fermi-Dirac e obedecem ao Princípio da Exclusão de Pauli, que afirma que duas partículas do mesmo tipo não podem ocupar o mesmo estado de energia e spin, o que implica que quarks do mesmo tipo não podem ocupar o mesmo estado (Moreira, 2007; Moreira, 2017).

Ao tentar explicar os fenômenos para as construções de outras partículas a partir dessas e as suas devidas interações, se faz necessário forças e partículas mediadoras — fóton, glúon, gráviton (existência não confirmada experimentalmente), W e Z . As interações entre quarks são descritas pela cromodinâmica quântica, onde estão cercados por glúons, e as interações entre elétrons é descrita na eletrodinâmica quântica, onde estão envolvidos por uma nuvem de pósitrons — antielétron — virtuais (Ostermann, 2001; Moreira, 2007; Moreira, 2009; Moreira, 2017; Souza, 2019).

A intermediação das interações ocorre pela emissão e absorção de partículas virtuais, geralmente chamadas de bósons mediadores. Todos os bósons, seja composto por férmions — não são elementares —, fundamentais ou de calibre, possuem spin inteiro e não obedecem ao princípio de exclusão de Pauli, o que permite que várias partículas ocupem o mesmo estado quântico. Isso ocorre porque seguem a estatística de Bose-Einstein (Moreira, 2017).

Forças fundamentais, partículas virtuais e partículas radioativas

O modelo padrão é, além de modelo, um referencial teórico que incorpora a cromodinâmica quântica (teoria da interação forte) e a teoria eletrofraca. Na mecânica quântica, quando duas partículas interagem (existem quatro interações), sempre existe um estado em que alguma propriedade (existem quatro propriedades) é compartilhada, criando uma interação de troca. Para os núcleons, Heisenberg sugeriu que essa propriedade seria a carga — de modo geral, até o momento existe carga elétrica (interação eletromagnética), carga cor (interação forte), carga fraca (interação fraca) e massa (interação gravitacional). Embora sejam 4 interações, 4 forças e 4 propriedades, isso não implica que todas as partículas possuam essas quatro propriedades e participem de todas as interações. Além disso, a teoria eletrofraca unifica a interação eletromagnética com a interação fraca e há também o interesse por uma unificação ainda maior das forças (Moreira, 2007; Moreira, 2009; Souza, 2019).

As partículas mediadoras das forças fundamentais frequentemente aparecem na teoria como partículas virtuais, sendo por vezes usados como sinônimos, embora também possam ser reais. As partículas reais obedecem à conservação de energia e são capazes de fazer cliques em detectores Geiger. Por outro lado, as partículas virtuais são entidades efêmeras, caso não haja um aporte energético suficiente para se tornarem partículas reais, sem massa definida que podem violar a conservação da energia, mas apenas por um período extremamente curto. Seu surgimento está diretamente relacionado às relações de incerteza da mecânica quântica (princípio da incerteza de Heisenberg), existindo dentro de uma região restrita do espaço após “tomarem emprestado energia do campo”. Quanto maior a energia emprestada, menor o tempo que a partícula virtual pode existir (Ostermann, 2001; Moreira, 2007; Moreira, 2009).

As interações entre partículas ocorrem por meio de campos, cada um associado a uma partícula mediadora (geralmente um bóson de calibre e vetorial). Todas elas adquirem propriedades a partir do campo de Higgs, um campo escalar complexo (Souza, 2019). O fóton é a partícula mediadora da interação — força — eletromagnética, que ocorre entre partículas carregadas eletricamente. O glúon, da interação forte (cor). As partículas W e Z , da interação fraca. O postulado gráviton,

mediador da gravidade, que atua entre corpos massivos, nunca foi detectado. Todas as demais forças, como forças elásticas, intermoleculares, interatômicas e interiônicas resultam dessas interações. Massa e carga elétrica são propriedades essenciais da matéria (Moreira, 2007; Moreira, 2009; Moreira, 2017; Souza, 2019). A explicação para uma partícula adquirir massa é sua interação com campo de Higgs, mediado pelo bóson (escalar) de Higgs. Uma partícula real, ao interagir com esse campo, é polarizada por bósons — ou pelo bóson — de Higgs, adquirindo então massa (Moreira, 2009).

Partículas carregadas eletricamente interagem com o campo eletromagnético — composto por fótons —, sofrendo uma força, que permite a “troca” de fótons entre si, sendo esses, portanto, os “portadores/mensageiros” do eletromagnetismo (Moreira, 2007). No campo eletrodinâmico é gerada uma força de atração entre dois objetos com cargas opostas, ocorrendo pela troca de fótons virtuais (Moreira, 2009). Essa interação é responsável pelo movimento dos elétrons nos orbitais atômicos. Atua em corpos com carga elétrica, fenômenos magnéticos e também explica propriedades da matéria e ligações químicas entre compostos, como as pontes de hidrogênio e a ligação de Van der Waals (Souza, 2019).

