



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DOS MATERIAIS

ANNA CLAUDIA SANTOS MENDONÇA

**VETORIZAÇÃO DE ÁCIDO FERÚLICO COMO ESTRATÉGIA DE  
TRATAMENTO PARA O TRANSTORNO DE DEPRESSÃO**

RECIFE

2025

ANNA CLAUDIA SANTOS MENDONÇA

**VETORIZAÇÃO DE ÁCIDO FERÚLICO COMO ESTRATÉGIA DE  
TRATAMENTO PARA O TRANSTORNO DE DEPRESSÃO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências dos Materiais.

**Área de concentração:** Materiais não metálicos.

**Orientador:** Prof. Dr. Severino Alves Júnior.

**Coorientadora:** Dr<sup>a</sup>. Aline Ferreira Pinto.

RECIFE, 2025.

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Mendonça, Anna Claudia Santos.

Vetorização de ácido ferúlico como estratégia de tratamento para o transtorno de depressão / Anna Claudia Santos Mendonça. - Recife, 2025.

119f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, 2025.

Orientação: Severino Alves Júnior.

Coorientação: Aline Ferreira Pinto.

Inclui referências e apêndices.

1. Nanopartículas mesoporosas; 2. Sílica; 3. Ácido ferúlico; 4. MCM-48; 5. Citotoxicidade; 6. Barreira hematoencefálica. I. Alves Júnior, Severino. II. Pinto, Aline Ferreira. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

ANNA CLAUDIA SANTOS MENDONÇA

**VETORIZAÇÃO DE ÁCIDO FERÚLICO COMO ESTRATÉGIA DE  
TRATAMENTO PARA O TRANSTORNO DE DEPRESSÃO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências dos Materiais.

**Área de concentração:** Materiais não metálicos.

APROVADA EM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Eduardo Padrón Hernández  
(Universidade Federal de Pernambuco)

---

Rodrigo da Silva Viana  
(Universidade Federal de Alagoas)

---

Dayane Kelly Dias do Nascimento Santos  
(Universidade Federal de Pernambuco)

*Dedico este trabalho à minha família, que sempre esteve ao meu lado, oferecendo amor e apoio incondicional. Aos meus amigos, pelo incentivo e companheirismo ao longo desta jornada. Aos meus colegas de profissão, que compartilharam conhecimento e experiências valiosas. E a todos que, de alguma forma, contribuíram para que esta trajetória não fosse apenas uma passagem, mas uma verdadeira realização pessoal.*

## AGRADECIMENTOS

Início meus agradecimentos às quatro pessoas que tornaram tudo possível: minha irmã, Bianca Santos Mendonça, minha mãe, Sueli dos Santos, meu pai, Oswaldir Mendonça, e minha madrinha, Ana Maria Sant'Anna Lentino. Além de contribuírem para minha formação acadêmica até esta etapa, foram fundamentais na construção da mulher que sou hoje. Sou imensamente grata por todo o investimento em mim, pelo apoio incondicional, pelo carinho, pelo incentivo e até mesmo pelas dificuldades que enfrentamos juntos. Cada um, com sua visão de mundo e sua maneira única de enxergar a vida, procurou me proporcionar o melhor de si e oferecer aquilo que acreditava ser o melhor para mim. Essa dedicação me inspirou a buscar sempre o meu melhor, não apenas para mim mesma, mas também para o mundo e para as pessoas ao meu redor. Agradeço profundamente por cada experiência e aprendizado que me proporcionaram.

Em seguida, expresso minha gratidão às pessoas que formalmente tornaram este momento possível: meu orientador, Severino Alves Júnior, e minha coorientadora, Aline Ferreira Pinto. Além deles, agradeço a todos os colaboradores que contribuíram para a realização deste trabalho. Os camundongos utilizados neste estudo foram gentilmente cedidos pela Profa. Dra. Carolina Demarchi Munhoz, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP), vinculada ao Laboratório de Neuroendocrinofarmacologia e Imunomodulação. Os experimentos de isolamento celular foram conduzidos pela pós-doutoranda Érica de Almeida Duque, sob supervisão da referida docente. No entanto, um agradecimento especial para Wilza Wanessa Melo França, que acompanhou e aprendeu comigo muito dessa trajetória e tornou-a possível no dia de hoje. Para não me estender demasiadamente, não mencionarei individualmente cada um, mas deixo registrado meu profundo agradecimento a todos.

Essas pessoas me mostraram que a pesquisa no Brasil pode enfrentar inúmeras dificuldades, mas também me ensinaram algo essencial: a pesquisa não é uma atividade solitária. Para que seja bem-sucedida, ela precisa ser colaborativa, e cada contribuição, por menor que pareça, tem um papel fundamental na construção do conhecimento.

Aproveitando essa reflexão sobre a importância de cada parte no processo de aprendizado, expresso minha sincera gratidão a todos os professores que fizeram parte da minha formação. Cada um, com seu conhecimento e dedicação, deixou uma marca na minha trajetória acadêmica.

Por último, mas não menos importante, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte deste processo, como Célia Cristiane dos Santos Moraes, Eduardo Vinícius Albuquerque Lourena, Victor Alves da Costa, Thiago de Moraes Martins, Adriana Ellen de Farias, Yêda Hiramine e Shellyda de Fátima Silva Barbosa. Infelizmente, não posso nomear cada uma individualmente, mas isso apenas reforça o privilégio de ter ao meu redor pessoas que me fazem sentir verdadeiramente rica.

Essas pessoas estiveram comigo nos momentos tristes e felizes, abriram espaço para que eu entrasse em suas vidas e me permitiram conhecê-las e ser reconhecida por elas. Ao longo dessa trajetória, sou imensamente grata pela paciência, pelo apoio incondicional, pelas experiências compartilhadas e pelas trocas de perspectivas que enriqueceram minha caminhada. Agradeço por me emprestarem suas famílias, por me ajudarem a crescer como pessoa e por permitirem que eu também fizesse parte do crescimento de cada um de vocês.

*“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar menos os pensamentos”.*

*Paulo Baleki*



## RESUMO

As nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) têm sido amplamente estudadas em função de suas propriedades estruturais singulares. Plataformas terapêuticas baseadas em MSNs apresentam vantagens relevantes, como controle preciso de tamanho e morfologia, baixa toxicidade, excelente biocompatibilidade, estabilidade em condições fisiológicas e alta biossegurança, tornando-as promissoras para aplicações clínicas. O ácido ferúlico (AF), por sua vez, apresenta reconhecido potencial anti-inflamatório e efeitos moduladores em múltiplas vias de sinalização, sendo descrito como neuroprotetor em modelos animais de doenças neurodegenerativas. Neste contexto, a presente dissertação teve como objetivo sintetizar e caracterizar nanopartículas de sílica mesoporosa do tipo MCM-48, bem como avaliar sua aplicação como sistema carreador de AF em estratégias terapêuticas voltadas para transtornos depressivos. As nanopartículas foram obtidas pelo método de Stöber modificado e posteriormente funcionalizadas com 3-(aminopropil)triethoxisilano (APTES), visando aumentar a afinidade com o composto bioativo. A caracterização foi conduzida por meio de diversas técnicas analíticas, incluindo microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios X (DRX), espectroscopia no infravermelho (FTIR), análises térmicas (TG/DTG/DSC), determinação do potencial zeta, índice de polidispersão (PDI) e análise de área superficial específica (BET). A adsorção do AF foi confirmada por espectroscopia, e a citotoxicidade foi avaliada em células endoteliais cerebrais primárias de camundongo e na linhagem humana HBMEC, submetidas a diferentes tempos de incubação e concentrações. Os resultados demonstraram que a MCM-48 encorajam à boa biocompatibilidade e que a conjugação MCM-48-AF promoveu efeitos positivos na viabilidade celular, especialmente após 24 horas de incubação na concentração de 100 µg/mL, superando, em alguns casos, a eficácia do AF livre. Além disso, ensaios de permeabilidade simulando a barreira hematoencefálica, com marcação por rodamina 6G, evidenciaram a retenção das nanopartículas no filtro, restringindo sua passagem. Embora os resultados obtidos sejam encorajadores quanto à biocompatibilidade e ao desempenho *in vitro*, são necessárias novas investigações para o desenvolvimento de métodos mais eficientes de encapsulamento ou conjugação, bem como a exploração de diferentes matrizes ou modificações superficiais que favoreçam a incorporação rápida e estável do AF.

**Palavras-chave:** nanopartículas mesoporosas; sílica; ácido ferúlico; MCM-48; citotoxicidade; barreira hematoencefálica.

## ABSTRACT

Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) have been extensively investigated due to their unique structural properties. Therapeutic platforms based on MSNs offer several advantages, including precise control of size and morphology, low toxicity, excellent biocompatibility, stability under physiological conditions, and high biosafety, making them promising candidates for clinical applications. Ferulic acid (FA) exhibits well-documented anti-inflammatory potential and modulatory effects on multiple signaling pathways, being reported to exert neuroprotective effects in animal models of neurodegenerative diseases. In this context, the present dissertation aimed to synthesize and characterize mesoporous silica nanoparticles of the MCM-48 type and to evaluate their application as a drug delivery system for FA in therapeutic strategies for depressive disorders. The nanoparticles were synthesized using a modified Stöber method and subsequently functionalized with 3-(aminopropyl)triethoxysilane (APTES) to enhance their affinity for the bioactive compound. Characterization was performed using several analytical techniques, including scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (FTIR), thermal analyses (TG/DTG/DSC), zeta potential, polydispersity index (PDI), and specific surface area analysis (BET). FA adsorption was confirmed by spectroscopic analysis, and cytotoxicity was evaluated in primary mouse brain endothelial cells and the human HBMEC cell line, subjected to different incubation times and concentrations. The results demonstrated that MCM-48 nanoparticles exhibit good biocompatibility and that MCM-48-FA conjugation produced positive effects on cell viability, particularly after 24 h of incubation at a concentration of 100 µg/mL, in some cases surpassing the efficacy of free FA. Moreover, permeability assays simulating the blood-brain barrier, using rhodamine 6G labeling, revealed nanoparticle retention in the filter, limiting their passage. Although the findings are encouraging regarding biocompatibility and in vitro performance, further investigations are required to develop more efficient encapsulation or conjugation methods, as well as to explore alternative matrices or surface modifications that enable rapid and stable FA incorporation.

**Keywords:** mesoporous nanoparticles; silica; ferulic acid; MCM-48; cytotoxicity; blood-brain barrier.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>°C</b>	Grau Celsius
<b>μm</b>	Micrômetro
<b>AF</b>	Ácido Ferúlico
<b>APTES</b>	3-(aminopropil)triethoxisilano
<b>ATM</b>	Pressão atmosférica
<b>BDNF</b>	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i> (Fator neurotrófico derivado do cérebro)
<b>BET</b>	Modelo de Brunauer, Emmett, Teller
<b>BHE</b>	Barreira hematoencefálica
<b>BJH</b>	Modelo de Banet, Joyner e Halenda (BJH)
<b>cm</b>	Centímetro
<b>cm<sup>3</sup></b>	Centímetro cúbico
<b>cmc</b>	Concentração Micelar Mínima
<b>CTAB</b>	Brometo de cetiltrimetilamônio
<b>DCC</b>	Doença coronária cardíaca
<b>DLS</b>	Dynamic Light Scattering (Espalhamento de Luz Dinâmico)
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DSC</b>	Differential Scanning Calorimetry (Calorimetria Exploratória Diferencial)
<b>DTG</b>	Differential Thermogravimetry (Termogrametria Diferencial)
<b>EC</b>	<i>Endotelial Cell</i> (Célula endotelial)
<b>EDS</b>	Energia dispersiva de Raios X
<b>FBS</b>	Fetal Bovine Serum (Soro Fetal Bovino)
<b>FTIR</b>	Espectroscopia de Infravermelho Transformada de Fourier

<b>g</b>	Grama
<b>HAADF</b>	High-Angle Annular Dark-Field (Campo escuro anular de alto ângulo)
<b>HBMEC</b>	Human Brain Microvascular Endothelial Cells
<b>IMAO</b>	Inibidores da Monoamina Oxidase
<b>IRSN</b>	Inibidores da recaptação da Serotonina-Norepinefrina
<b>ISRS</b>	Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina
<b>J</b>	Joule
<b>JT</b>	<i>Tight junction</i> (Junção estreita)
<b>kHz</b>	Quilohertz
<b>kV</b>	Quilovolt
<b>m/v</b>	Massa/Volume
<b>M41S</b>	Família de nanopartículas de sílica mesoporosas
<b>MCM</b>	Composição Móvel da Matéria N°48 (em inglês <i>Mobil Composition of Matter</i> )
<b>MCM-41</b>	Sílica mesoporosa <i>Composição Móvel da Matéria</i> (MCM) N° 41
<b>MCM-48</b>	Sílica mesoporosa <i>Composição Móvel da Matéria</i> (MCM) N° 48
<b>MCM-48-APTES</b>	Sílica mesoporosa <i>Composição Móvel da Matéria</i> (MCM) N° 48 funcionalizada com 3-(aminopropil)triétoxissilano
<b>MCT</b>	<i>Medium Chain Triglycerides</i> (Triglicerídeos de cadeia média)
<b>MEV</b>	Microscopia eletrônica de varredura
<b>mg</b>	Miligrama
<b>Min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>MSG</b>	<i>Monosodium glutamate</i> (Glutamato monossódio)

<b>MSN</b>	<i>Mesoporous silica nanoparticles</i> (Nanopartículas mesoporosas de sílica)
<b>MTT</b>	Brometo de 3-4,5-diMetil-Tiazol-2-il-2,5-difenilTetrazólio
<b>mW</b>	Miliwatt
<b>NC</b>	Nanocristais
<b>NMDA</b>	Receptor N-metil-D-aspartato
<b>PDI</b>	Índice de Polidispersividade
<b>pH</b>	Potential of Hydrogen (Potencial de hidrogênio)
<b>RPM</b>	Rotações por minutos
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TCA</b>	Antidepressivo Tricíclico
<b>TDM</b>	Transtorno depressivo Maior
<b>TEOS</b>	Tetraetil ortosilicato
<b>TGA</b>	Análise Termogravimétrica
<b>UFPE</b>	Universidade Federal de Pernambuco
<b>USP</b>	Universidade de São Paulo
<b>W</b>	Watt
<b>ZP</b>	Zeta Potential (Potencial Zeta)
<b>nm</b>	Nanômetro

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>18</b>
2.1. TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM) .....	18
2.2. CARACTERÍSTICAS DA DEPRESSÃO .....	21
2.3. DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO (DRT).....	22
2.4. PERMEABILIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (BHE) .....	24
2.5. PSICOFARMACOLOGIA PARA DEPRESSÃO .....	26
2.6. ÁCIDO FERÚLICO.....	28
2.7. PROPRIEDADES DE NANOESTRUTURAS .....	29
2.8. NANOCARREADORES .....	33
2.9. ESTRUTURAS MOLECULARES MESOPOROSAS .....	36
2.10. NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICA (MSN).....	38
2.11. PENEIRAS MOLECULARES MESOPOROSAS DE MCM-48.....	41
2.12. MECANISMO DAS NANOESFERAS DE SÍLICA DO TIPO MCM-48.....	42
2.13. MECANISMO DE ADIÇÃO DO APTES.....	43
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
3.1. OBJETIVO GERAL.....	45
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>46</b>
3.1. SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA DO TIPO MCM-48.....	46
3.2. FUNCIONALIZAÇÃO DE MCM-48 COM O AGENTE SILANO AMINOPROPIL 3- (TRIETOXISILANO) (APTES) (MCM48-APTES) .....	47
3.3. CURVA DE CALIBRAÇÃO DO ÁCIDO FERÚLICO .....	48
3.4. CURVA DE SOLUBILIDADE DO ÁCIDO FERÚLICO .....	50
3.6. CARACTERIZAÇÃO .....	51
3.6.1. Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	51
3.6.2. Difração de raios-X de pó (DRX).....	51
3.6.3. Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR) .....	52
3.6.4. Determinação do potencial zeta, do índice de polidispersão e do tamanho hidrodinâmico de partículas .....	52
3.6.5. Análise Termogravimetria (TG) e Termogravimetria derivada (DTG) .....	53
3.6.6. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	53
3.6.7. Adsorção/dessorção de nitrogênio .....	53
3.6.8. Linhagem celular e condições de cultivo das células endoteliais primárias.....	54
3.6.9. Cultura de células de linhagem do endotélio microvascular humano (HBMEC) ..	54

3.6.10.	Ensaio de citotoxicidade e viabilidade celular .....	55
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	58
4.1.	PARTE I: SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICA DO TIPO MCM-48 E MCM-48-APTES .....	58
4.1.1.	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) da estrutura sólida branca em pó ...	58
4.1.3.	Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR) da nanopartícula de sílica .....	62
4.1.4.	Difração de Raio X da nanopartícula mesoporosa de sílica (DRX) .....	63
4.1.5.	Microscopia eletrônica de varredura da MCM-48-APTES .....	64
4.1.6.	Espalhamento dinâmico de luz (DLS) das MCM-48-APTES .....	65
4.1.7.	Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR) de MCM-48-APTES .....	67
4.2.	PARTE II: ADSORÇÃO DO ÁCIDO FERÚLICO .....	68
4.2.1.	Determinação da curva de solubilidade do ácido ferúlico.....	69
4.2.2.	Avaliação da incorporação do ácido ferúlico na nanopartícula de sílica MCM-48	71
4.2.3.	Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR) do ácido ferúlico e sistema nanoparticulado .....	72
4.2.4.	Citotoxicidade <i>in vitro</i> do ácido ferúlico e dos sistemas nanoparticulados .....	75
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	89
	REFERÊNCIAS .....	90
	APÊNDICE A - ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) DA NANOPARTÍCULA DE SÍLICA.....	104
	APÊNDICE B - VIABILIDADE <i>IN VITRO</i> DO ÁCIDO FERÚLICO E DOS SISTEMAS NANOPARTICULADOS .....	106
	APÊNDICE C - ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E DERIVADA DA TERMOGRAVIMÉTRICA (DTG) DAS NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA.....	107
	APÊNDICE D - CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) DA NANOPARTÍCULA DE SÍLICA.....	109
	APÊNDICE E - ANÁLISE DE ÁREA SUPERFICIAL E POROSIDADE DA NANOPARTÍCULA DE SÍLICA.....	111
	APÊNDICE F - ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E DERIVADA DA TERMOGRAVIMÉTRICA (DTG) DA MCM-48-APTES .....	113
	APÊNDICE G - CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) DA MCM-48 .....	115
	APÊNDICE H - ANÁLISE DE ÁREA SUPERFICIAL E POROSIDADE DE MCM-48-APTES .....	117

## 1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) permanece como uma das principais causas de morbidade psiquiátrica, caracterizando-se por sintomas afetivos, cognitivos e vegetativos, incluindo tristeza persistente, anedonia, distúrbios do sono, alterações do apetite e ideação suicida (ALEXANDER; YOUNG, 2023). Entre suas manifestações clínicas, destaca-se a forma resistente, denominada Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), definida pela ausência de resposta clínica satisfatória após, no mínimo, seis semanas de tratamento com antidepressivos em doses terapêuticas adequadas (FAVA; DAVIDSON, 1996; FAVA, 2003, 2020; QUITKIN et al., 1986). A elevada prevalência da DRT, associada ao impacto devastador sobre a funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos, evidencia a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas (ALEXANDER; YOUNG, 2023).

Nesse contexto, compreender os mecanismos de acesso dos fármacos ao sistema nervoso central (SNC) torna-se essencial. A barreira hematoencefálica (BHE) exerce papel crucial na proteção e homeostase do SNC, sendo constituída por uma microvasculatura contínua e não fenestrada, capaz de regular de forma rigorosa o transporte de moléculas, íons e células entre o sangue e o tecido neural (DANEMAN; PRAT, 2015). Para que compostos atinjam o SNC, é necessário atravessar a parede vascular, a qual pode incluir células musculares lisas e diferentes membranas basais (DRYNA et al., 2013). Essa seletividade, embora essencial para a proteção neural, representa um desafio significativo para a eficácia das terapias antidepressivas.

A psicofarmacologia da depressão tem sido explicada por três principais eixos teóricos: inflamatório, glutamatérgico e monoaminérgico. No modelo inflamatório, por exemplo, o cérebro monitora a inflamação periférica por vias neural e humoral. Pela via neural, citocinas ativam nervos periféricos que transmitem sinais ao tronco encefálico; pela via humoral, citocinas circulantes cruzam a BHE. Em ambas as situações ocorre ativação da microglia, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias que impactam a neurotransmissão monoaminérgica, glutamatérgica e GABAérgica (ALEXANDER; YOUNG, 2023). Esses mecanismos reforçam a importância de estratégias terapêuticas que possam atravessar a BHE de modo eficaz.

Entre os compostos candidatos, destaca-se o ácido ferúlico (AF), um fenólico amplamente utilizado na medicina tradicional chinesa para o tratamento de doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, hipertensão e aterosclerose. Seu interesse



terapêutico advém de propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, bem como da capacidade de modular diferentes vias de sinalização celular. Estudos recentes apontam ainda efeitos neuroprotetores do AF em modelos animais de doenças neurodegenerativas, associados à sua elevada biodisponibilidade, longa meia-vida plasmática e capacidade de atravessar a BHE (THAPLIYAL et al., 2021; KUMAR; PRUTHI, 2014). Essas evidências sugerem potencial promissor para sua aplicação em terapias voltadas à depressão resistente.

Paralelamente, o desenvolvimento de nanomateriais trouxe novas perspectivas para a área farmacêutica. As nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) vêm sendo amplamente estudadas devido às suas propriedades estruturais singulares, como tamanho controlável, elevada área superficial, grande volume de poros e versatilidade na modificação química de superfície. Essas características, somadas à biocompatibilidade e biossegurança, tornam as MSNs promissoras tanto em estratégias de liberação de fármacos quanto em aplicações diagnósticas, como na incorporação de sondas de imagem e agentes de marcação (SINGH et al., 2017).