A força forte mantém os quarks confinados dentro de hádrons, o que permite rearranjos e a criação de pares quark-antiquark a partir de outros, mas não altera o sabor dos quarks. A atração entre os quarks é determinada pela propriedade “cor”, mediada pelas partículas glúons, responsáveis pela interação com a força forte (Ostermann, 2001). Glúons também possuem cor, estão sempre agrupados, têm massa e spin 1. É um termo genérico para os oito tipos existentes. Não se sabe quais dos oito quanta do campo participam de uma interação específica (Moreira, 2007). De maneira análoga ao campo eletrodinâmico, um campo cromodinâmico cria uma força de atração entre quarks por meio da troca de glúons virtuais (Moreira, 2009).

A força fraca consegue modificar o sabor dos quarks. Por exemplo, o quark s do bárion Λ^0 pode se transformar em quark u por meio da emissão de bóson W^- , partícula mediadora da força fraca. Esse bóson, por sua vez, decai em quark d e quark u (Ostermann, 2001). Entre todos os mediadores, apenas os bósons W e Z possuem massa. Existe uma equivalência entre massa e energia, pois massa é uma forma de energia (Moreira, 2007). Porém, é equivocado na física de altas energias e na física nuclear, a ideia de transformar energia em matéria e vice-versa. A energia

se conserva e não se transforma em outra entidade, as transformações ocorrem entre diferentes partículas. Assim, são os seus portadores e sua forma de manifestação que podem mudar (Moreira, 2009).

Na hipótese da gravitação de Newton, um corpo com massa gera um campo — gravitacional —, que exerce força sobre outro(s). De maneira análoga, um corpo carregado eletricamente gera um campo — eletromagnético —, que exerce força sobre outro(s). Porém, se em repouso, manifesta-se apenas o campo elétrico, em movimento, surge também o magnético. No domínio subatômico, a força gravitacional é considerada desprezível e com spin hipoteticamente 2. Ademais, a gravidade não atua apenas sobre a massa, mas também sobre a energia, como no caso dos fótons (Moreira, 2009). Por curiosidade, as interações entre as partículas podem em geral ser representadas por diagramas de Feynman, que possibilitam a representação visual das expressões matemáticas que descrevem os cálculos das complexas integrais envolvidas em física de partículas (Pimenta, 2013).

Popularmente conhecida como "a partícula de Deus", nome dado pelo físico L. Lederman (1922–2018) em seu livro de divulgação científica *"A partícula de Deus: Se o universo é a resposta, qual é a pergunta?"* (*The God particle: If the universe is the answer, what is the question?*), o bóson de Higgs está associado ao campo de Higgs, que confere massa — uma propriedade intrínseca — às partículas. Partículas que interagem com esse campo adquirem massa, como quarks, enquanto as que não interagem permanecem sem massa, deslocando-se à velocidade da luz, como os fótons e outras partículas virtuais. Esse campo permeia todo o espaço, sem essa explicação, seria necessário outro mecanismo para explicar a própria massa do bóson de Higgs. A conjectura do mecanismo de Higgs propõe um campo permeando todo o espaço. Porém, o modelo padrão supersimétrico, uma extensão do modelo padrão, prevê a existência de cinco bósons de Higgs (Moreira, 2009; Pimenta, 2013; Moreira, 2017; Souza, 2019).

Essa interação "retarda" partículas — como bósons massivos, quarks e léptons. O que lhes confere inércia. O bóson de Higgs é a quantização do campo de Higgs, portanto, é o estado de excitação de energia do campo, ele possui spin 0, não é uma partícula de calibre nem vetorial, sendo considerado escalar. Após a comprovação experimental das partículas massivas mediadoras da interação fraca, W e Z , o foco passou a ser a busca pelo bóson de Higgs, detectado em julho de 2012 (Moreira, 2009; Moreira, 2017). Seu campo permeia todo o espaço. Seu

comportamento é análogo a um fluido que possui viscosidade não nula. Logo, partículas que interagem enfrentam uma resistência ao movimento, dando origem ao que se entende como massa/ inércia. Quanto maior a massa, maior a resistência que ela encontra ao campo, explicando o alcance reduzido de algumas interações mediadas por bósons massivos, enquanto algumas partículas sem massa possam se mover no vácuo à velocidade da luz (Souza, 2019).

Complementado os adendos, a radiação alfa (α) ou a partícula α , é composta por dois prótons e dois nêutrons — núcleo de hélio. Ela se faz aparente no decaimento do rádio-226 (^{226}Ra), por exemplo, que, ao emitir uma delas, se transforma em radônio-222 (^{222}Rn) (Ostermann, 2001). Por sua vez, a emissão de partículas beta (β) é descrita pela teoria eletrofraca como uma transformação entre quarks mediada por bósons de calibre. No decaimento β^- , um quark d de um nêutron transforma-se em um u , com a emissão de um bóson W^- , que rapidamente decai em um elétron e um antineutrino eletrônico. No decaimento β^+ , um quark u de um próton transforma-se em um d , com a emissão de um bóson W^+ , que decai em um pósitron e um neutrino eletrônico (Souza, 2019).

ANEXO A – FTIR dos componentes

SHIMADZU