O interesse por esses materiais remonta a 1992, com a introdução da família M41S pela Mobil Research and Development Corporation, obtida por meio da modelagem de cristais líquidos. Entre suas variantes, destacam-se a MCM-41 e a MCM-48, sendo esta última particularmente relevante por sua estrutura bicontínua baseada em superfícies mínimas do tipo giroide. Essa configuração gera canais de poros interconectados, favorecendo maior interação com fármacos e biomoléculas (KRESGE et al., 1992; SCHUMACHER et al., 2000).

O processo de síntese dessas nanopartículas geralmente emprega o método de Stöber, descrito em 1968, que se fundamenta na hidrólise e policondensação controlada de precursores de sílica em meio alcoólico e alcalino (STÖBER; FINK; BOHN, 1968). Posteriores adaptações incorporaram surfactantes, possibilitando a formação de mesoporos de 20–50 nm e expandindo suas aplicações no transporte de biomoléculas. Além disso, a abundância de grupos silanol na superfície das partículas permite a funcionalização com agentes organossilano, aumentando sua seletividade e capacidade de adsorção (SELVARAJAN; OBUOBI; EE, 2020).

Diante desses avanços, a nanotecnologia desponta como estratégia inovadora para otimizar a terapêutica antidepressiva. A encapsulação de fármacos em nanocarreadores oferece vantagens como proteção contra degradação enzimática, aumento da biodisponibilidade, prolongamento da circulação sistêmica e direcionamento específico ao SNC (FENG; JIA; ZHANG, 2024; KHIZAR et al., 2023). Esses benefícios permitem superar limitações farmacocinéticas frequentemente observadas na administração convencional de antidepressivos.

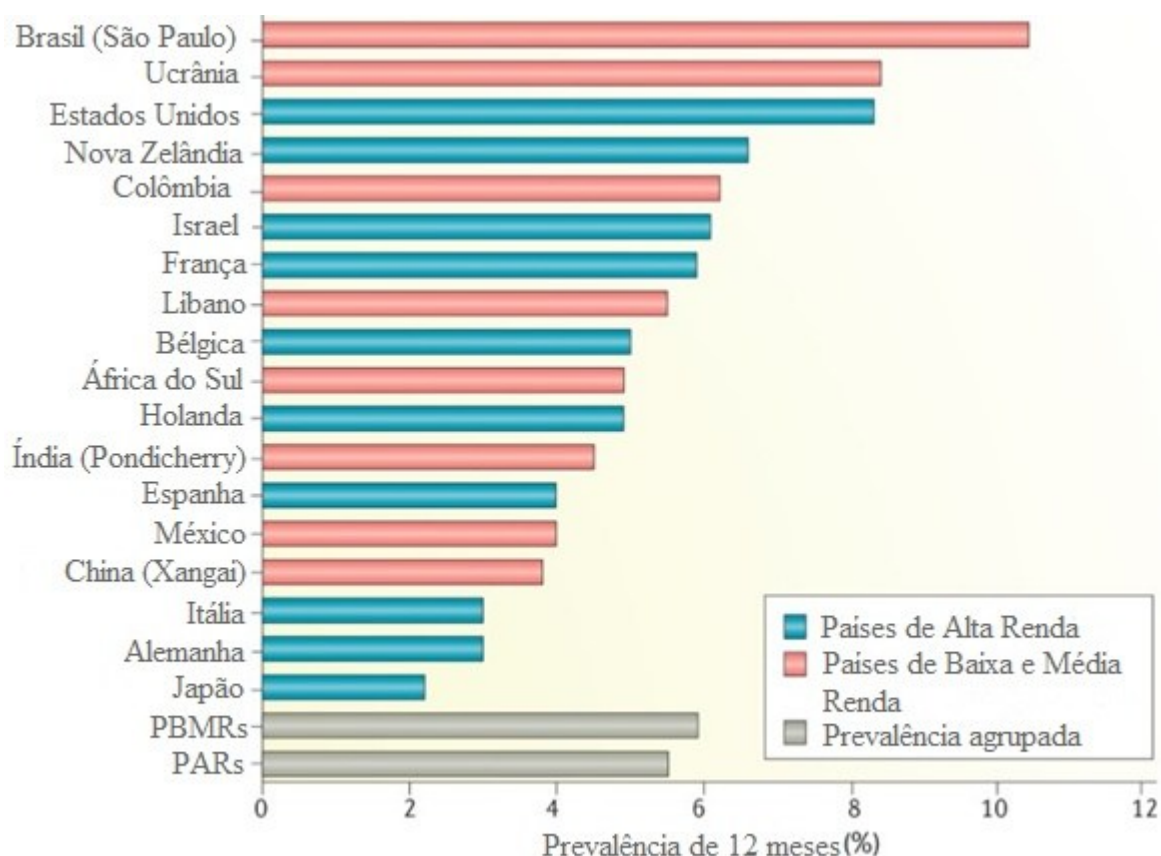
Assim, o presente estudo propõe investigar o desempenho de sistemas nanocarreadores contendo ácido ferúlico, com foco em sua permeabilidade através da BHE. O objetivo é contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que ampliem a eficácia do tratamento antidepressivo, reduzam os efeitos adversos e ofereçam alternativas viáveis para casos de depressão resistente ao tratamento.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno psiquiátrico comum, caracterizado por uma variedade de sintomas afetivos, como tristeza, sentimento de culpa, baixa autoestima e ideação suicida. Além disso, inclui sintomas relacionados à recompensa, como anedonia (dificuldade em sentir prazer), sintomas cognitivos, como dificuldade de concentração, e distúrbios vegetativos, que podem manifestar-se em alterações de peso, apetite, padrão de sono, atividade psicomotora e níveis de energia (CUI et al, 2024; MARX et al, 2023; ALEXANDER; YOUNG, 2023; GRAY et al, 2020).

**Figura 1.** Média da prevalência de TDM em diferentes países de acordo com sua renda



Fonte: Adaptado OTTE et al., 2016.

Recentemente, a literatura científica sobre o Transtorno Depressivo Maior (TDM) tem avançado em várias frentes, abordando novas abordagens terapêuticas, comorbidades e

impactos sociais. Estudos recentes têm explorado opções farmacoterapêuticas e intervenções não convencionais, apontando um crescente interesse em métodos alternativos, como a psilocibina e o exercício físico (FRANCO et al, 2025, SOUZA et al, 2025, JOSEPH et al, 2025, MELO et al, 2025). A prevalência estimada de TDM ao longo da vida é de 11%, e espera-se que esse número aumente nos próximos anos, influenciado por fatores ambientais, sociais e econômicos, além do estigma reduzido e do maior reconhecimento dos sintomas por pacientes e profissionais de saúde (ALEXANDER, YOUNG, 2023).

De acordo com a pesquisa Mundial pela Saúde Mental, em um período de 12 meses a prevalência de TDM varia significativamente entre os países, indo de 2,2% no Japão a 10,4% no Brasil, conforme ilustrado no gráfico da Figura 1. Apesar das variações, a prevalência de TDM foi semelhante em dez países de alta renda, com uma taxa de 5,5%, e em oito países de baixa e média renda, que apresentaram uma taxa de 5,9%. Isso demonstra que o TDM não é apenas uma condição de saúde relacionada ao contexto histórico atual (OTTE et al., 2016).

Adicionalmente, aspectos como a idade média de início, a gravidade, o perfil dos sintomas e os correlatos sociodemográficos e ambientais básicos (como sexo, educação e eventos de vida) do TDM tendem a ser comparáveis entre diferentes países e culturas. No entanto, as discrepâncias entre os países tornam-se evidentes no que diz respeito aos recursos e tratamentos disponíveis. Em países de alta renda, cerca de 50 a 60% das pessoas com TDM grave recebem tratamento adequado, enquanto em países de baixa renda, menos de 10% dos pacientes têm acesso a cuidados (BROMET et al., 2011; OTTE et al., 2016).

Um artigo de Franco et al. (2025) destaca a utilização de abordagens mais abrangentes, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) em pacientes com TDM, ressaltando a importância de integrar novas terapias no tratamento, principalmente para aqueles que não respondem adequadamente aos antidepressivos tradicionais. Viana et al. (2025) discutem a depressão resistente ao tratamento, sugerindo que a resposta inadequada a múltiplas terapias comuns deixa uma lacuna que precisa ser preenchida com novas opções terapêuticas.

Além disso, a psilocibina e o LSD estão sendo considerados cada vez mais para o tratamento do TDM (Souza et al., 2025; Joseph et al., 2025). Evidências sugerem que estas substâncias podem proporcionar alívio significativo em pacientes refratários, indicando uma nova área promissora para futuras pesquisas clínicas. A segurança e a eficácia dessas abordagens ainda requerem investigações mais profundas, mas elas já estão alterando a percepção sobre as opções terapêuticas disponíveis (LING et al, 2022; RAISON et al, 2023; METAXA, CLARKE, 2024).

O TDM é uma condição complexa, resultante de uma interação entre fatores genéticos, ambientais (como pobreza, eventos negativos recentes e maus-tratos na infância), psicológicos (como padrões cognitivos) e biológicos (como vias inflamatórias e de monoaminas) (MARX et al., 2023). Há mais de um século se sabe que o TDM tende a agrupar-se em famílias. Parentes de primeiro grau de indivíduos com TDM apresentam um risco três vezes maior de desenvolver a condição, com a hereditariedade estimada em cerca de 35%. Além disso, foi identificada uma sobreposição genética entre o TDM e outros transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia e transtorno bipolar (OTTE et al., 2016).

As mulheres têm o dobro do risco de desenvolver TDM em comparação aos homens após a puberdade. Essa diferença reflete a maior frequência de episódios em mulheres, em vez de uma duração mais longa dos episódios, resposta diferencial ao tratamento ou taxas de recorrência mais altas. A idade média de início do TDM, em ambos os sexos, é de aproximadamente 25 anos, com um pico de risco que vai da adolescência tardia até o início dos 40 anos. Essas observações estão alinhadas com o fato de que, especialmente em países de alta renda, a prevalência do TDM tende a diminuir modestamente com o avanço da idade após a transição para a idade adulta (OTTE et al., 2016).

Determinantes ambientais, como a ausência de um parceiro (por exemplo, devido a divórcio ou viuvez) e a experiência de eventos negativos recentes (como doenças, perda de entes queridos, problemas financeiros ou desemprego), têm sido consistentemente associados ao TDM em homens e mulheres. Fatores sociais, incluindo adversidades na infância, status socioeconômico e baixo suporte social, além de um nível educacional reduzido, também aumentam significativamente o risco de TDM. Contudo, a relação de causa e efeito entre menor nível educacional e o desenvolvimento do TDM ainda não está clara. Um estudo com 25.000 indivíduos sugeriu que essa relação pode, em parte, ser atribuída a fatores genéticos compartilhados. Indivíduos com histórico de trauma na infância têm mais do que o dobro do risco de desenvolver TDM. Além disso, pacientes com TDM e histórico de trauma na infância apresentam maior gravidade dos sintomas, um curso mais difícil e menor resposta ao tratamento em comparação àqueles sem trauma na infância (SEEDAT et al, 2009, OTTE et al., 2016).

A herdabilidade do TDM é estimada entre 31% e 42%, provavelmente representando o limite inferior; o nível de herdabilidade é, em geral, significativamente maior para diagnósticos confiáveis de depressão maior ou para subtipos como a depressão maior recorrente. Em contraste, as herdabilidades da esquizofrenia e do transtorno bipolar são estimadas em cerca de 70% (SULLIVAN, NEALE, KENDLER, 2000).

A combinação de suscetibilidade biológica e fatores ambientais de risco e proteção é fundamental na determinação do risco de Transtorno Depressivo Maior (TDM), sendo que sua sensibilidade e especificidade fazem sentido apenas quando são avaliados em pacientes com uma apresentação clínica específica. É importante ressaltar que esses fatores não são exclusivos do TDM, e a presença deles não garante o desenvolvimento do transtorno. As concepções sobre o TDM que enfatizam a interação entre suscetibilidade biológica e fatores ambientais geralmente se baseiam no modelo de vulnerabilidade-estresse, que sugere que predisposições genéticas, psicológicas ou biológicas aumentam a probabilidade de TDM, mas requerem a exposição a estressores ambientais específicos para se manifestar (KENDLER, 2019, MARX et al, 2023).

Além disso, evidências de interação gene-ambiente mostram que vulnerabilidade e estressores não operam de forma independente. O grau de vulnerabilidade de um indivíduo pode influenciar a intensidade do estresse necessário para o desenvolvimento do TDM: aqueles com alta vulnerabilidade podem precisar apenas de um estressor leve para que o transtorno se desenvolva, enquanto indivíduos com baixa vulnerabilidade podem requerer a exposição a estressores severos para apresentar os sintomas do TDM (MARX et al, 2023).

## 2.2. CARACTERÍSTICAS DA DEPRESSÃO

Durante um episódio depressivo, uma pessoa experimenta um humor persistentemente deprimido, caracterizado por sentimentos de tristeza, irritação ou vazio, além de perda de prazer em atividades que antes eram apreciadas. Esses episódios diferem das flutuações regulares de humor, durando a maior parte do dia, quase todos os dias, por pelo menos duas semanas. Outros sintomas incluem dificuldade de concentração, sentimento de culpa excessiva ou baixa autoestima, desesperança, pensamentos sobre morte ou suicídio, sono interrompido, alterações no apetite ou no peso e fadiga intensa. A depressão pode impactar negativamente todos os aspectos da vida, afetando o desempenho em casa, no trabalho e na escola (ALEXANDER, YOUNG, 2023,).

Os episódios depressivos podem ser classificados como leves, moderados ou graves, dependendo da gravidade dos sintomas e de seu impacto no funcionamento do indivíduo. Existem diferentes padrões de episódios depressivos, como o transtorno depressivo de episódio único, que se refere ao primeiro e único episódio da pessoa, o transtorno depressivo recorrente, caracterizado por pelo menos dois episódios, e o transtorno bipolar, que envolve episódios

depressivos alternando com períodos de sintomas maníacos, como euforia, aumento da atividade, impulsividade e diminuição da necessidade de sono (WHO, 2023).

O TDM está associado a anormalidades cerebrais estruturais e funcionais, particularmente no córtex pré-frontal, córtex cingulado, hipocampo, amígdala e ínsula. Estudos de neuroimagem revelam afinamento cortical e conectividade alterada em redes envolvidas na regulação emocional, controle cognitivo e pensamento autorreferencial (AN et al, 2024; GRAY et al, 2020; KAISER et al, 2015). Em termos de neurotransmissores, os episódios depressivos de ambos os tipos mostram níveis semelhantes de dopamina e serotonina. No entanto, apenas quatro sintomas diferenciam consistentemente os grupos: indivíduos com depressão unipolar tendem a apresentar mais ansiedade, maior atividade e somatização, além de menos anedonia quando comparados àqueles com depressão bipolar (CUELLAR, JOHSON, WINTERS, 2005).

### 2.3. DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO (DRT)

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é reconhecida pela falta de uma resposta satisfatória após um tratamento antidepressivo adequado em pacientes com transtornos depressivos unipolares, administrados continuamente por um período mínimo de seis semanas (FAVA; DAVIDSON, 1996; FAVA, 2003). O tratamento medicamentoso adequado é caracterizado pelo uso de antidepressivos em doses significativamente superiores ao placebo, conforme demonstrado em estudos (QUITKIN et al., 1986; FAVA, 2003; FAVA, 2020). Outro termo frequentemente utilizado como sinônimo de DRT é "depressão difícil de tratar", que se refere à condição que continua a causar um fardo significativo, mesmo com o tratamento convencional. A alta prevalência e a carga associada à DRT, juntamente com as dificuldades gerais relacionadas ao transtorno depressivo maior (TDM), ressaltam a necessidade urgente de desenvolver novas terapias antidepressivas (ALEXANDER; YOUNG, 2023).

Além disso, a definição funcional de resistência ao tratamento inclui requisitos adicionais, como um diagnóstico preciso de transtorno depressivo unipolar, o uso de medidas de desfecho válidas, a adesão do paciente ao tratamento e o monitoramento dos níveis sanguíneos dos antidepressivos. Uma vez que essas exigências sejam exploradas, a depressão resistente ao tratamento pode ser diagnosticada de forma clara após a falha em responder a pelo menos um teste com antidepressivos em doses padrão (FAVA; DAVIDSON, 1996).

O que se entende por resposta inadequada tem gerado intensos debates na área, e a maioria dos especialistas desde os anos 2000 concorda que isso se refere à incapacidade de

atingir a remissão. Embora a abordagem inicial sobre resistência ao tratamento tenha focado na não resposta — como pacientes que relatam pouca ou nenhuma melhora com medicamentos — tanto para clínicos quanto para pacientes, a dificuldade em alcançar a remissão, mesmo com um tratamento apropriado, representa um desafio significativo (FAVA, 2003). A atual definição de depressão resistente ao tratamento leva em consideração a viabilidade, considerações éticas e questões de adesão do paciente no tratamento. É antiquado submeter os pacientes na mesma terapia por tanto tempo em face da falta de melhora clínica, por exemplo, considerar a duração mínima de 12 semanas contínuas de monoterapia para estabelecer resistência. Citando caso análogo, uma definição de dosagem adequada muita alta que exija que um paciente tome 300 mg/dia ou mais de um antidepressivo tricíclico, pode não ser viável, especialmente porque existem pacientes que são sensíveis a efeitos colaterais anticolinérgicos, mesmo que esses efeitos colaterais possam ser controlados farmacologicamente (FAVA, DAVIDSON, 1996).

O atual caminho de tratamento para TDM recomendado pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009) é ilustrado na Figura 2. Embora as terapias psicológicas e farmacológicas de primeira linha sejam eficazes em muitos casos, aproximadamente 20–30% das pessoas não respondem a dois ou mais ensaios de medicamentos antidepressivos de primeira linha. A DRT tem uma taxa de incidência associada alta e recorrente, com até 80% dos indivíduos recaindo dentro de um ano após atingir a remissão. Para aqueles com uma doença prolongada, a taxa de recuperação de 10 anos é de apenas 40% (ALEXANDER, YOUNG, 2023).

**Figura 2.** O atual caminho de tratamento para transtorno depressivo maior (TDM), conforme sugerido pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados



População com transtorno depressivo (TDM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Primeira linha para tratamento TDM: Envolve o uso de um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS) (Sertralina, Citalopram, Fluoxetina)</li> <li>•Segunda linha: Envolve o uso de um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS) alternativo.</li> </ul>
População com Depressão Resistente ao Tratamento (DRT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Primeira linha: Antidepressivo atípico (Vortioxetina e Mirtazapina); Inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (Venlafaxina); Antidepressivo tricíclico (TCA) (Amitriptilina); Inibidor de Monoaminas Oxidase (IMAO)</li> <li>•Segunda linha: Acréscimo com lítio, acréscimo com antipsicótico atípicos e acréscimo com outro antidepressivo</li> </ul>
Resistência severa ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Terapia eletroconvulsiva</li> <li>•Terapia contínua com antidepressivos, apoio psicológico e intervenções sociais (cuidados de suporte)</li> </ul>

Fonte: Adaptado ALEXANDER, YOUNG, 2023.

#### 2.4. PERMEABILIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)

Em 1885, o médico berlinense Paul Ehrlich descreveu pela primeira vez a barreira hematoencefálica (BHE) ao notar que, após a injeção intravenosa de corantes intravitalis, o cérebro e a medula espinhal permaneciam brancos, enquanto os órgãos periféricos eram facilmente corados. Essa descoberta foi fundamental para compreender as propriedades protetoras do sistema nervoso central. Posteriormente, essa observação foi corroborada por outros pesquisadores, como Roux e Yersin (1889), que trabalharam com o azul de tripano, e Goldman e Baumann (1888), que estudaram a toxina diftérica. Esses compostos não causaram alterações no sistema nervoso central (SNC) quando administrados por injeção intravenosa; no entanto, quando injetados diretamente no cérebro ou nos ventrículos, apresentaram efeitos significativos.

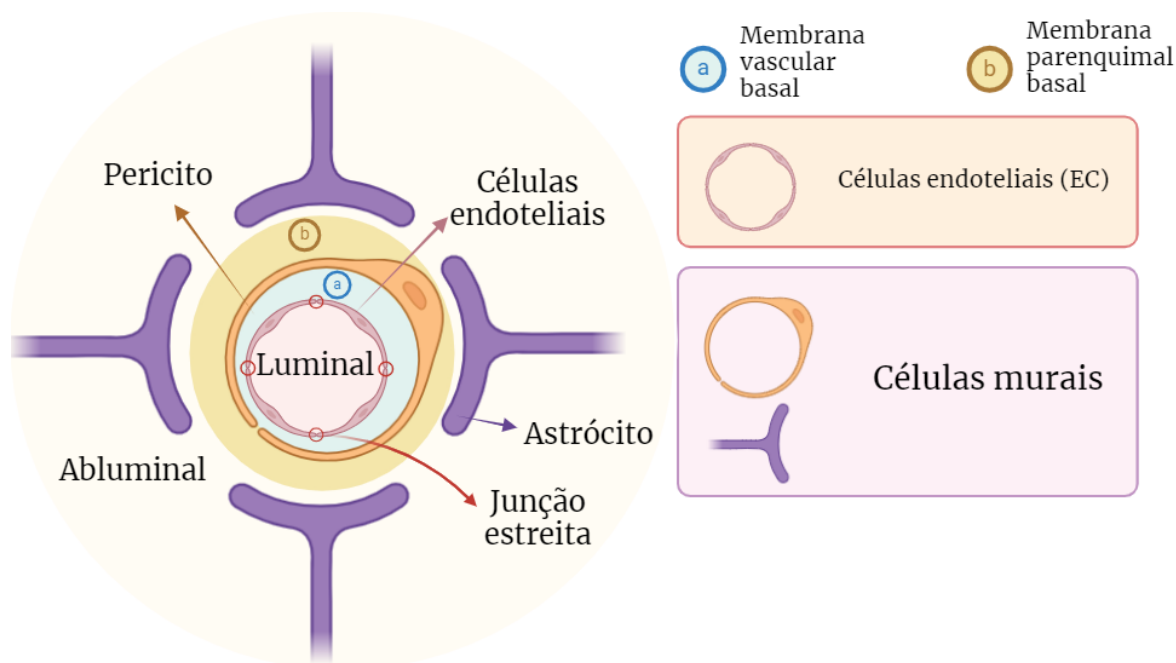
Entretanto, não estava claro quais características tornavam a vasculatura cerebral distinta em sua função de barreira. Com o avanço da microscopia eletrônica, Reese e Karnovsky (1967) demonstraram que a barreira endotelial possui um correlato morfológico formado por cinturões contínuos de junções estreitas entre células endoteliais adjacentes. Essas junções selam a lacuna intercelular, evitando assim o vazamento paracelular. Embora as junções estreitas também estejam presentes na vasculatura de órgãos periféricos, os autores notaram diferenças na distância entre as junções nas células cardíacas e cerebrais, propondo

uma correlação negativa entre a distância intercelular e o nível de estreitamento (REESE; KARNOVSKY, 1967). Essa descoberta contribuiu para a concepção de uma barreira semipermeável entre o sangue e o cérebro (GOLDSTEIN; BETZ; 1986; FRIEDEMANN, 1942).

O termo “barreira hematoencefálica” é usado para descrever as propriedades singulares da microvasculatura do sistema nervoso central. Os vasos sanguíneos nesse sistema são contínuos e não fenestrados, apresentando características adicionais que permitem uma regulação rigorosa do transporte de moléculas, íons e células entre o sangue e o SNC (DANEMAN; PRAT, 2015).

Os vasos sanguíneos são compostos por dois tipos principais de células: as células endoteliais (ECs), que são epiteliais escamosas simples, modificadas e derivadas do mesoderma, responsáveis por formar as paredes dos vasos sanguíneos, e as células murais. Estas últimas incluem as células musculares lisas vasculares, que circundam os grandes vasos, e os pericitos, que cobrem parcialmente as paredes endoteliais da microvasculatura, localizando-se na superfície externa da camada endotelial (abluminal). As propriedades da BHE são predominantemente expressas nas ECs, mas são induzidas e mantidas por interações essenciais com células murais, células imunes, células gliais e células neurais que constituem a unidade neurovascular (Figura 3) (DANEMAN; PRAT, 2015). Assim, para que as moléculas consigam entrar no sistema nervoso central (SNC), elas precisam atravessar a parede vascular, que pode incluir também células musculares lisas e uma variedade de membranas basais (DRYNA et al, 2013).

**Figura 3.** Esquema dos componentes da barreira hematoencefálica.



Fonte autoral.

## 2.5. PSICOFARMACOLOGIA PARA DEPRESSÃO

A psicofarmacologia da depressão é complexa e abrange três eixos principais: a teoria inflamatória, a teoria do glutamato e a teoria das monoaminas (DALE, BANG-ANDERSEN & SÀNCHEZ, 2015; LIU et al, 2017; TARTT et al, 2022). No contexto inflamatório, o cérebro monitora a inflamação periférica por duas vias: uma neural, em que citocinas ativam nervos que enviam sinais ao tronco cerebral, e outra humoral, em que citocinas circulantes cruzam a barreira hematoencefálica. Ambas as vias ativam microglia e geram citocinas pró-inflamatórias, impactando a neurotransmissão monoaminérgica, glutamatérgica ou GABAérgica (ALEXANDER, YOUNG, 2023). As citocinas inflamatórias podem diminuir a disponibilidade de tetraidrobiopterina (BH4), um cofator para a síntese de dopamina e norepinefrina, diminuindo ainda mais essas monoaminas e contribuindo para a anedonia e os déficits motivacionais (ARTEAGA-HENRÍQUEZ et al, 2019; VISENTIN et al, 2020). A inflamação crônica ativa a microglia, levando ao aumento da produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio, que interrompem ainda mais a neurotransmissão monoaminérgica e a plasticidade sináptica (JIANG et al, 2022; WOELFER et al, 2019).

A teoria do glutamato, por sua vez, propõe que a depressão decorre de disfunções na regulação do glutamato, exacerbadas pelo estresse crônico, que desinibe o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumenta a liberação de glicocorticoides. Evidências apontam para alterações

regionais na transmissão glutamatérgica e GABAérgica associadas à depressão, resultando no desenvolvimento de novos antidepressivos, como cetamina e brexanolona (ALEXANDER, YOUNG, 2023).

A teoria da monoamina, desenvolvida na década de 1950, sugere que níveis reduzidos ou função prejudicada de monoaminas (serotonina, norepinefrina, dopamina) são a base dos sintomas do TDM. Essa hipótese foi corroborada por observações de que medicamentos que aumentam os níveis de monoamina, como inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos (TCAs), aliviam os sintomas depressivos, enquanto medicamentos que depletem as monoaminas podem induzir depressão (PASTIS, SANTOS & PARUCHURI, 2024; JIANG et al., 2022; LACERDA, 2020; DALE, BANG-ANDERSEN & SÁNCHEZ, 2015). A maioria dos antidepressivos de primeira linha, incluindo os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSN), é projetada para aumentar a neurotransmissão da monoamina (PASTIS, SANTOS & PARUCHURI, 2024; PEREZ-CABALLERO et al., 2019; QIAN et al., 2022).

Os principais receptores de serotonina, 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>, desempenham funções distintas: os 5-HT<sub>1A</sub> são inibitórios e promovem tolerância ao estresse, enquanto os 5-HT<sub>2A</sub> favorecem plasticidade e adaptabilidade (NAUTIYAL & HEN, 2017; PYTLIAK et al, 2011; CARHART-HARRIS, NUTT, 2017). O uso crônico de ISRS potencializa a via 5-HT<sub>1A</sub>, enquanto psicodélicos como a psilocibina atuam como agonistas do 5-HT<sub>2A</sub>, ressaltando a complexidade do tratamento da depressão (CARHART-HARRIS, NUTT, 2017; ALEXANDER, YOUNG, 2023).

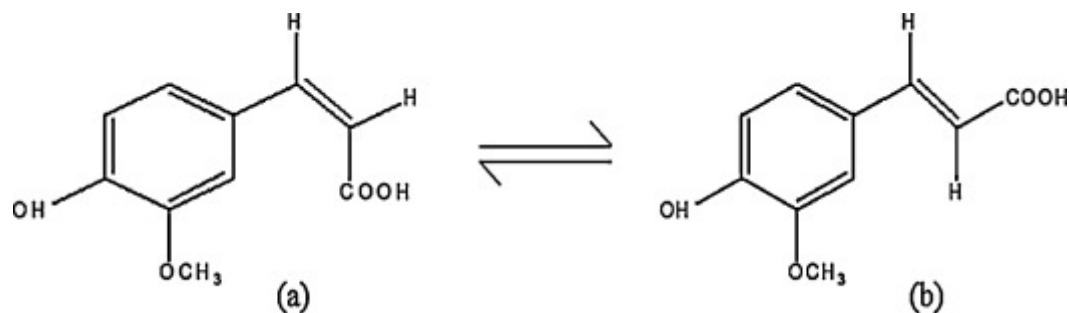
A hierarquia dos tratamentos antidepressivos posiciona os IMAOs como superiores aos TCAs e ISRSs, sendo os TCAs considerados mais eficazes que os ISRSs (FAVA, 2003). O tratamento inicial da TDM geralmente envolve um ISRS, como sertralina, citalopram ou fluoxetina, com a escolha baseada nas preferências do médico e do paciente. Se o primeiro ISRS não for eficaz, um alternativo pode ser tentado. Pacientes que não respondem a dois antidepressivos de primeira linha são considerados com depressão resistente ao tratamento (DRT) e podem ser tratados com antidepressivos atípicos, IRSNs, TCAs ou IMAOs. Em casos graves, a terapia eletroconvulsiva pode ser necessária. O “melhor tratamento de suporte” combina antidepressivos, apoio psicológico e intervenções sociais, com a terapia psicológica disponível em todas as fases do tratamento (ALEXANDER, YOUNG, 2023).

## 2.6. ÁCIDO FERÚLICO

Na década de 1920, o ácido ferúlico foi identificado estruturalmente por meio de técnicas espectroscópicas, revelando uma variedade de efeitos farmacoterapêuticos. Estudos demonstraram que o ácido ferúlico apresenta isômeros *cis* e *trans*, além de uma cadeia lateral insaturada (Figura 4) (KUMAR, PRUTHI, 2014; THAPLIYAL et al., 2021; DONG, ZHAO, 2023). Este composto pertence à classe dos ácidos hidroxicinâmicos, derivados do metabolismo da fenilalanina e da tirosina, e foi isolado pela primeira vez da planta *Ferula foetida* (GRAF, 1992; KUMAR, PRUTHI, 2014; THAPLIYAL et al., 2021). O nome ácido ferúlico é uma referência à sua origem botânica.

O ácido ferúlico pode ser obtido de plantas por três métodos principais: primeiro, através da ligação com moléculas pequenas específicas; segundo, pela extração da parede celular das plantas; e terceiro, pela extração a partir de culturas de tecidos (KUMAR, PRUTHI, 2014; THAPLIYAL et al., 2021; DONG, ZHAO, 2023). Além disso, diversos microrganismos têm a capacidade de converter precursores do ácido ferúlico em ácido ferúlico por meio de processos biossintéticos. Por exemplo, o éster de cinamato de butanol, obtido do óleo de cravo, pode ser transformado em ácido ferúlico por esses microrganismos (DONG, ZHAO, 2023).

**Figura 4.** Formas isoméricas do ácido ferúlico



Legenda: (a) conformação *cis* e (b) conformação *trans*. Autor: KUMAR, PRUTHI, 2014.

A fórmula molecular do ácido ferúlico é  $C_{10}H_{10}O_4$ , com um peso molecular de 194,18 g/mol e um ponto de fusão que varia entre 169 e 173 °C. Este composto é altamente solúvel em metanol, etanol e acetona, solúvel em água quente, ligeiramente solúvel em água fria e éter de petróleo, e insolúvel em benzeno. Além disso, o ácido ferúlico pode formar sais com íons metálicos, o que contribui para a sua boa estabilidade de pH. O ácido ferúlico possui potentes propriedades antioxidantes e redutoras e é suscetível à decomposição quando exposto à luz (DONG; ZHAO, 2023).

A medicina tradicional chinesa tem utilizado o ácido ferúlico no tratamento de diversas doenças cardiovasculares, incluindo doença cardíaca coronária (DCC), aterosclerose, doença cardíaca pulmonar e hipertensão, por várias décadas. Em razão do potencial anti-inflamatório e ao efeito modulador em múltiplas vias de sinalização, estudos mostraram que o ácido ferúlico apresenta efeitos neuroprotetores em modelos animais com doenças neurodegenerativas. Em virtude de sua boa biodisponibilidade, tempo de permanência na corrente sanguínea e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o ácido ferúlico tem atraído considerável interesse dos neurocientistas (THAPLIYAL et al., 2021). A pesquisa sobre o uso de medicamentos à base de plantas para tratar distúrbios neurológicos tem ganhado crescente destaque (KUMAR, PRUTHI, 2014; THAPLIYAL et al., 2021).

Pesquisas com animais demonstraram que indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) tiveram uma redução nos níveis de monoaminas (serotonina, dopamina, norepinefrina) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo (LIU et al, 2017; SASAKI et al, 2019). Além disso, o ácido ferúlico mostrou ter efeito neuroprotetor contra danos excitotóxicos causados por glutamato monossódico (MSG) no cérebro em desenvolvimento de camundongos, devido à sua capacidade de inibir o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (ZENI et al, 2012; THAPLIYAL et al., 2021; DONG; HUANG, 2022).

## 2.7. PROPRIEDADES DE NANOESTRUTURAS

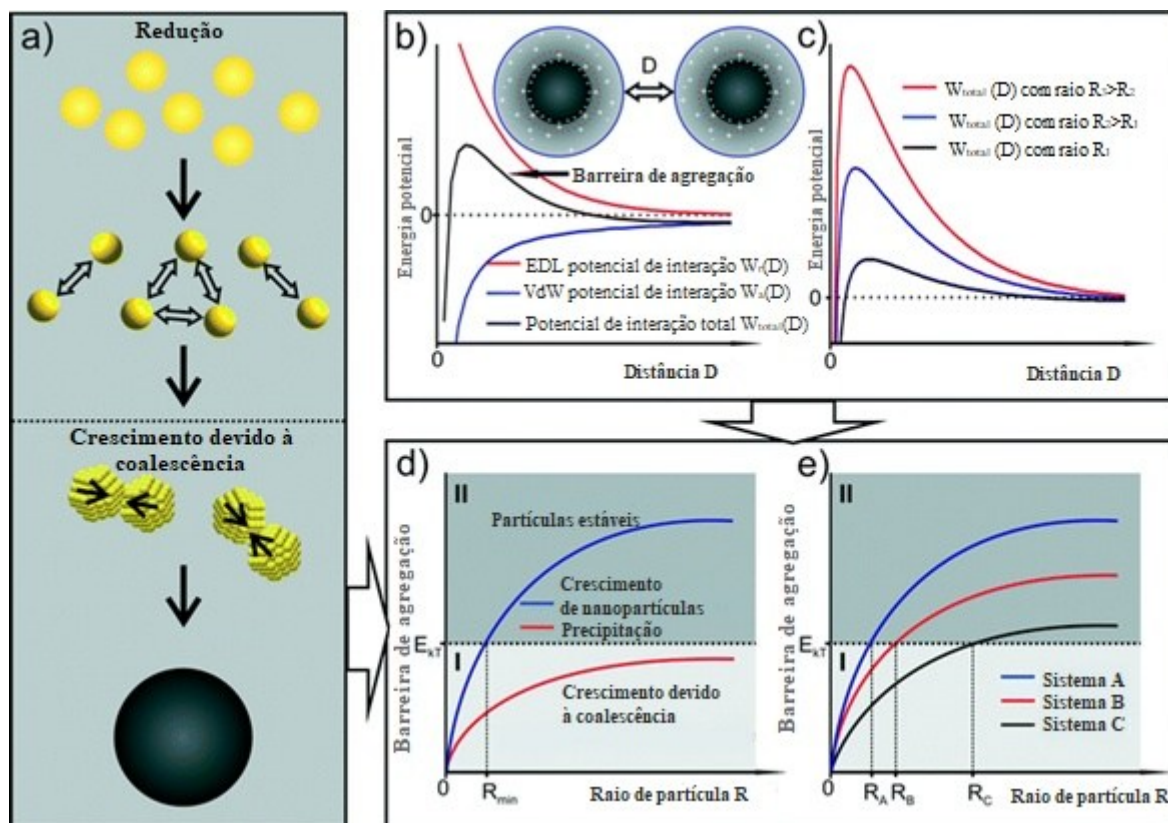
A criação de nanoestruturas exige uma compreensão aprofundada das propriedades da superfície, pois a qualidade e a estrutura superficial são cruciais para suas aplicações potenciais. Devido ao tamanho diminuto, as nanoestruturas podem enfrentar instabilidades significativas causadas pela energia superficial elevada e pela grande curvatura das superfícies. Essas características resultam do aumento da relação superfície-volume, amplificando os efeitos das forças superficiais (KLABUNDE; MULUKUTLA, 2001; BURDA et al., 2005).

A energia superficial é uma consideração fundamental, pois pode influenciar a formação, estabilidade e reatividade das nanoestruturas. Em comparação com estruturas macroscópicas, as nanoestruturas têm uma proporção muito maior de átomos na superfície, o que pode levar a um comportamento físico e químico distinto. Essas propriedades são essenciais para aplicações em diversos campos, como catálise (VIET LONG et al. 2014; ARISAWA, 2019; ASTRUC, 2020), medicina (THANH, 2012;; SALVADOR-MORALES; GRODZINSKI, 2022), eletrônica (MATSUI, 2005; BALANTRAPU; GOIA, 2009;

MAGDASSI; GROUCHKO; KAMYSHNY, 2010), materiais avançados (STARK et al, 2015; KONTTURI et al, 2018), sorção de grandes moléculas orgânicas (; PENA et al., 2001; JANG et al., 2005), separação cromatográfica (; SANTOS et al., 2019), matrizes atômicas (KARGE, WEITKAMP, 1999) e carreadores de moléculas (YU, ZHAI, 2009; PARK, BARTON, PENDLETON, 2011).

O crescimento químico de materiais, tanto em escala macroscópica quanto nanométrica, envolve a precipitação de uma fase sólida a partir de uma solução (Figura 5). A compreensão desse processo e os parâmetros que o controlam são cruciais para otimizar a engenharia do crescimento de nanopartículas, ajustando seu tamanho e formato desejados. Para um dado solvente, existe um limite de solubilidade para um soluto; a adição de excesso de soluto provoca sua precipitação e a formação de nanopartículas. Para que a nucleação ocorra na formação de nanopartículas, a solução deve estar supersaturada. Isso pode ser alcançado dissolvendo o soluto a altas temperaturas e, em seguida, resfriando a solução, ou adicionando reagentes que produzam uma solução supersaturada durante a reação. O processo de precipitação geralmente se divide em uma etapa de nucleação seguida por estágios de crescimento das partículas (KLABUNDE; MULUKUTLA, 2001; BURDA et al., 2005). A Figura 5 ilustra os mecanismos de nucleação, crescimento e estabilidade de nanopartículas inorgânicas, considerando interações físico-químicas que determinam seu comportamento coloidal (POLTE, 2015).

**Figura 5.** Mecanismos de nucleação, crescimento e estabilidade coloidal de nanopartículas



Esquema representativo da nucleação, crescimento e estabilidade de nanopartículas inorgânicas. (a) Redução de íons catiônicos e crescimento devido à coalescência. (b) Perfis de interação entre nanopartículas em função da distância ( $D$ ), considerando potenciais de dupla camada elétrica (EDL), forças de van der Waals (VdW) e potencial total ( $W_{total}$ ). (c) Influência do raio das partículas  $R$  sobre o potencial total de interação. (d) Relação entre a barreira de agregação e o raio das partículas, destacando regiões de coalescência, crescimento, precipitação e estabilidade coloidal. (e) Comparação entre diferentes sistemas (A, B e C), evidenciando variações na barreira de agregação e na estabilidade das suspensões. Fonte: Adaptado POLTE, 2015.

Após a formação dos núcleos a partir da solução, eles crescem por adição molecular, reduzindo a supersaturação da solução. Quando a concentração de soluto cai abaixo do nível crítico, a nucleação cessa, e as partículas continuam a crescer por adição molecular até que se alcance a concentração de equilíbrio das espécies precipitadas. A uniformidade no tamanho das partículas é alcançada por meio de um breve período de nucleação, que gera todas as partículas presentes no final da reação. A preparação de nanoestruturas monodispersas envolve um único evento de nucleação de curta duração, seguido por um crescimento mais lento dos núcleos existentes. Isso pode ser conseguido pela adição rápida de reagentes a um recipiente contendo um solvente quente e um agente coordenador. A rápida adição de reagentes eleva a concentração do precursor acima do limiar de nucleação, enquanto a temperatura da solução é suficiente para decompor os reagentes, gerando uma supersaturação que favorece a formação



de partículas (Figura 5) (BURDA et al., 2005; POLTE, 2015; SELVARAJAN; OBUOBI; EE, 2020).

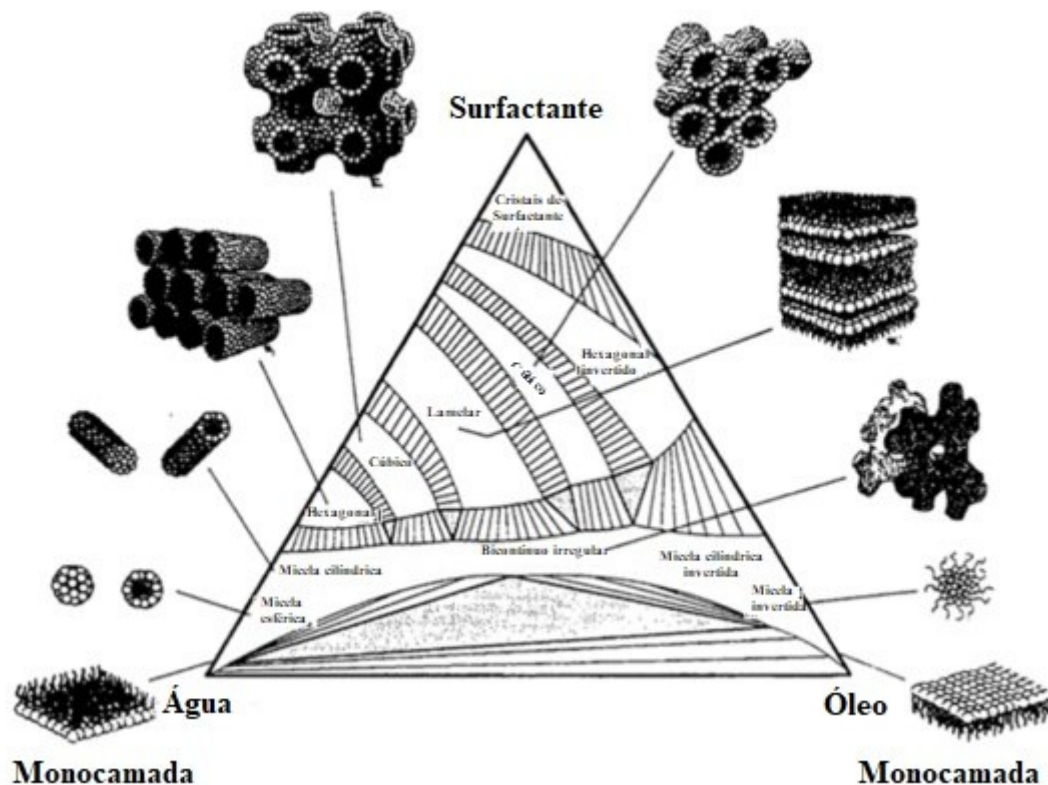
O ajuste sistemático dos parâmetros de reação, como tempo de reação, temperatura, concentração e a escolha de reagentes e surfactantes, permite controlar o tamanho, formato e qualidade das nanoestruturas (NC). Concentrações mais altas de surfactantes em relação aos reagentes favorecem a formação de núcleos menores e, conseqüentemente, nanoestruturas de tamanho reduzido. Durante o crescimento das nanoestruturas, os surfactantes presentes na solução se adsorvem reversivelmente às superfícies das partículas, formando uma camada orgânica dinâmica que estabiliza as nanoestruturas em solução e regula seu crescimento. Surfactantes que se ligam mais fortemente à superfície das nanoestruturas ou moléculas maiores que proporcionam maior impedimento estérico (surfactantes mais volumosos) diminuem a taxa de adição de material às nanoestruturas, resultando em um tamanho médio menor das partículas (KLABUNDE; MULUKUTLA, 2009; BURDA et al, 2005).

Em materiais cerâmicos, o molde é formado antes da adição dos materiais e supõe-se que não sofra alterações durante a síntese, permitindo prever os produtos finais. Isso é particularmente útil na síntese de materiais complexos, onde a química da solução e o processo cinético são pouco compreendidos. Dubois et al. (1993) ilustraram esse processo pela primeira vez usando a mesofase lamelar, introduzindo monômeros de ácido silícico na estrutura lamelar e realizando a polimerização *in situ*. Posteriormente, Attard et al. (1995) prepararam sílica mesoporosa semelhante ao MCM-41 usando o mesmo mecanismo: formaram primeiro o molde de cristal líquido com um surfactante não iônico e, em seguida, adicionaram as espécies de silicato. O silicato condensado replicou essencialmente a estrutura do cristal líquido pré-montado. Em seguida, Braun et al. (1996) sintetizaram super-redes semicondutoras não óxidas utilizando a mesofase pré-ordenada. O molde da mesofase foi formado por anfífilos não iônicos, seguido pela precipitação de sulfeto de cádmio e selenito de cádmio, resultando em um composto de super-redes inorgânicas-orgânicas ordenadas, no qual as estruturas cristalinas de todas as nanopartículas inorgânicas foram correlacionadas (LIU et al., 1996).

Quando a concentração de surfactante na água excede a concentração micelar crítica (cmc), formam-se micelas, que são agregados de moléculas de surfactante. Nas micelas, as cadeias de hidrocarbonetos hidrofóbicos dos surfactantes se orientam para o interior da estrutura, enquanto os grupos hidrofílicos ficam em contato com o meio aquoso circundante. Acima da cmc, o estado físico das moléculas de surfactante muda significativamente, e o surfactante adicional passa a existir predominantemente como micelas ou outros agregados (Figura 6). Em torno da cmc, as propriedades macroscópicas do surfactante, como pressão

osmótica, turbidez, solubilização, tensão superficial, condutividade e autodifusão, alteram-se consideravelmente (BURDA et al., 2005).

**Figura 6.** Diagrama ternário de fases



Fonte: Adaptado SONG et al, 2017.

## 2.8. NANOCARREADORES

A nanotecnologia tem avançado significativamente na área da administração de medicamentos, trazendo inovações promissoras com o uso de nanossistemas. Esses sistemas emergentes utilizam diversas nanopartículas como carreadores biocompatíveis e estáveis, que atuam como ferramentas de diagnóstico e agentes terapêuticos, permitindo a entrega controlada e direcionada de tratamentos em locais específicos do corpo (TORCHILIN, 2006, KHIZAR et al, 2023).

Os nanocarreadores oferecem uma série de vantagens na terapia de doenças, especialmente na administração local e na entrega direcionada de terapias específicas. Recentemente, foram desenvolvidos vários nanocarreadores de excelência que possibilitam a administração eficaz de agentes bioquímicos, quimioterápicos e imunoterápicos, maximizando

as respostas terapêuticas e minimizando efeitos colaterais indesejados (HSU et al, 2011; AZEEM et al, 2012; KUMAR et al, 2016; HE et al, 2022; KHIZAR et al, 2023).

Essas nanopartículas possuem um potencial notável para a administração ativa de medicamentos. A conjugação de fármacos com nanocarreadores não apenas protege os medicamentos de modificações metabólicas ou químicas ao longo de seu trajeto até as células-alvo, mas também aumenta significativamente sua biodisponibilidade. Diferentes sistemas integrados de nanocarreadores (Figura 7), que incluem nanopartículas inorgânicas (como sílica, prata e ouro), orgânicas (como lipossomas e nanopartículas poliméricas), além de pontos quânticos e nanotubos de carbono, têm sido explorados para aplicações em administração de medicamentos, apresentando composições e propriedades físicas e químicas diversas (KHIZAR et al., 2023).

**Figura 7.** Alguns tipos de nanocarreadores utilizados em sistemas destinados à administração de fármacos



Fonte: Adaptado KHIZAR et al., 2023.

Vários estudos têm explorado os mecanismos de liberação de fármacos a partir de nanocarreadores, incluindo solventes, liberação controlada por estímulos e reações químicas. Apesar da diversidade de perfis de liberação, esforços contínuos estão sendo realizados para

aprimorar a precisão dos nanocarreadores, reduzindo sua imunogenicidade através de modificações químicas ou revestimentos com substâncias como polímeros naturais, moléculas biológicas e surfactantes ajustáveis. Quando há dificuldade na afinidade de fármacos com alvos específicos ou na superação de barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica, os nanocarreadores podem ser modificados com ligantes que facilitam a entrega planejada de fármacos em ambientes específicos (KHIZAR et al., 2023).

Entretanto, o design de nanosistemas para administração de medicamentos é um processo complexo que exige consideração de múltiplos fatores fisiológicos, como fluxo sanguíneo, estado da doença e interações com membranas celulares. Além disso, características físico-químicas dos nanocarreadores são essenciais para otimizar a interação dos nanosistemas dentro das células. Alternativamente, nanocarreadores responsivos a estímulos têm mostrado potencial para regular perfis de liberação de medicamentos em resposta a fatores externos, como calor, pH e luz, permitindo um controle mais preciso sobre a dosagem. De fato, esses nanocarreadores são atualmente vistos como ferramentas promissoras para administração direcionada, (KHIZAR et al., 2023).

Os nanocarreadores farmacêuticos, embora extremamente promissores, muitas vezes são reconhecidos pelo sistema imunológico do corpo como partículas estranhas, levando à sua opsonização e remoção da circulação antes que possam cumprir sua função. Assim, a longevidade dos nanocarreadores multifuncionais é uma característica fundamental, e a pesquisa sobre produtos farmacêuticos que circulam por períodos prolongados está em constante expansão. Essa abordagem visa garantir que os níveis de agentes farmacêuticos no sangue sejam mantidos por mais tempo, permitindo que micropartículas e grandes agregados macromoleculares se acumulem lentamente em locais patológicos, como tumores e áreas inflamadas, por meio do Efeito de Permeabilidade e Retenção aprimorados (EPR). Esse mecanismo, também conhecido como direcionamento passivo, facilita a administração do fármaco nessas áreas críticas. Além disso, a circulação prolongada oferece mais oportunidades para que fármacos direcionados interajam com seus alvos, potencializando a eficácia do tratamento (TORCHILIN, 2006).

Além disso, a dosagem elevada ou frequente, a absorção sistêmica em locais não desejados e a concentração subótima de agentes bioativos no local alvo são barreiras significativas para a eficácia dos tratamentos. O desenvolvimento de sistemas de administração mais eficazes pode não apenas melhorar a função dos medicamentos, mas também trazer benefícios econômicos substanciais. Por exemplo, estimativas indicam que a implementação

de sistemas de administração mais eficazes para medicamentos hidrofóbicos poderia economizar até US\$ 8 bilhões (WONG et al., 2008; KWON et al., 2013).

Os sistemas de administração de fármacos utilizando nanocarreadores têm avançado consideravelmente para facilitar o transporte de medicamentos através da BHE, aproveitando suas diversas características benéficas. Esses nanocarreadores são capazes de aumentar a solubilidade dos fármacos, resultando em maior estabilidade. As nanoformulações podem ser projetadas para liberar os medicamentos em condições específicas, permitindo uma liberação sustentada do fármaco, o que não apenas reduz a frequência das dosagens, mas também minimiza os efeitos colaterais tóxicos (FENG, JIA, ZHANG, 2024).

Por exemplo, muitos antidepressivos são vulneráveis à degradação por enzimas gastrointestinais, o que pode comprometer sua eficácia ao não atingir o local de ação em sua forma intacta. Nesse contexto, os fármacos encapsulados em nanocarreadores oferecem proteção contra essa degradação enzimática, potencializando ainda mais a eficácia dos antidepressivos no cérebro (FENG, JIA, ZHANG, 2024).

## 2.9. ESTRUTURAS MOLECULARES MESOPOROSAS

As zeólitas, que pertencem à família dos aluminossilicatos, foram descobertas em 1756 pelo cientista sueco Cronstedt. Ele observou que um mineral de silicato desconhecido borbulhava e espumava quando aquecido, liberando rajadas de vapor (ALOTHMAN, 2012). No século XIX, o estudo das zeólitas tornou-se mais sistemático, embora o interesse científico ainda fosse limitado. O termo "peneira molecular" foi cunhado por McBain (1932), após ele descobrir que a chabazita, um tipo de zeólita, tinha a capacidade de adsorver seletivamente moléculas menores que 5 Å de diâmetro. Peneiras moleculares funcionam como filtros, permitindo a passagem de partículas que se encaixam em seus canais enquanto retêm as maiores. Esse termo descreve materiais que possuem propriedades de adsorção seletiva, capazes de separar misturas com base no tamanho e na forma das moléculas (ALOTHMAN, 2012).

Posteriormente, Barrer e Brook (1953) investigaram as propriedades de adsorção de minerais porosos, como a chabazita, e demonstraram que zeólitas tratadas podiam separar nitrogênio e oxigênio com base na seletividade de forma necessária para distinguir diferentes tamanhos moleculares. Em 1956, Breck, Eversole e Milton sintetizaram novas zeólitas em

grande escala, aplicando-as na separação e purificação de pequenas moléculas, o que consolidou a nomenclatura dos materiais porosos (ALOTHMAN, 2012).

Em 1988, foi registrado o primeiro relato sobre a síntese de partículas de sílica mesoporosa. Esse estudo descreveu a formação de redes tridimensionais de sílica (dióxido de silício,  $\text{SiO}_2$ ) através de um complexo entre alquil trimetilamônio e kanemita, resultante da reação entre uma camada única de polissilicato de kanemita e soluções de cloreto de alquil trimetilamônio (YANAGISAWA et al., 1988; YANAGISAWA et al., 1990). As camadas únicas de silicato da kanemita se condensam para formar uma rede tridimensional durante a troca catiônica, substituindo íons  $\text{Na}^+$  nas intercadas da kanemita por íons alquil trimetilamônio com diferentes comprimentos de cadeia. Yanagisawa e colaboradores (1990) também observaram que o tamanho dos poros da sílica mesoporosa pode ser ajustado com precisão através da trimetilsililação. Além disso, Inagaki et al. (1993) demonstraram que a adição de alumínio à estrutura de sílica introduz acidez comparável à da alumina de sílica amorfa convencional. No entanto, a organização dos poros nos materiais mesoporosos derivados da kanemita não apresenta a mesma regularidade observada nas zeólitas (INAGAKI et al., 1996).

Nos Laboratórios da Mobil Corporation, avanços significativos foram feitos na síntese de nanopartículas. Nessa pesquisa, o silicato formava paredes inorgânicas por meio da policondensação da hidrólise de uma fonte de sílica, utilizando micelas de surfactantes ordenados (Figura 8). Esse material da família de silicatos/aluminossilicatos foi denominado MCM-41 (Mobil Composition of Matter No. 41) (KRESGE et al., 1992). Esta pesquisa enfrentou desafios relacionados à padronização de parâmetros importantes para aplicações, como distribuição de tamanho, distribuição de poros e tamanho dos poros (BECK et al., 1994; VARTULI et al., 1994; VARTULI et al., 1996; VARTULI et al., 1998; BECK & VARTULI, 1996).

**Figura 8.** Estratégia geral de síntese para sílica mesoporosa usando uma rota modelada por surfactante



Fonte: Adaptado PAL, LEE, CHO, 2020.

## 2.10. NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICA (MSN)

As nanopartículas de sílica mesoporosas (*MSN* sigla em inglês para *Mesoporous Silica Nanoparticles*), popularizado por Victor Lin (LAI et al, 2003) no início dos anos 2000, podem ser sintetizadas a partir de materiais orgânicos e inorgânicos. Um exemplo de precursor inorgânico é o silicato de sódio que é uma fonte econômica e disponível. No entanto, para produzir o reagente requer uma grande quantidade de energia, em virtude disso, a produção de MSNs por precursores inorgânicos ainda é uma escolha feita de maneira comedida. Já a produção de MSNs a partir de fontes orgânicas podem vir a ser sintéticas ou naturais. No que diz respeito às fontes sintéticas, os alcoxissilanos são materiais amplamente selecionados, que influenciam nas propriedades físico-químicas das nanopartículas. E em relação às fontes naturais, ainda vêm ganhando espaço nas pesquisas recentemente, sendo a casca do arroz um material com boa notoriedade, por ser uma grande fonte de sílica (PORRANG et al, 2022).

As condições de síntese têm sido ajustadas por uma série de protocolos com uma variedade de formas e propriedades físico-químicas devido à alteração de parâmetros, como o pH da reação, características dos surfactantes ou copolímeros e concentração da fonte de sílica que influenciam no tamanho e estrutura do poro, dimensão e morfologia (WU; MOU; LIN; 2013; SELVARAJAN; OBUOBI; EE, 2020). As metodologias mais populares incorporadas

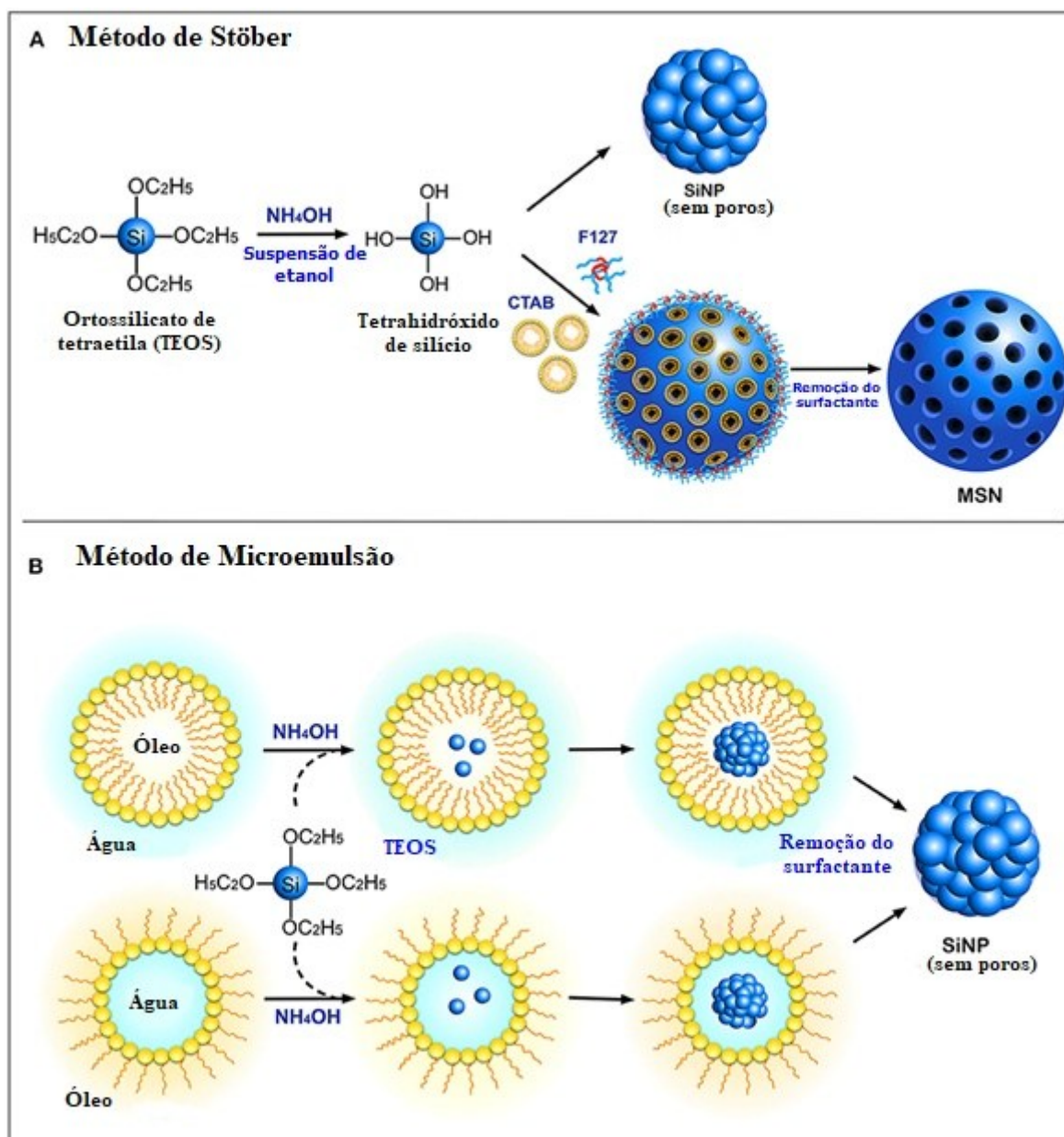
para a síntese de nanopartículas de sílica têm sido o método de microemulsão e o processo de Stöber.

O método de Stöber, desenvolvido em 1968 por Stöber, Fink e Bohn, baseia-se no princípio de que, na presença de etanol e hidróxido de amônio, o precursor de sílica sofre hidrólise seguida por uma reação de policondensação (Figura 9). Esse processo resulta na formação de partículas não porosas com tamanhos inferiores a 200 nm (STÖBER; FINK; BOHN, 1968). Ao longo do tempo, o protocolo foi adaptado para diferentes condições, como a incorporação de surfactantes para sintetizar nanopartículas de sílica com poros variando de 20 a 50 nm (Figura 9). A presença de poros possibilita o carregamento de medicamentos e biomoléculas, tornando essas nanopartículas úteis em aplicações terapêuticas e biomédicas. Além disso, devido à superfície dessas nanopartículas ser rica em grupos silanol, elas podem ser modificadas com agentes de acoplamento organosilano, permitindo o carregamento e a adsorção de biomoléculas (SELVARAJAN; OBUOBI; EE, 2020).

A técnica de microemulsão envolve a formação de micelas, de constituição convencional óleo em água ou reversa água em óleo, estabilizadas por surfactantes que atuam como nanorreatores para síntese de partículas (Figura 9). O volume desses nanorreatores influenciam o tamanho das partículas, em virtude que dentro desses nanorreatores os precursores de sílica sofrem reações de hidrólise e condensação. A morfologia por esta técnica não há formação de poros, mas é possível carregar fluoróforos e medicamentos com aplicação em veículo de administração de fármaco. Além desses métodos comuns para a síntese de nanopartículas de sílica existem métodos como hidrólise em fase de vapor de baixa temperatura (YAN et al, 2014), secagem por pulverização (CAI et al, 2009) e precipitação química (CHO, 2016).

**Figura 9.** Representação esquemática do método de Stöber e microemulsão para síntese de nanopartículas de sílica





Fonte: Adaptado SELVARAJAN; OBUOBI; EE, 2020.

A sílica por ser amplamente encontrada na natureza, desde organismos unicelulares até plantas superiores, tem utilização para diversos fins. Em comparação com outros óxidos metálicos, como titânio e óxido de ferro, a sílica é considerada mais biocompatível e pode ser absorvida com segurança por células vivas por meio da endocitose (KLICHICO et al, 2009; TOURNE-PETILH et al, 2012). A abundância de grupos silanol na sílica confere uma afinidade com fosfolipídios, facilitando a absorção ativa pelas células. Além disso, sua superfície reativa permite a criação de nanopartículas de sílica mesoporosas com propriedades de superfície ajustáveis, possibilitando a funcionalização com diversas moléculas e, assim, a

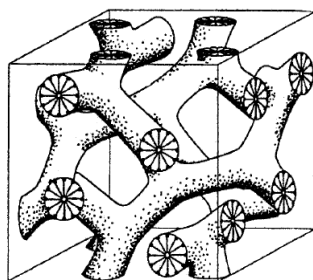
entrega direcionada de diferentes agentes terapêuticos. Em virtude à sua robusta ligação Si-O, as nanopartículas de sílica são mais resistentes a estímulos externos, como estresse mecânico e degradação, em comparação com lipossomos e dendrímeros, eliminando a necessidade de estabilização adicional, como ligantes covalentes usados em outros sistemas de entrega (KWON et al, 2013).

De acordo com a FDA (Food and Drug Administration) e a EFSA (European Food Safety Authority), a sílica não apresenta propriedades tóxicas (EFSA, 2018; EHLERDING, CHEN, CAI, 2016; MEBERT et al., 2017; LI, ZHOU, 2023). Por isso, tem sido amplamente utilizada em sistemas de entrega de medicamentos (WATERMANN, BRIEGER, 2017), bioimagem (CHA, KIM, 2019), materiais biossensores (HASANZADEH et al., 2012), entre outras aplicações (VAZQUEZ et al., 2017; SARKAR et al., 2016).

#### 2.11. PENEIRAS MOLECULARES MESOPOROSAS DE MCM-48

Em 1992, pesquisadores da Mobil Research and Development Corporation introduziram uma nova família de materiais mesoporosos, desenvolvida através da modelagem de cristais líquidos. Inicialmente, os membros dessa família de materiais foram denominados de MCM-41, mas atualmente, a família é conhecida como M41S, tendo como os membros mais conhecidos as estruturas MCM-41 e MCM-48 (KRESGE et al, 1992; SCHUMACHER et al, 2000). O material de MCM-48 é descrito como uma estrutura bicontínua centrada em uma superfície mínima giroide que divide os poros disponíveis em espaços entre dois subvolumes não interseccionais, como visto na Figura 10 (SCHUMACHER et al, 2000).

**Figura 10.** Estrutura do MCM-48



Fonte: Adaptado de Schumacher e colaboradores.

Existem diferentes caminhos para a execução da síntese de MCM-48 em que parâmetros como pH do meio, utilização de catalisadores, tempo de reação e temperatura

interfere na especificidade da área de superfície, especificidade no volume dos poros, espessura da parede dos poros e na distribuição dos poros. Além disso, mostrou alta estabilidade termal até 750°C e se mostrou mais favorável para cinética de transferência de massa devido a rede de poros, sendo um potencial candidato para aplicações catalíticas e tecnologias de separação (SCHUMACHER et al, 2000).

As nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) são uma das nanoplateformas mais investigadas, especialmente devido à sua estrutura de poros singular (incluindo tamanho, forma, volume e disposição dos poros), além de suas propriedades de química de superfície e volume ajustáveis. Sua biossegurança e compatibilidade também contribuem para seu potencial em imagens e na administração de medicamentos em organismos vivos. Embora os MSNs sejam amplamente reconhecidos por sua capacidade de carregar e liberar fármacos, pesquisas recentes têm explorado a adição de propriedades de imagem por meio de modificações químicas e a combinação com novas nanopartículas de diagnóstico e agentes de coloração (SINGH et al., 2017).

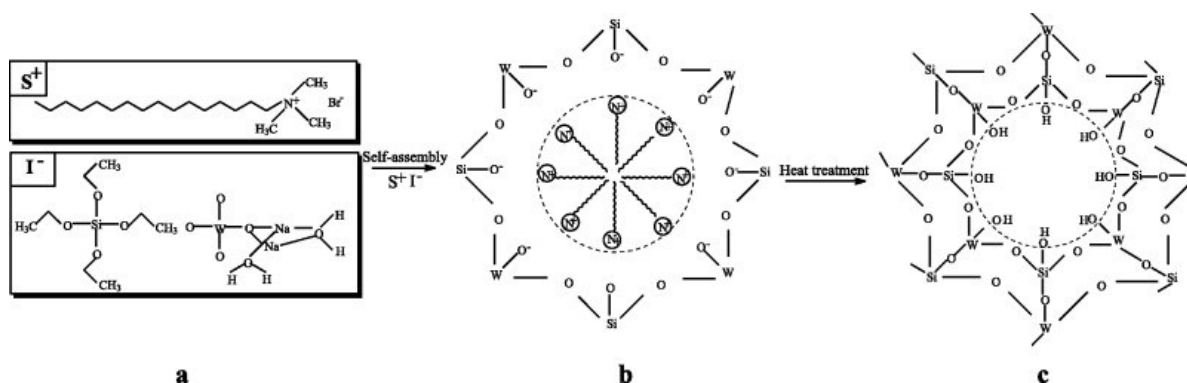
As plataformas terapêuticas baseadas em nanopartículas de sílica apresentam características vantajosas, como controle preciso de tamanho e forma, baixa toxicidade, excelente biocompatibilidade, estabilidade em condições fisiológicas e biossegurança, tornando-as adequadas para aplicações clínicas. Vale destacar que o sistema renal é capaz de excretar eficientemente os produtos de degradação das nanopartículas de sílica, como o ácido ortossilícico, do corpo humano (XU et al., 2017).

## 2.12. MECANISMO DAS NANOESFERAS DE SÍLICA DO TIPO MCM-48

A morfologia das nanopartículas de sílica pode ser modificada conforme o método e as condições de síntese empregadas (FARJADIAN et al., 2019). Na síntese da sílica mesoporosa, utilizando o método Stöber modificado, o surfactante CTAB atua como molde, formando micelas nas quais ocorre a policondensação da sílica. Esse processo ocorre em meio alcalino, onde o óxido de silício, cuja nesse caso a fonte de sílica é o TEOS, apresenta cargas negativas (I-), enquanto o CTAB possui carga positiva (S+). Assim, as interações entre as duas espécies são favorecidas por forças eletrostáticas (S+ - I-). A estrutura inorgânica resultante possui porosidade, composta por uma rede desordenada de pontes siloxano (Si-O) e grupos silanol (Si-OH) livres.

Nesse ambiente, compostos como água, etanol, TEOS e CTAB interagem de forma cooperativa, promovendo a interação eletrostática entre os íons inorgânicos, enquanto o surfactante orienta a formação da mesofase tridimensional gerada pela reação (FECHETE et al., 2011). Além disso, a adição de Pluronic à região hidrofóbica das micelas permitiu o controle do tamanho dos poros e do espaçamento entre as partículas, além de prevenir a agregação (YISMAW et al., 2019). O F127, que atua como molécula espaçadora, se dissolve na região hidrofóbica das micelas, controlando o tamanho dos poros, que se formam em uma faixa de aproximadamente 2 a 10 nm. A porosidade é obtida pela eliminação do material orgânico através da calcinação (FECHETE et al., 2011).

**Figura 11.** Mecanismo de formação de MCM-48 pela via  $S^+I^-$



Fonte: FECHETE et al., 2011.

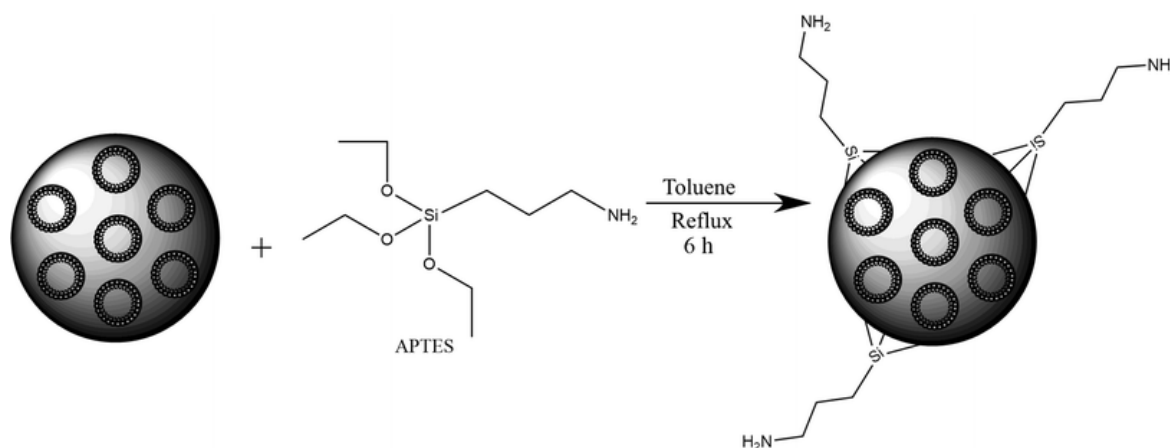
### 2.13. MECANISMO DE ADIÇÃO DO APTES

APTES ((3-aminopropil) trietoxissilano) introduz grupos amino na superfície da sílica, permitindo maior funcionalização e ligação covalente de biomoléculas, fármacos ou catalisadores. Essa modificação permite um controle preciso da carga superficial, do ponto isoelétrico e da hidrofiliicidade, que podem ser ajustados ajustando a concentração de APTES e as condições de reação (LIU et al, 2024; SYPABEKOVA et al, 2022).

O mecanismo de reação entre o grupo silanol ( $Si-OH$ ) e o APTES (3-aminopropiltriethoxissilano) é bem descrito na literatura. A funcionalização ocorre inicialmente pelo aquecimento do grupo silanol presente na superfície do MCM-48, o que resulta na remoção do grupo  $Si-OH$ , gerando o íon  $O^-$ . Em seguida, ocorre uma reação nucleofílica por meio do mecanismo  $SN_2$ , no qual o nucleófilo ( $O^-$ ) ataca o átomo de silício do APTES, deslocando o grupo  $-OCH_3$  e liberando metanol como subproduto (BELIAN, 2008; FEIFEL;

LISDAT, 2011; ARAGHI; ENTEZARI, 2015; NAWROCKI, 1997; PASTERNAK; AMY; CHABA, 2008; GIL et al., 2011). A quantidade de grupos silanol, conforme observado por Knowles et al. (2005), depende do tratamento da amostra e das temperaturas a que ela é submetida, o que pode influenciar diretamente na eficiência da reação (Figura 12).

**Figura 12.** Síntese de nanopartículas mesoporosas de sílica funcionalizadas com aminas primárias



Fonte: TALAVERA-PECH et al., 2016.

A presença de grupos amino aumenta a seletividade e a sensibilidade dos sensores baseados em sílica, como para detecção de íons de metais pesados (por exemplo,  $Pb^{2+}$ ), devido às interações fortes e específicas entre a superfície funcionalizada e os analitos alvo (SYPABEKOVA et al, 2022). Além disso, nanopartículas funcionalizadas com APTES apresentam maior eficiência de encapsulamento e carregamento de fármacos, bem como perfis de liberação controlados e responsivos ao pH. A camada de aminoácido pode atuar como um "nanogate", reduzindo vazamentos prematuros e permitindo a liberação direcionada, especialmente em sistemas de liberação de fármacos e inibição de corrosão (MARCONI et al, 2023; NGOUANGNA et al, 2020).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

Sintetizar um sistema de carreamento baseado em nanopartículas de sílica mesoporosa do tipo MCM-48, funcionalizadas com grupos amino, para veiculação e liberação controlada de ácido ferúlico, visando a aplicações no tratamento de doenças neurológicas.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar nanopartículas de sílica mesoporosa ordenada do tipo MCM-48.
- Funcionalizar a superfície da sílica obtida com 3-aminopropiltrietoxissilano (APTES).
- Realizar a adsorção do ácido ferúlico nas nanopartículas funcionalizadas.
- Caracterizar os materiais sintetizados por meio de técnicas analíticas, incluindo DRX, FTIR, DSC, DLS, MEV, termogravimetria (TGA) e porosimetria.
- Investigar a cinética de liberação in vitro do ácido ferúlico, sob condições fisiológicas simuladas.
- Avaliar a citotoxicidade dos sistemas nanocarreadores com e sem ácido ferúlico.
- Analisar a permeabilidade transcelular das nanopartículas e do ácido ferúlico livre e adsorvido em culturas primárias endoteliais derivadas de camundongos C57BL/6 adultos, bem como em culturas primárias mistas de neurônios, células da glia e pericitos derivadas de camundongos C57BL/6 neonatos.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes empregados nos processos experimentais apresentavam grau de pureza compatível com os requisitos farmacopeicos. A Quadro 1 a seguir lista os reagentes utilizados, acompanhados de suas respectivas fórmulas moleculares, procedência e grau de pureza.

**Quadro 1.** Reagentes utilizados nos materiais preparados

Composto	Fórmula molecular	Procedência	Pureza
Tetraetil ortosilicato (TEOS)	$\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$	Sigma-Adrich	98%
Brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB)	$((\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{N}(\text{CH}_3))_3\text{Br}$	Sigma-Adrich	99%
Pluronic®F-127	$\text{EO}_{106}\text{PO}_{70}\text{EO}_{106}$	Sigma-Adrich	----
Hidróxido de amônio	$\text{NH}_4\text{OH}$	Química Moderna	P.A.
Etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Química Moderna	P.A.
Toluol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	Dinâmica Química	P.A.
(3-Aminopropil)triethoxi silano	$\text{C}_9\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$	Sigma-Aldrich	99%
Trans-Ácido ferúlico	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$	Sigma-Aldrich	99%

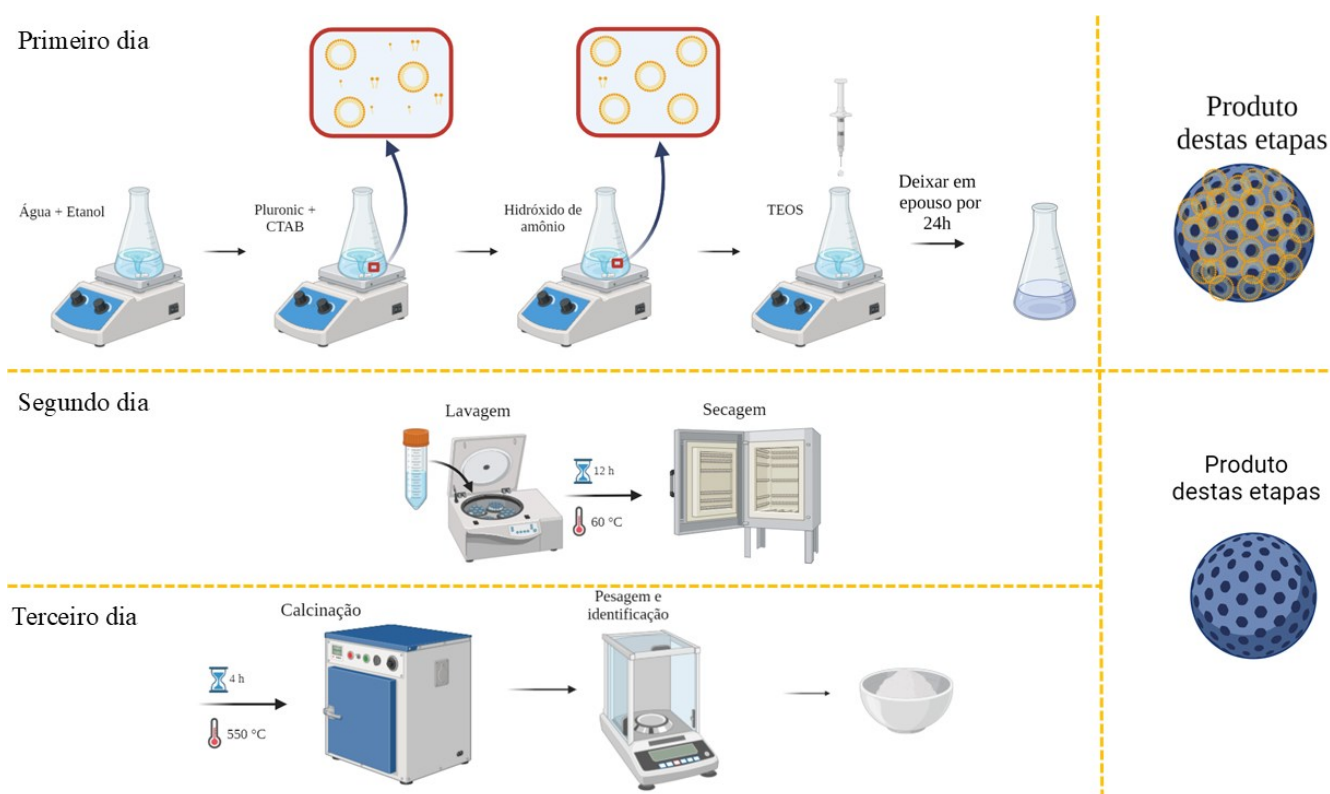
Fonte autoral.

#### 3.1. SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA DO TIPO MCM-48

Para a síntese de MCM-48 foi utilizado o método de Stöber, Fink e Bohn (1968) e metodologia de Kim, Chung e colaboradores (2010), com adaptações. Inicialmente, sob agitação magnética foi misturado 0,5 g de brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB); 2,05 g de

F127 diluído em 96 mL de água destilada; 43 mL de etanol absoluto e 11 mL de solução de hidróxido de amônio absoluto PA. Após a completa dissolução dos reagentes, adicionou-se 2 mL de tetraetil ortosilicato (TEOS) mantendo a agitação por cerca de 5 minutos até que a amostra adquirisse um aspecto esbranquiçado. A mistura permaneceu em repouso, por 24 horas, em temperatura ambiente para condensação da sílica. Posteriormente, a amostra foi centrifugada empregando 5000 rotações por minuto (RPM) (NT825) durante 90 minutos e lavada 2 vezes com água destilada a 5000 RPM por 60 minutos. Em seguida, o precipitado branco foi mantido a 70°C por 18 horas na estufa (Quimis, modelo Q314M242) e a amostra foi então calcinada a 550°C durante 4 h a uma taxa de 10°C/min (F-3000 10P), para a remoção da fase orgânica. Obtendo no final dessa etapa um pó branco identificado como MCM-48 (Figura 13).

**Figura 13.** Síntese de MCM-48.



Fonte autoral.

### 3.2. FUNCIONALIZAÇÃO DE MCM-48 COM O AGENTE SILANO AMINOPROPIL 3-(TRIETOXISILANO) (APTES) (MCM48-APTES)

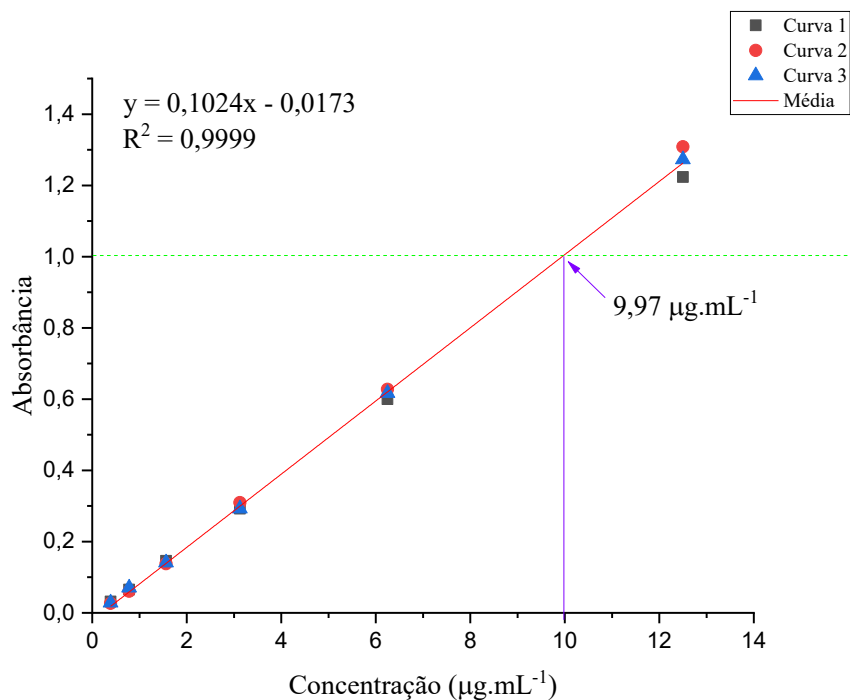


Na segunda etapa foi feita a funcionalização do MCM-48 com o (3-aminopropiltrietoxissilano) (APTES). Na síntese, 100 mg de MCM-48 foram suspensos em 10 mL de tolueno, em seguida foram adicionados gota a gota 3 mL de APTES. A mistura ficou em refluxo por 24 h a 120 °C. Posteriormente, a mistura foi centrifugada a 5000 rpm por 80 minutos (NT825), lavada três vezes com tolueno e seca a 60°C por 12 horas na estufa (Quimis, modelo Q314M242). Obtendo-se, por fim, um sólido branco denominado MCM-48-APTES.

### 3.3. CURVA DE CALIBRAÇÃO DO ÁCIDO FERÚLICO

Para a determinação da primeira curva de calibração, preparou-se uma solução-mãe com concentração de 1000  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Essa solução foi submetida a 5 minutos de vórtex, seguida de sonicação por 2 horas e agitação magnética por 16 horas. O ensaio foi conduzido em triplicata, e a diluição seriada foi realizada em tubos Falcon de 15 mL, iniciando com uma concentração de 25  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Para a curva de calibração do ácido ferúlico, as concentrações utilizadas foram: 25  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 12,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 6,25  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 3,125  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 1,5625  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 0,78125  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e 0,390625  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Após a preparação das soluções, as absorbâncias foram monitoradas a 314 nm utilizando espectroscopia UV-Vis. Com os dados obtidos, foram elaborados gráficos que relacionam as concentrações de ácido ferúlico *versus* absorbância máxima. As regressões lineares das curvas resultantes possibilitaram a determinação da absorvidade molar. A determinação da curva de calibração do ácido ferúlico em que o etanol foi usado como solvente. A equação da reta gerada foi  $y = 0,1024x - 0,0173$ , com a concentração máxima confiável de ácido ferúlico foi de 10  $\mu\text{g. mL}^{-1}$  como visto na Figura 14.

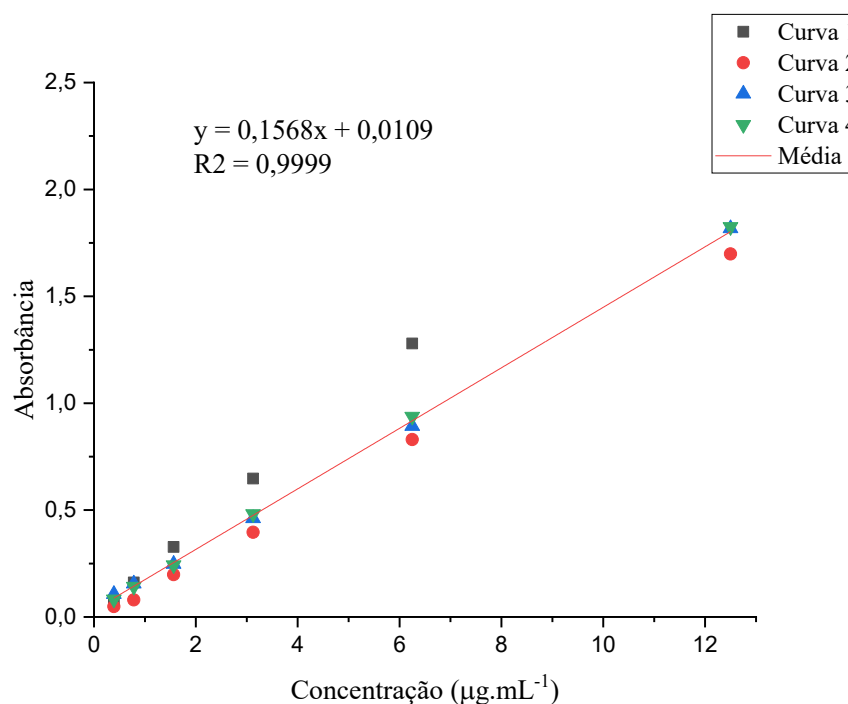
**Figura 14.** Curva de calibração do ácido ferúlico com etanol



Fonte autoral.

Para a determinação da segunda curva de calibração, foi preparada uma solução inicial contendo 1 mg de ácido ferúlico dissolvido em 90 µL de etanol absoluto e 10 µL de Tween 80. Essa solução-mãe apresentou uma concentração de 1000 µg.mL<sup>-1</sup> e foi submetida a vórtex por 5 minutos, seguida de sonicação por 2 horas e agitação magnética por 16 horas. O ensaio foi conduzido em triplicata, e a diluição seriada foi realizada em tubos Falcon de 15 mL, começando com uma concentração inicial de 25 µg.mL<sup>-1</sup>. As concentrações utilizadas para a curva de calibração foram: 25 µg.mL<sup>-1</sup>, 12,5 µg.mL<sup>-1</sup>, 6,25 µg.mL<sup>-1</sup>, 3,125 µg.mL<sup>-1</sup>, 1,5625 µg.mL<sup>-1</sup>, 0,78125 µg.mL<sup>-1</sup> e 0,390625 µg.mL<sup>-1</sup>. Após a preparação das soluções, as absorbâncias foram monitoradas a 326 nm utilizando espectroscopia UV-Vis. O experimento foi realizado no escuro, e todo o material foi protegido com papel alumínio para evitar degradação da amostra. Com os dados obtidos, foram construídos gráficos relacionando as concentrações de ácido ferúlico com suas respectivas absorbâncias máximas. A análise das regressões lineares das curvas permitiu a determinação da absorvidade molar. A equação da reta gerada para a curva de calibração, utilizando etanol como solvente, foi:  $y = 0,1568x + 0,0109$ . A concentração máxima confiável de ácido ferúlico determinada foi de 6,31 µg.mL<sup>-1</sup>, conforme apresentado na Figura 15.

**Figura 15.** Curva de calibração do ácido ferúlico com etanol + Tween 80



Fonte autoral.

### 3.4. CURVA DE SOLUBILIDADE DO ÁCIDO FERÚLICO

Para a determinação da curva de solubilidade do etanol, preparou-se uma solução inicial com 5 mg de ácido ferúlico dissolvido em 50 mL de etanol absoluto, resultando em uma solução-mãe com concentração de  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ . Essa solução foi submetida a agitação magnética. O ensaio foi conduzido em triplicata. Para a curva de solubilidade do ácido ferúlico com etanol, uma alíquota foi retirada da solução-mãe nos intervalos de: 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 480 min, 720 min e 1440 min. As absorbâncias foram monitoradas a 314 nm utilizando espectroscopia UV-Vis. Com os dados obtidos, foram elaborados gráficos que relacionam as concentrações de ácido ferúlico *versus* tempo.

Para a construção da curva de solubilidade do ácido ferúlico em etanol com Tween 80, amostras foram retiradas da solução-mãe de  $5 \text{ mg.mL}^{-1}$  em diferentes intervalos de tempo: 1h, 2h, 4h, 8h e 12h. O experimento foi conduzido no escuro para evitar degradação fotoquímica. As absorbâncias foram monitoradas a 326 nm utilizando espectroscopia UV-Vis. Com os dados obtidos, foram construídos gráficos representando a variação da concentração do ácido ferúlico ao longo do tempo, permitindo avaliar seu comportamento de solubilização sob as condições experimentais empregadas.

### 3.5. ADSORÇÃO COM TRANS ÁCIDO FERÚLICO NO MCM-48 E MCM-48-APTES

Para o processo de adsorção, preparou-se inicialmente uma solução estoque de ácido ferúlico (1,00 mg/mL) pela dissolução de 100 mg do fármaco em 100 mL de água destilada, com auxílio de sonificador ultrassônico (EASY 10 H). Em seguida, uma alíquota de 1,0 mL desta solução foi diluída em 100 mL de água destilada, originando a solução-mãe (0,01 mg/mL) utilizada nos ensaios. O experimento de adsorção foi conduzido em triplicata, adicionando-se 50 mg de nanopartículas a 30 mL da solução-mãe, sob agitação magnética (180 rpm). O monitoramento do processo foi realizado por espectrofotometria UV-Vis ( $\lambda = 314$  nm), com medições nos intervalos de 24, 120, 170, 290, 340, 480 e 540 horas, até a saturação do sistema. Antes de cada leitura, visando a remoção das nanopartículas em suspensão, alíquotas de 2 mL foram submetidas a uma dupla centrifugação (13.100 rpm por cinco minutos), sendo o sobrenadante clarificado submetido à análise espectrofotométrica.

### 3.6. CARACTERIZAÇÃO

#### 3.6.1. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Na preparação para microscopia eletrônica de varredura, as partículas de sílica foram suspensas em água destilada até que o líquido estivesse translúcido, mas fosse possível ver as partículas levemente suspensas, com o intuito de evitar agregado. Em seguida, a solução foi gotejada em uma fita de carbono já anexada ao stub e colocada um para secar na estufa (Quimis, modelo Q314M242). O stub contendo a amostra foi submetido a um sputtering para deposição de uma fina camada metálica de ouro (Quorum Q300T T Plus, localizado no Departamento de Física da UFPE) com os parâmetros para deposição da camada metálica de ouro (10 nm de espessura) foram 40 mA por 17 s. As imagens geradas por MEV, modelo MIRA3 TESCAN localizado no Departamento de Ciências de Materiais modo de alto vácuo operando a 5 ou 15 kV,) e a análise de composição química pontual foi realizada através do sensor de EDS fabricante Oxford acoplado ao MEV. As imagens geradas foram analisadas no software Image J para obtenção de tamanho médio das partículas. Os dados obtidos foram tratados utilizando o software Origin (Versão SR1 b9.5.1.195).

#### 3.6.2. Difração de raios-X de pó (DRX)

As medidas foram realizadas em um difratômetro Rigaku, modelo RINT 2000/PC, que utiliza radiação  $K\alpha$  do Cu. Os padrões de difração foram obtidos no intervalo angular  $2\theta = 1-8^\circ$ , em módulo de varredura contínuo com passo de  $0,01^\circ$ , com velocidade de 1 minuto com tempo de contagem de 1 segundo. As medidas foram realizadas na Central Multiusuário do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco.

### **3.6.3. Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR)**

Os espectros na região do infravermelho das amostras foram registrados no Aparelho Bruker IFS 66 com transformada de Fourier, no intervalo de 400 a  $4000\text{ cm}^{-1}$ . A resolução espectral foi  $4\text{ cm}^{-1}$ . Na preparação de cada amostra, 2 mg da amostra foram misturados a 200 mg de brometo de potássio (KBr) e em seguida foram pressionados a 490 ATM e transformados em discos. As medidas foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco.

### **3.6.4. Determinação do potencial zeta, do índice de polidispersão e do tamanho hidrodinâmico de partículas**

A determinação do tamanho hidrodinâmico das partículas e do índice de polidispersão (PDI) foi realizada por meio do método de espalhamento de luz dinâmico (DLS). O potencial zeta foi medido através da mobilidade eletroforética. O equipamento sonicador Sonics Vibra-Cell VCX 130 com frequência de 20 kHz e potência de 130 W, foi utilizado no preparo das amostras. Inicialmente, as nanopartículas foram diluídas em uma concentração de 1% (m/v) em água destilada. Após a diluição, as amostras foram submetidas a uma agitação ultrassônica de 15 minutos utilizando uma microponteira a 70% da potência. As análises foram realizadas no equipamento Zetasizer Nano ZS, da Malvern Instruments (Inglaterra), com temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ) e ângulo de  $90^\circ$  para o DLS. Foi empregada uma cubeta óptica para a medição do tamanho e do índice de polidispersão (PDI) e cubetas capilares para a determinação do potencial zeta. As medidas foram realizadas na Central Multiusuário do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

### **3.6.5. Análise Termogravimetria (TG) e Termogravimetria derivada (DTG)**

A análise termogravimétrica foi realizada nas nanopartículas secas e calcinadas para determinar o perfil de perda de massa das amostras quando aquecidas. O objetivo era verificar a eficiência do processo de calcinação na eliminação completa do CTAB. O ensaio foi conduzido utilizando o equipamento Hitachi, modelo STA-7300. Durante a análise, a massa da amostra foi monitorada sob uma atmosfera de gás inerte composta por uma mistura de 20% (v/v) O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>, com uma vazão de 50 mL/min. A amostra foi aquecida de forma programada, partindo da temperatura ambiente até 900 °C, a uma taxa de 10 °C/min. A análise foi realizada em colaboração com o Laboratório de Nanodispositivos Fotônicos e Bioinspirados François Auzel (LandFoton François Auzel) do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os dados obtidos foram tratados utilizando o software Origin (Versão SR1 b9.5.1.195). A termogravimetria derivada (DTG) é o tratamento matemático, em que a derivada primeira da variação de massa em relação à temperatura ou tempo é registrada. Os dados foram tratados a partir dos valores da curva da TG utilizando a temperatura através do software Origin (Versão SR1 b9.5.1.195).

### **3.6.6. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

As análises de calorimetria exploratória diferencial foram realizadas com as amostras na forma de pó na faixa de temperatura de 25 a 550°C, utilizando o modelo DSC-60 da marca Shimadzu, sem atmosfera dinâmica. A razão de aquecimento é de 10 °C.min<sup>-1</sup>, utilizando cápsula de alumínio completamente fechada sob pressão, contendo aproximadamente 6 - 7 mg de amostra. A célula DSC foi calibrada e verificada antes dos ensaios no eixo de temperatura, utilizando padrões de índio (T<sub>fusão</sub>= 156,6°C) e zinco (T<sub>fusão</sub>= 419,5°C) metálicos com pureza de 99,99%. Para o fluxo de calor empregou-se o  $\Delta H_{\text{fusão}}$  do índio metálico (28,7 J.g<sup>-1</sup>). O ensaio foi realizado em parceria pelo Laboratório de Nanodispositivos Fotônicos e Bioinspirados François Auzel (LandFoton François Auzel) do departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os dados obtidos foram tratados utilizando o software Origin (Versão SR1 b9.5.1.195).

### **3.6.7. Adsorção/dessorção de nitrogênio**

A determinação das características texturais do adsorvente, tais como o diâmetro médio, área superficial, distribuição de tamanhos e volume dos poros, foi realizada no equipamento Micromeritics, modelo ASAP 2020 Plus, localizado no Laboratório de Refino e Tecnologias Limpas (LabRefino/LATECLIM) no 3º pavimento do i-LITPEG/UFPE. Para isso, foi utilizada a técnica de adsorção/dessorção de nitrogênio, na qual o material selecionado foi pré-aquecido a 300°C sob vácuo por 8 horas. A área superficial foi determinada através do modelo de Brunauer, Emmett e Teller (BET), enquanto a distribuição de tamanho de poros foi determinada por meio do modelo de Banet, Joyner e Halenda (BJH) na etapa de dessorção. O volume de poros foi determinado a partir do volume adsorvido de N<sub>2</sub> na pressão relativa de 0,99 e o diâmetro de poros médio foi obtido a partir do cálculo  $4 \times \text{Volume Poros} / \text{área superficial (BET)}$ . Os dados obtidos foram tratados utilizando o software Origin (Versão SR1 b9.5.1.195).

### **3.6.8. Linhagem celular e condições de cultivo das células endoteliais primárias**

Os camundongos utilizados neste estudo foram gentilmente cedidos pela Professora Carolina Demarchi Munhoz, do Laboratório de Neuroendocrinofarmacologia e Imunomodulação do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), e os experimentos foram conduzidos por Érica de Almeida Duque. Para o estabelecimento da cultura de células endoteliais primárias, cérebros de ratos jovens adultos, com idade entre 1 e 3 semanas de vida pós-natal, foram coletados. Após a dissecação do córtex cerebral e remoção das meninges, o tecido foi fragmentado, homogeneizado e submetido à digestão enzimática com collagenase (tipo II ou IV), dispase, papaína e DNase por um período de 15 a 60 minutos a 37 °C. Subsequentemente, realizou-se uma centrifugação em gradiente de densidade com albumina sérica bovina (BSA, 15–30%) para o enriquecimento de fragmentos microvasculares e remoção de mielina. As células isoladas foram plaqueadas em superfícies pré-revestidas com gelatina, colágeno ou fator de fixação e cultivadas em meio específico para células endoteliais (DMEM ou Meio de Crescimento de Células Endoteliais - ECGM), suplementado com 5 a 20% de soro fetal bovino (FBS), fatores de crescimento (VEGF, bFGF) e antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C com 5% de CO<sub>2</sub>. A purificação da cultura foi realizada com o uso de anticorpos específicos, como o anti-CD31, e a repicagem celular ocorreu a cada 4 a 6 dias para manter a confluência adequada.

### **3.6.9. Cultura de células de linhagem do endotélio microvascular humano (HBMEC)**

A linhagem de Células Microvascular Endotelial de Cérebro Humano (HBMEC) utilizada neste estudo foram gentilmente cedidos pela Professora Carolina Demarchi Munhoz, do Laboratório de Neuroendocrinofarmacologia e Imunomodulação do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), e os experimentos foram conduzidos por Érica de Almeida Duque. As células foram cultivadas em meio enriquecido com 10% de soro fetal bovino (ThermoFisher) acrescido de 100 µg/L de penicilina/ estreptomicina (Gibco), mantidas em estufa úmida à 37°C com atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>. O repique foi realizado a cada 3 dias para a manutenção das células, a remoção das células aderentes foi realizada com o auxílio de tripsina 0,25% durante 3 – 5 minutos na estufa à 37°C. Para inibir a ação da tripsina foi utilizado meio M199 (M199- ThermoFisher) acrescido com 10% de soro fetal bovino (ThermoFisher). A suspensão foi centrifugada a 600g por 5 minutos, o precipitado de células resultante foi ressuspensionado em meio M199 nas mesmas condições citadas anteriormente e em seguida feito o plaqueamento utilizando o mesmo meio. O congelamento foi realizado em uma concentração de, aproximadamente, 10<sup>6</sup> células por criotubo adicionando 1mL de solução de congelamento contendo 90% de SFB + 10% de DMSO.

### **3.6.10. Ensaio de citotoxicidade e viabilidade celular**

As células HBMEC (sigla em inglês para *Human Brain Microvascular Endothelial Cells*) na concentração celular de 2×10<sup>6</sup> céls/mL por poço foram tripsinizadas, adicionadas a placa de 96 poços e incubadas em estufa em ambiente controlado (temperatura de 37°C e atmosfera umidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub>). Após 24 horas de incubação das células, o meio foi removido e substituído por outro meio contendo uma solução aquosa de concentração de 1µg.mL<sup>-1</sup> de ácido ferúlico ou nanopartículas (MCM-48 e MCM-48-AF) nas concentrações 100; 50; 25 µM/mL e incubado novamente por 24 horas. Após esse período de exposição às diferentes concentrações ácido ferúlico ou nanopartículas, as células foram lavadas com PBS e adicionadas ao meio de cultura o MTT (1mg/mL), seguido de 3 horas de incubação. O MTT excedente foi retirado e em seguida foi adicionado DMSO (PA), para completa solubilização dos cristais de formazan produzidos durante a incubação. O controle negativo (CN) foi mantido em 3 replicatas igualmente tratadas, exceto o veículo de dissolução, substituindo o ácido ferúlico ou as nanopartículas por (DMSO 1%). O DMSO (PA) foi utilizado como branco para

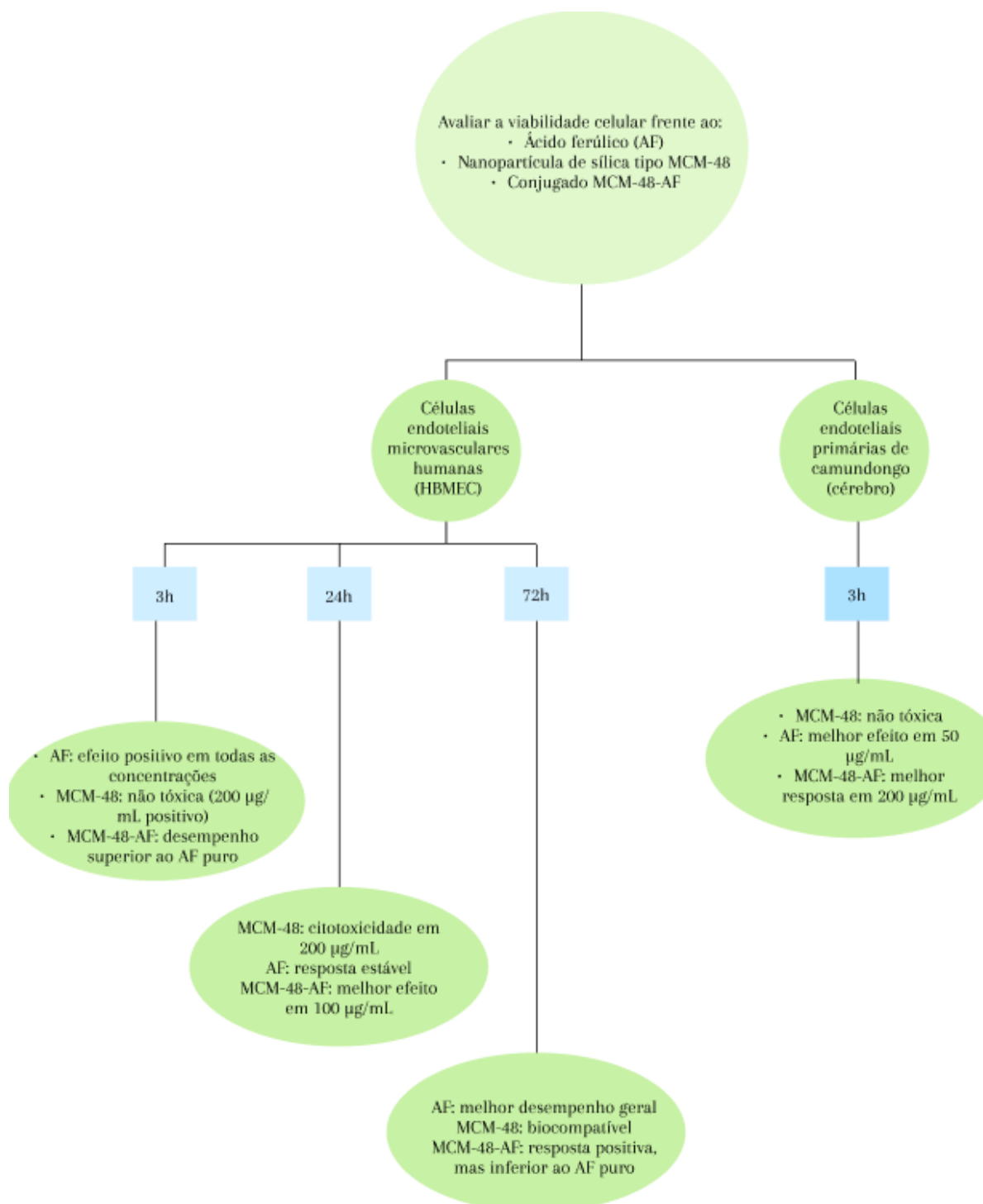


descartar qualquer interferência de cor. A placa foi analisada por espectrofotometria utilizando um leitor de placas (Multiskan Skyhigh) em 570 nm, determinando a viabilidade celular. O experimento foi realizado em triplicata (3 experimentos individuais). Os valores obtidos foram expressos em percentual de células viáveis de acordo com a seguinte fórmula:

$$Viabilidade\ celular\ (\%) = \frac{[(Abs_{teste} - Abs_{branco}) \times 100]}{Abs_{controle}}$$

Sendo Abs teste = absorbância do ácido ferúlico ou das nanopartículas com as células, Abs branco = absorbância do ácido ferúlico ou das nanopartículas, Abs controle = absorbância do controle negativo. Uma vez calculada a viabilidade celular das diferentes concentrações do ácido ferúlico ou das nanopartículas, foi possível obter uma curva de concentração x viabilidade. Os valores obtidos no controle negativo, sem a presença do ácido ferúlico ou das nanopartículas, foram considerados como 100% de viabilidade celular.

**Figura 16.** Fluxograma do estudo de citotoxicidade *in vitro* do ácido ferúlico e sistemas nanoparticulados em células endoteliais cerebrais e HBMEC



Fonte autoral.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e as discussões estão organizados em duas partes, com base no material desenvolvido por Azevedo (2019) e Pinto (2024). A primeira parte aborda a síntese das nanopartículas mesoporosas de sílica do tipo MCM-48, com ênfase nas caracterizações dos processos de síntese e modificação da superfície com APTES. A segunda parte é dedicada à adsorção do ácido ferúlico, abrangendo, além das caracterizações, a avaliação da viabilidade celular do ácido ferúlico carregado em sílica, bem como as perspectivas futuras. Este estudo foi conduzido com o objetivo de explorar o potencial terapêutico do sistema, considerando sua aplicação no tratamento da depressão.

### 4.1. PARTE I: SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICA DO TIPO MCM-48 E MCM-48-APTES

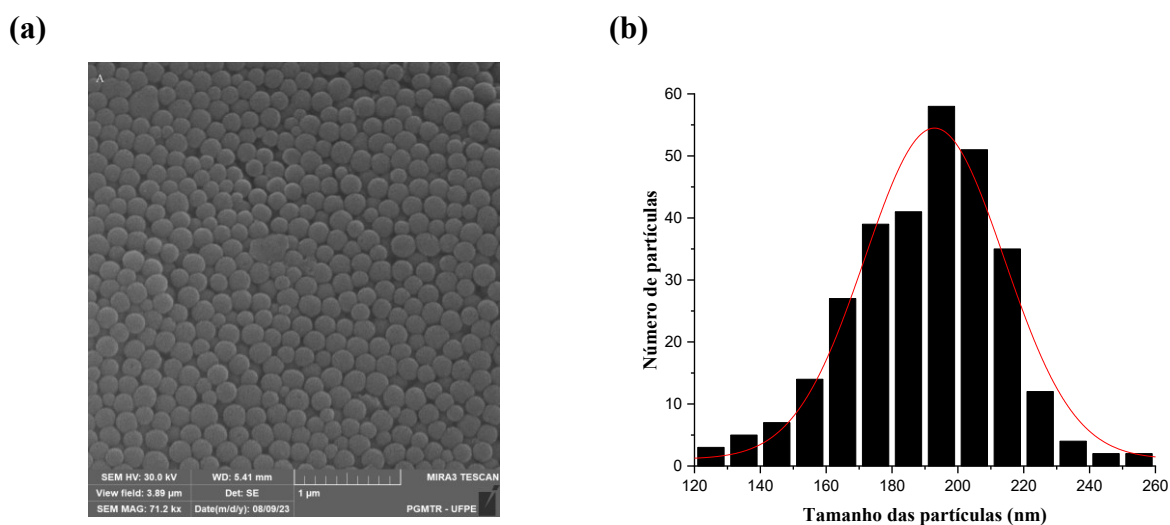
#### 4.1.1. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) da estrutura sólida branca em pó

As imagens obtidas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) permitiram observar detalhadamente as estruturas topográficas dos materiais. A Figura 1 exibe micrografias das nanopartículas de sílica (Figura 17). Nessas imagens, é possível observar que as partículas apresentam uma distribuição uniforme e estrutura morfológica esférica. Os histogramas de distribuição do tamanho médio das partículas foram obtidos a partir da medição de 301 nanopartículas. Os dados indicam que as nanopartículas possuem tamanhos variando entre 180 e 220 nm, com um tamanho predominante de  $192,89 \pm 1,27$  nm.

Em um estudo realizado por Petrisor et al. (2022) sobre a síntese de nanopartículas de sílica do tipo MCM-48, os tamanhos variaram entre 150 e 400 nm, resultando em uma distribuição de tamanho heterogênea. Ao analisar a metodologia utilizada nesse estudo, observou-se uma diferença nas proporções de reagentes, com maior quantidade de etanol e menor volume de solução de hidróxido de amônio. Além disso, houve variações na taxa, no tempo e na programação da etapa de calcinação. Esses fatores foram considerados influenciadores das diferenças observadas em comparação com os resultados obtidos neste trabalho.

Através da análise por espectroscopia de dispersão de energia de raios X (EDS) foi possível obter informações sobre a composição elementar da amostra com precisão semiquantitativa. O EDS revelou a presença exclusiva de silício (Si) e oxigênio (O), como ilustrado na Figura 18, o que confirma a pureza da nanopartícula de sílica. A identificação desses dois elementos está alinhada com a fórmula química esperada para esse tipo de material, validando assim a sua pureza. A presença de ouro é atribuída ao processo de metalização do material. A ausência de outros elementos, como metais ou impurezas externas, garante que os resultados obtidos representam um material puro, sem interferência de contaminantes.

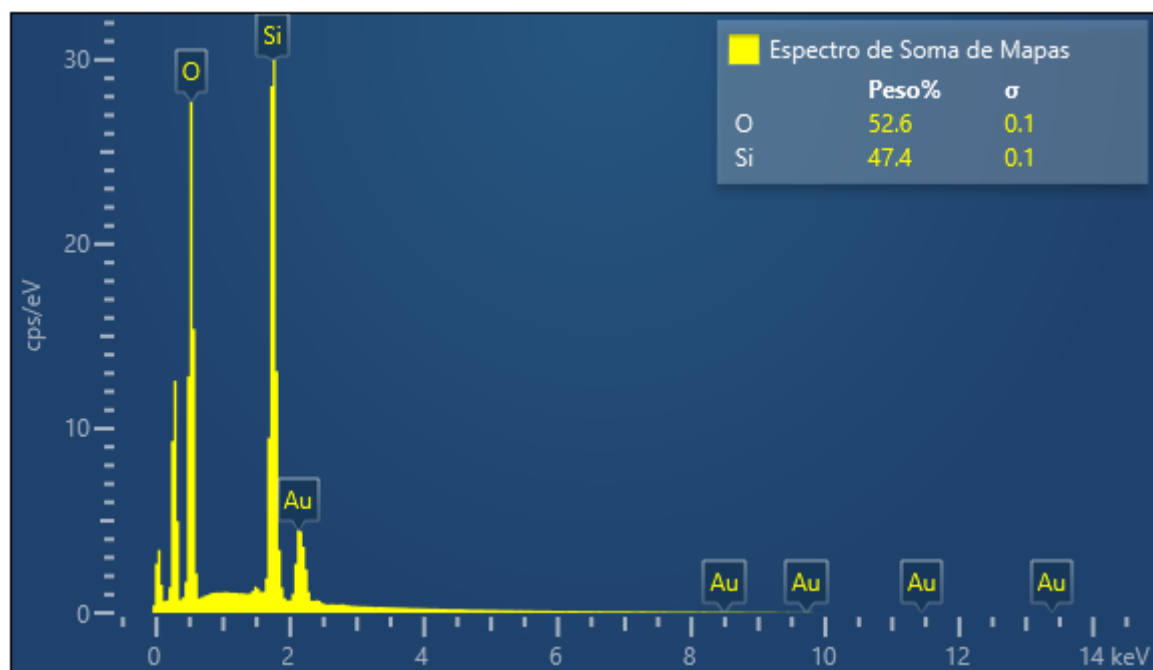
**Figura 17.** Micrografia eletrônica de varredura e distribuições do tamanho das nanopartículas de sílica.



As imagens foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) para mostrar a morfologia das nanopartículas de sílica. (a) Nanopartículas de sílica; (b) Histograma de distribuição do tamanho médio para as nanopartículas de sílica Fonte autoral.

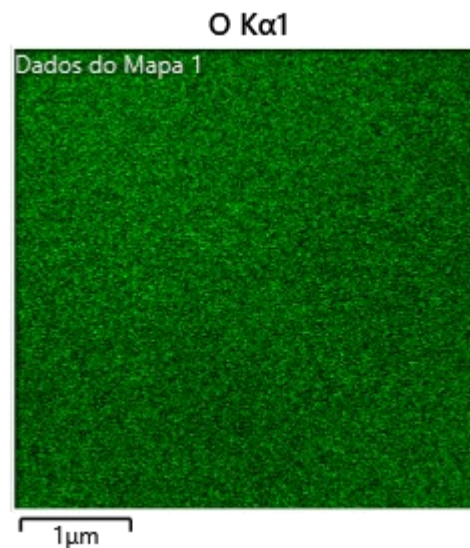
**Figura 18.** Espectroscopia de energia dispersiva (EDS) e imagem HAADF da nanopartícula de sílica.

(a)



(b)

(c)



A imagem (a) da espectroscopia revela os picos referente ao oxigênio e o silício predominante, atribuídos ao óxido de silício responsáveis pela estrutura das nanopartículas. Além disso, no modo HAADF é observado a distribuição dos elementos Si e O corresponde as cores (b) verde azulado e (c) verde respectivamente.

Fonte autoral.

#### 4.1.2. Espalhamento dinâmico da luz (DLS) das nanopartículas de sílica

A análise dos parâmetros físicos e químicos das nanopartículas de sílica é essencial para entender suas propriedades e como elas se comportam em sistemas biológicos e aplicações avançadas (Sperling; Parak, 2010; Sultana et al., 2020). O DLS forneceu um tamanho médio do diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas de sílica, obteve-se de  $254,4 \pm 5,41$  nm (Tabela 1). Este valor indica o tamanho médio das partículas quando suspensas em um meio aquoso, refletindo não apenas o tamanho das partículas individuais, mas também as interações entre elas, como aglomeração ou dispersão.

No que diz respeito ao índice de polidispersão (PDI), o resultado obtido foi de  $0,205 \pm 0,009$  (Tabela 1), indicando uma distribuição constante de tamanhos. O PDI é uma medida da distribuição do tamanho das partículas e, abaixo de 0,2, indica uma distribuição homogênea, sugerindo que as nanopartículas têm um tamanho uniforme (CAPUTO et al, 2019). Como resultado foi o PDI de 0,205 é um valor limítrofe ao ideal,

Valores de potencial zeta (ZP) maiores que 30 tanto negativos quanto positivos, indicam maior estabilidade da suspensão (CLOGSTON; PATRI, 2011). O potencial zeta detectado foi de -28,5 mV. Em virtude do potencial zeta ser uma medida da carga superficial das nanopartículas, é crucial para avaliar a estabilidade da solução. Esse dado indica que as nanopartículas possuem carga negativa na superfície, o que contribui para a repulsão entre as partículas e evita a aglomeração, além de ser uma evidência da completa eliminação do surfactante CTAB, que possui natureza catiônica. Neste caso, a nanopartícula demonstra natureza aniônica, já que apresenta alta carga negativa.

Como a maioria das membranas celulares é carregada negativamente, o potencial zeta indica a tendência de uma nanopartícula de transpassar membranas (CLOGSTON; PATRI, 2011). O potencial negativo identificado propõe um prognóstico de acessibilidade no transporte do material através da membrana. Além disso, a carga negativa de um carreador pode afetar a eficiência da conjugação com proteínas ou outras biomoléculas que possam ter cargas opostas ou neutras (NELSON; COX, 2014).

Os dados mostram que as nanopartículas de sílica apresentaram, tamanho de partícula uniforme, estabilidade em solução e potencial zeta negativo que sugere baixa tendência para agregação. Tamanhos uniformes e uma boa dispersão ajudam a minimizar a variabilidade na interação das nanopartículas com células e tecidos, melhorando a eficácia e a segurança das aplicações biomédicas. Esses parâmetros são fundamentais para garantir que as nanopartículas se comportem conforme o esperado em aplicações científicas e biomédicas.

**Tabela 1.** Medidas do espalhamento dinâmico de luz (DLS) das nanopartículas de sílica

Diâmetro hidrodinâmico (nm)		Índice de Polidispersão (PDI)	
Média	Desvio padrão ( $\pm$ )	Média	Desvio padrão ( $\pm$ )
254,4	5,41	0,205	0,009

Número de medidas N=3.

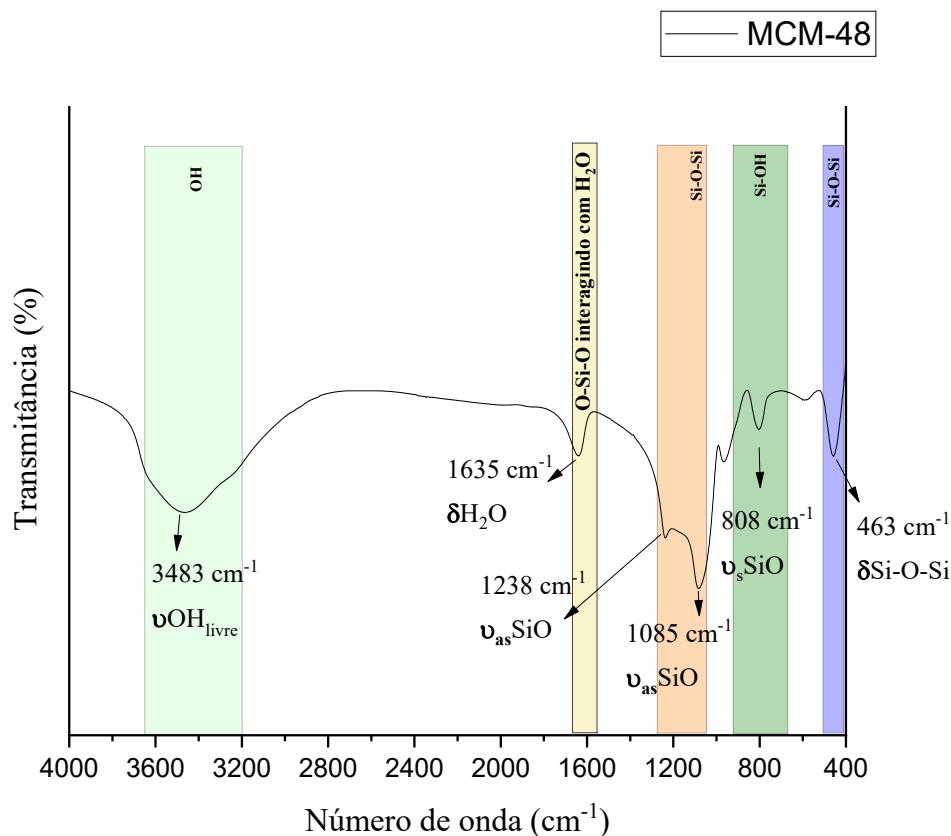
Fonte autoral.

#### 4.1.3. Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR) da nanopartícula de sílica

A relação entre os valores das bandas de absorção e os grupos químicos presentes no material MCM-48 está apresentada no Apêndice I.

Na Figura 19, os espectros da amostra da nanopartícula de sílica revelam bandas de absorção características para as vibrações de estiramento dos grupos O–H (marcados pelo retângulo verde) no intervalo de comprimento de onda de 3500 a 3300  $\text{cm}^{-1}$ . O intervalo de comprimento de onda de 1650 a 1600  $\text{cm}^{-1}$  (retângulo amarelo) corresponde a deformação angular da água, O–H–O, indicando a presença de água interagindo com a sílica. Além disso, o estiramento referente ao grupo Si–O–Si (destacados pelo retângulo laranja) aparece no intervalo de comprimento de onda de 1000 a 1100  $\text{cm}^{-1}$ , parte principal da rede da sílica. A deformação próxima a região de 800  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a uma possível deformação ou modo de flexão do grupo silanol, Si–OH. Na região de 500 a 460  $\text{cm}^{-1}$  há uma deformação angular da estrutura Si–O–Si, referente as dobras do esqueleto da sílica.

**Figura 19.** Espectro FTIR das nanopartículas de sílica



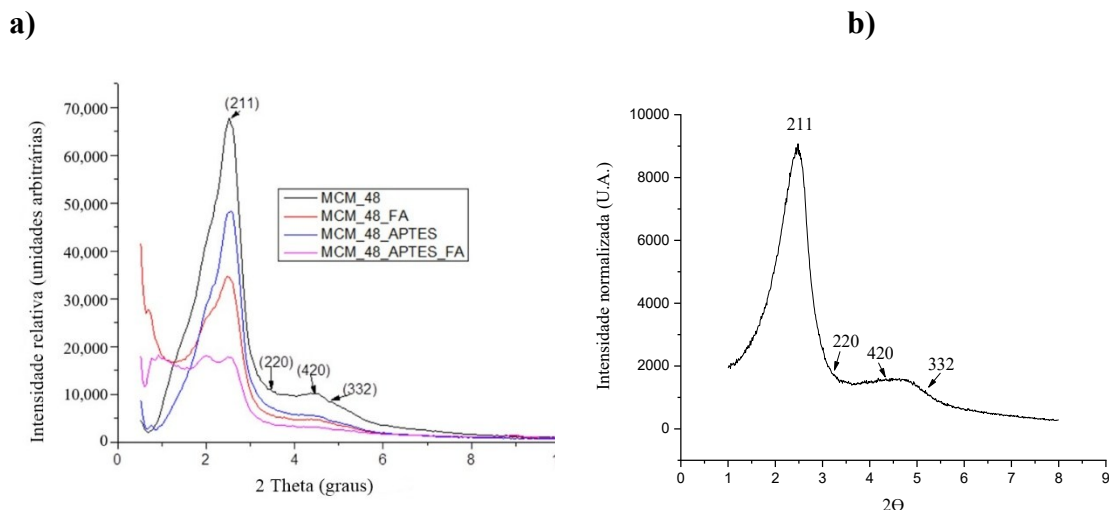
Fonte autoral.

#### 4.1.4. Difração de Raio X da nanopartícula mesoporosa de sílica (DRX)

A ordenação de longo alcance em materiais mesoporosos periódicos pode ser demonstrada através da difração de raios X em pó com ângulo baixo. Nesse método, é possível observar os picos de Bragg em ângulos  $2\theta$  baixos, inferiores a 10 graus (KLABUNDE, 2009; SOLOVYOV, 2013). O perfil difratométrico apresentou uma banda de reflexão ampla na faixa de  $1,5^\circ$  a  $3^\circ$ . Essa banda foi associada ao plano (211), característico da simetria cúbica, descrito pelo grupo espacial Ia3d, o que é típico da estrutura mesoporosa da MCM-48 (KIM et al, 2005; FECHETE et al., 2011; GIL et al., 2011; ZELENÁK et al., 2018; YISMAW et al., 2019).

**Figura 20.** Difratoograma de raio-X de pó de MCM-48





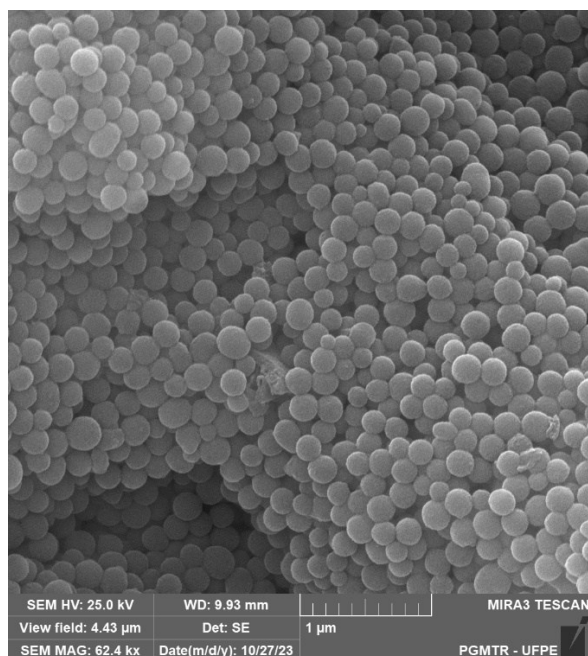
**(a)** Difratogramas de raios X extraídos da literatura para as amostras MCM-48, MCM-48\_FA, MCM-48\_APTES e MCM-48\_APTES\_FA, adaptados de PETRIŞOR et al. (2023). A amostra MCM-48 refere-se à nanopartícula de sílica mesoporosa pura; FA corresponde ao ácido ferúlico; APTES indica a funcionalização com 3-(aminopropil)triétoxissilano. **(b)** Difratograma de raios X da amostra MCM-48 obtida experimentalmente (fonte: autoral).

#### 4.1.5. Microscopia eletrônica de varredura da MCM-48-APTES

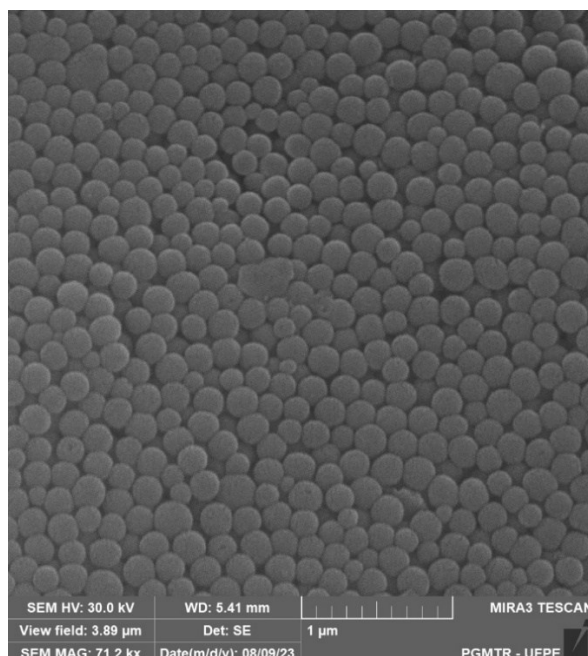
Nas imagens analisadas, observou-se que não houve alteração significativa na morfologia entre as nanopartículas funcionalizadas (Figura 21, a) e as não funcionalizadas (Figura 21, b). Os histogramas de distribuição do tamanho médio das partículas foram obtidos a partir da medição de 301 nanopartículas. Embora a média de tamanho das nanopartículas seja semelhante entre o híbrido MCM-48-APTES, com média de  $197,99 \pm 0,84$  nm e variação entre 120 nm e 300 nm (Figura 21, c), e o MCM-48, com tamanho predominante de  $192,89 \pm 1,27$  nm (Figura 21, d), observa-se que as nanopartículas funcionalizadas apresentam um maior número de partículas com tamanhos superiores, atingindo até 300 nm.

**Figura 21.** Micrografia eletrônica de varredura e distribuições do tamanho das MCM-48-APTES e MCM-48

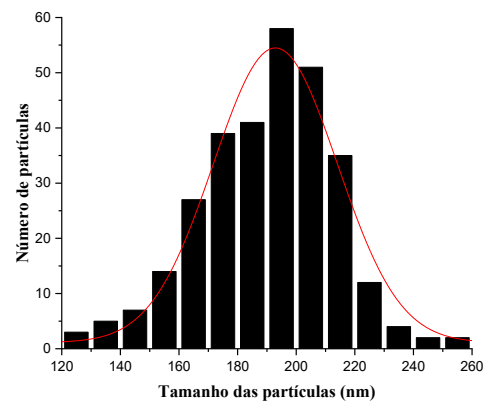
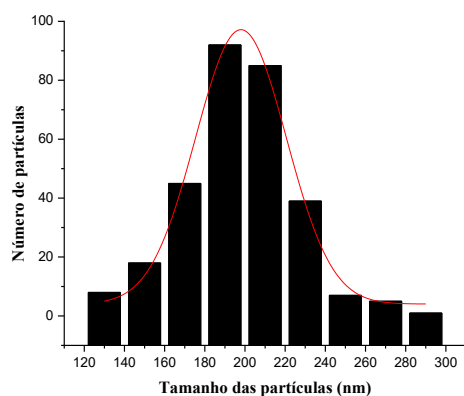
**a)** **b)**



c)



d)



Morfologia das nanopartículas funcionalizadas e não funcionalizadas. (a) Nanopartículas funcionalizadas com APTES; (b) Nanopartículas não funcionalizadas. As imagens foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), mostrando a similaridade nas formas das nanopartículas entre os dois tipos. (c) Histograma de distribuição do tamanho médio das partículas para o híbrido MCM-48-APTES; (d) Histograma de distribuição do tamanho médio para o MCM-48. Fonte autoral.

#### 4.1.6. Espalhamento dinâmico de luz (DLS) das MCM-48-APTES

Estudos indicam que as nanopartículas de sílica com tamanhos variando entre 30 nm e 70 nm são frequentemente consideradas ideais para sistemas de entrega, pois esse intervalo favorece uma boa absorção celular e minimiza a resposta imune (ZANONI et al., 2019). Por exemplo, nanopartículas de sílica dopadas com cobre (CuO), com tamanho médio de aproximadamente 70 nm, demonstraram eficácia antimicrobiana, sugerindo que esse tamanho

pode ser adequado para aplicações biomédicas (ZANONI et al., 2019). Além disso, a funcionalização da superfície das nanopartículas pode ser ajustada para otimizar a interação com as células-alvo, potencializando a eficácia do sistema de entrega (ZANONI et al., 2019). Em relação ao tamanho médio do diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas de sílica, foi encontrado o valor de  $458,4 \pm 18,97$  nm (Tabela 2). Esse valor reflete o tamanho médio das partículas quando suspensas em meio aquoso, levando em consideração não apenas o tamanho das partículas individuais, mas também as interações entre elas, como aglomeração ou dispersão. Contudo, o tamanho das nanopartículas, neste caso, torna-se desinteressante para sistemas de entrega de medicamentos, uma vez que evidências sugerem que partículas menores apresentam melhor endocitose em comparação às partículas de maior tamanho (JUÈRE et al., 2017).

Além disso, o índice de polidispersão (PDI) obtido foi de  $0,303 \pm 0,008$  (Tabela 2), o que indica uma distribuição menos homogênea do tamanho das partículas. O PDI é uma medida da uniformidade da distribuição do tamanho das nanopartículas. Valores de PDI abaixo de 0,2 geralmente indicam uma distribuição bastante homogênea, sugerindo que as nanopartículas têm um tamanho bastante uniforme (CAPUTO et al., 2019). Portanto, o valor de PDI de aproximadamente 0,3 obtido neste estudo sugere uma distribuição menos constante de tamanhos quando comparado às nanopartículas não funcionalizadas.

**Tabela 2.** Medidas do espalhamento dinâmico de luz (DLS) das nanopartículas de sílica

Diâmetro hidrodinâmico (nm)		Índice de Polidispersão (PDI)	
Média	Desvio padrão ( $\pm$ )	Média	Desvio padrão ( $\pm$ )
458,4	18,97	0,303	0,008

Número de medidas N=3. Fonte autoral.

Valores de potencial zeta (ZP) superiores a 30, tanto negativos quanto positivos, geralmente indicam maior estabilidade das suspensões (CLOGSTON; PATRI, 2011). O potencial zeta detectado na nanopartícula funcionalizada foi de 20,7 mV, apresentando uma carga positiva em comparação com a nanopartícula pura MCM-48. A introdução de grupos amina na superfície do MCM-48, por meio da funcionalização com APTES, não só aumenta a capacidade de carga de medicamentos, mas também melhora a interação entre o portador e o fármaco, facilitando a liberação controlada (NATARAJAN; SELVARAJ, 2014). Estudos indicam que a funcionalização de sílicas mesoporosas, como o MCM-48, pode resultar em perfis de liberação mais sustentáveis de fármacos.

Por exemplo, a liberação de captopril utilizando MCM-41 funcionalizado apresentou um perfil de liberação aprimorado, e a funcionalização com grupos amina estendeu a liberação de tetraciclina por até 48 horas (KONERU et al., 2015). Esses resultados sugerem que a modificação da superfície com APTES pode ser uma estratégia eficaz para prolongar a liberação de medicamentos, permitindo uma administração mais eficiente e reduzindo a frequência de dosagem. Além disso, a funcionalização com APTES pode melhorar a biocompatibilidade do sistema de entrega. A presença de grupos amina na superfície do MCM-48 facilita a interação com células biológicas, promovendo a absorção celular e, consequentemente, a eficácia terapêutica (BOUCHOUCHA et al., 2014).

Pesquisas sobre nanopartículas de sílica mesoporosa funcionalizadas têm demonstrado que essas modificações podem resultar em uma liberação mais controlada e direcionada de fármacos, sendo essenciais para terapias específicas, como no tratamento de câncer (PETRISOR et al., 2022). A combinação das propriedades estruturais do MCM-48 com a funcionalização adequada, como a realizada com APTES, representa um avanço significativo na engenharia de sistemas de entrega de medicamentos. A capacidade de ajustar a liberação de fármacos e aumentar a biocompatibilidade torna esses sistemas promissores para diversas aplicações clínicas, incluindo a entrega de medicamentos anticancerígenos e outros fármacos de difícil solubilidade (MEKA et al., 2018).

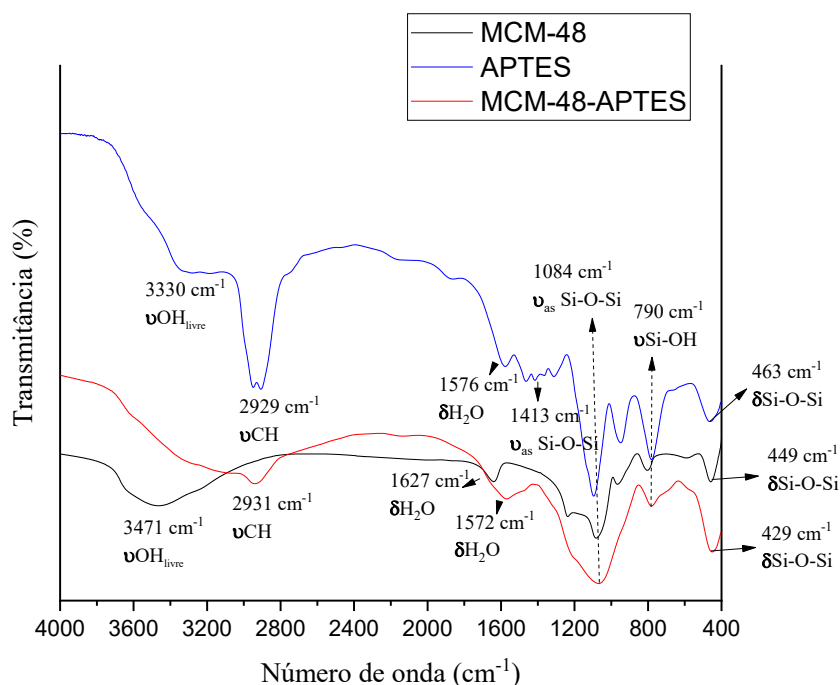
#### **4.1.7. Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR) de MCM-48-APTES**

Com a adição do APTES, a principal diferença observada nas bandas presentes no MCM-48 e no MCM-48-APTES foi o surgimento de uma banda, conforme mostrado Apêndice A. A banda na região de 2925 a 2853  $\text{cm}^{-1}$  indica a presença de enxertos de grupos aminopropil (LU, 2013).

Além disso, a banda situada em 3400  $\text{cm}^{-1}$  apresenta menor intensidade no MCM-48-APTES, devido ao fato de que as hidroxilas livres, que anteriormente estavam localizadas na parte mais externa da molécula de MCM-48, sofrem quebra da ligação devido à presença de temperatura, resultando na substituição do grupo OH pelo APTES por meio da reação  $\text{S}_{\text{N}}2$ . As bandas características localizadas nas faixas de 3300–3400  $\text{cm}^{-1}$  e 1620–1650  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas às vibrações de alongamento e flexão dos grupos amina alifática (N–H). No entanto, as bandas de absorção em torno de 3450  $\text{cm}^{-1}$  e 1635  $\text{cm}^{-1}$  também estão relacionadas às

vibrações de alongamento e flexão dos grupos silanol, de modo que o pico de absorção não pode ser claramente distinguido (BEGANSKIENĖ et al., 2004; LU, 2013). O pico correspondente ao comprimento de onda de  $1627\text{ cm}^{-1}$  está associado à presença de água livre no sistema; observa-se um deslocamento para  $1572\text{ cm}^{-1}$ . Esse deslocamento pode indicar a flexão NH, evidenciando a presença de grupos  $\text{NH}_2$  (SHAFQAT et al., 2019; BORCĂNESCU et al., 2023).

**Figura 22.** Espectro FTIR da MCM-48, APTES e do híbrido MCM-48-APTES



Espectro de FTIR das amostras de MCM-48, APTES e MCM-48-APTES. A linha preta refere-se ao MCM-48, a linha azul ao APTES e a linha vermelha ao MCM-48-APTES. Fonte autoral.

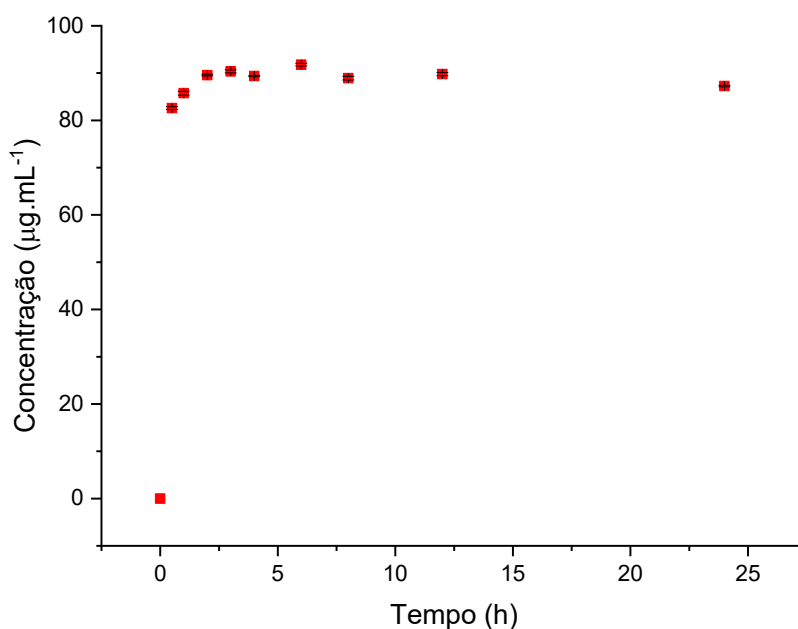
#### 4.2. PARTE II: ADSORÇÃO DO ÁCIDO FERÚLICO

Considerando que o MCM-48-APTES apresentou uma diminuta área superficial e volume de poros estreito, comparado à MCM-48 sem funcionalização, e tendo em vista que o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de um sistema de entrega de medicamentos com alta eficiência, decidiu-se retirar esse material da etapa de adsorção, sendo que sua utilização será reavaliada como uma perspectiva futura para aprimoramento do sistema.

#### 4.2.1. Determinação da curva de solubilidade do ácido ferúlico

A solubilidade do ácido trans ferúlico é bem descrita na literatura. Um estudo realizado por Shakeel e colaboradores (2017) investigou a solubilidade do ácido ferúlico com diversos solventes, incluindo o etanol. Embora o etanol não tenha mostrado ser o solvente com maior coeficiente de atividade nas interações moleculares fortes com o ácido ferúlico, ele se posicionou de forma intermediária, sendo uma das opções mais solúveis e menos tóxicas. Além disso, o estudo revelou que o aumento da temperatura favoreceu a solubilidade dos compostos testados. No entanto, em nosso estudo, optou-se por não utilizar temperaturas mais altas a fim de evitar a evaporação do solvente.

**Figura 23.** Curva de solubilidade do ácido ferúlico em etanol por espectrofotometria, na região do 315 nm em temperatura ambiente.



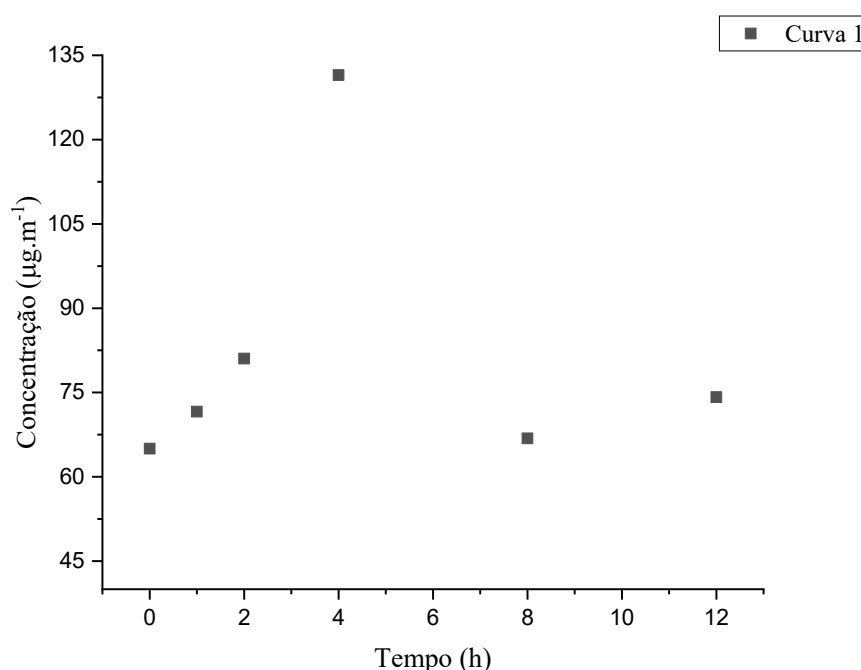
Fonte autoral.

No ensaio com etanol absoluto (Figura 23), o sistema demonstrou alta estabilidade. A concentração do ácido ferúlico manteve-se praticamente constante em  $41,00 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ . Os baixos desvios padrão confirmam a consistência dos dados, e as pequenas variações observadas, na ordem de  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , podem ser atribuídas a imprecisões de manuseio.

Subsequentemente, para avaliar a influência do solvente na solubilidade e testar a fotossensibilidade (sob abrigo de luz), adicionou-se 1% de Tween 80 (Figura 24). O resultado,

contudo, foi o surgimento de uma instabilidade considerável nas medições. As concentrações oscilaram amplamente (entre 65,0  $\mu\text{g/mL}$  e 131,47  $\mu\text{g/mL}$ ), em nítido contraste com a estabilidade observada no experimento em etanol puro. Isso indica que a metodologia com Tween 80, sob os parâmetros selecionados, gerou dados inconsistentes.

**Figura 24.** Curva de solubilidade do ácido ferúlico em etanol com tween 80 a 1%, por espectrofotometria na região do 326 nm, em temperatura ambiente



Fonte autoral.

A explicação para essa instabilidade reside na interação inadequada entre o surfactante e o ácido ferúlico. O Tween 80 (polissorbat 80) é um surfactante não iônico que forma micelas eficazes na solubilização de compostos hidrofóbicos ou moderadamente polares. No entanto, o ácido ferúlico é um composto polar; moléculas muito polares não se particionam eficientemente no núcleo hidrofóbico das micelas.

Como resultado, a presença de Tween 80 não aumenta — e pode até prejudicar — a estabilidade de compostos polares, que permanecem na fase solvente em vez de serem incorporados (CHEN et al., 2021; SHAKEEL et al., 2021; RASHID et al., 2015). Além disso, o volumoso grupo polar do próprio Tween 80 pode criar impedimento estérico, limitando ainda mais a interação de moléculas polares com as micelas (DE FORESTA et al., 1989).

#### 4.2.2. Avaliação da incorporação do ácido ferúlico na nanopartícula de sílica MCM-48

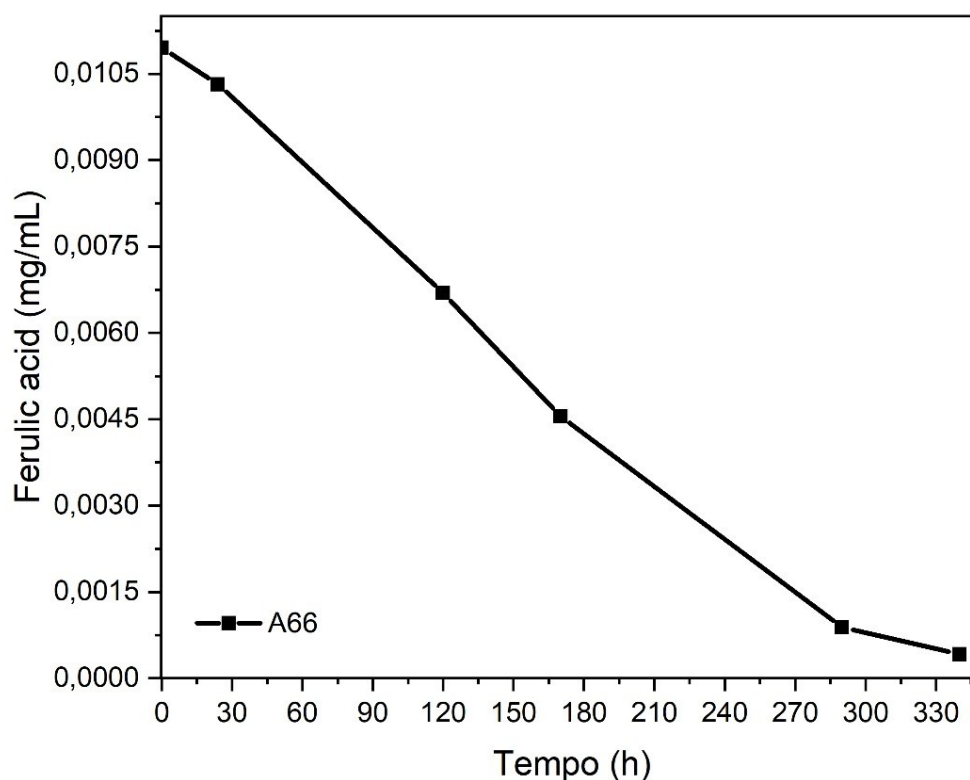
No presente estudo, com base na metodologia descrita por Pinto (2024), avaliou-se a eficiência de incorporação do ácido ferúlico em nanopartículas de sílica do tipo MCM-48 por meio de quantificação indireta. Essa avaliação consistiu na determinação da concentração do composto incorporado na nanopartícula, obtida pela diferença entre a quantidade total de ácido ferúlico inicialmente adicionada e a quantidade remanescente no sobrenadante após o processo de adsorção. A quantificação foi realizada com base nas variações de concentração antes e depois da introdução do carreador, utilizando curvas de calibração para expressar a eficiência de incorporação em termos percentuais (EI%).

Entretanto, o método quantitativo demonstrou-se ineficiente para este sistema, uma vez que o processo de centrifugação interferiu significativamente na matriz de leitura, demandando adaptações metodológicas. Tal interferência exigiu a realização de duas etapas de centrifugação antes de cada leitura, com o objetivo de minimizar ruídos e preservar a precisão dos resultados.

Adicionalmente, observou-se que o processo de adsorção do fármaco pelas nanopartículas levou aproximadamente 13 dias para se completar (Figura 25), caracterizando um sistema de incorporação consideravelmente mais lento do que o esperado. Esse comportamento contrasta com o estudo realizado por Wang, Wang e Liu (2019), no qual nanopartículas poliméricas foram utilizadas para a incorporação do ácido ferúlico. Naquele caso, o etanol foi empregado como solvente, e a solução contendo as nanopartículas permaneceu sob agitação durante a noite, o que foi suficiente para a incorporação.

**Figura 25.** Curva de eficiência de incorporação (EI%) do ácido ferúlico na MCM-48 em etanol





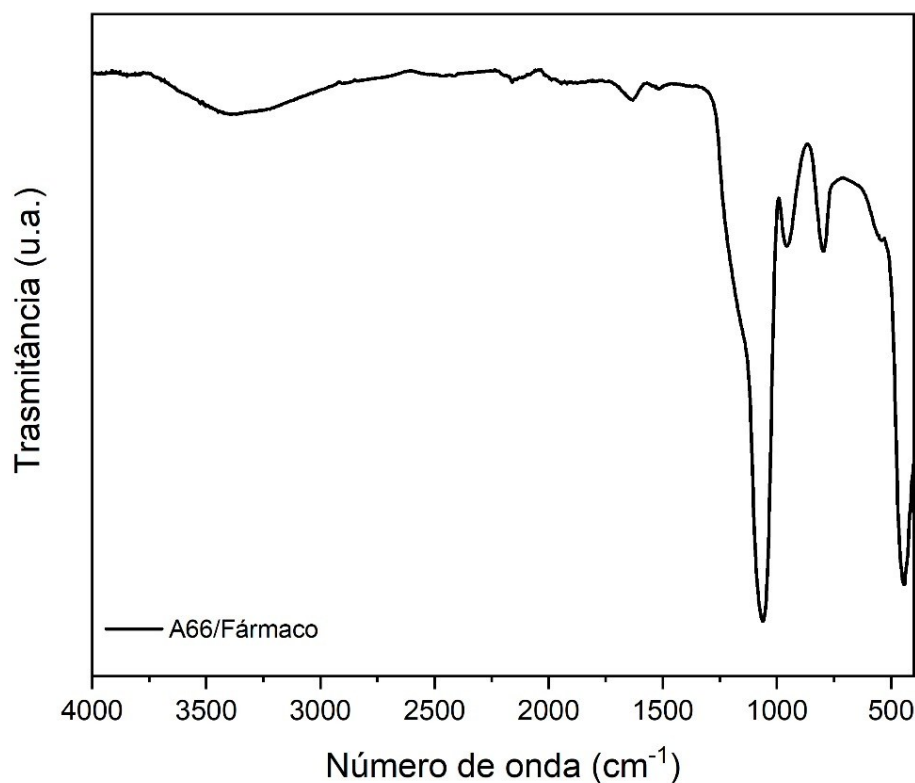
Fonte: Brenda Violane

#### 4.2.3. Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho Transformada de Fourier (FTIR) do ácido ferúlico e sistema nanoparticulado

A relação entre os valores das bandas de absorção e os grupos químicos presentes no ácido ferúlico está apresentada na Apêndice A.

Com o objetivo de avaliar a precisão das leituras obtidas, foi realizada uma análise espectroscópica para investigar possíveis interações entre o ácido ferúlico e a MCM-48 presentes na solução resultante do processo de adsorção. Os resultados indicam a ausência de formação de estruturas supramoleculares, evidenciando que ocorreu apenas um processo de adsorção física, conforme inicialmente previsto. Essa conclusão baseia-se na análise das bandas observadas na região entre  $2500\text{ cm}^{-1}$  e  $2000\text{ cm}^{-1}$  (Figura 26), as quais não demonstram alterações significativas quando comparadas ao espectro da MCM-48 isolada, sugerindo, portanto, a inexistência de interações químicas entre os componentes.

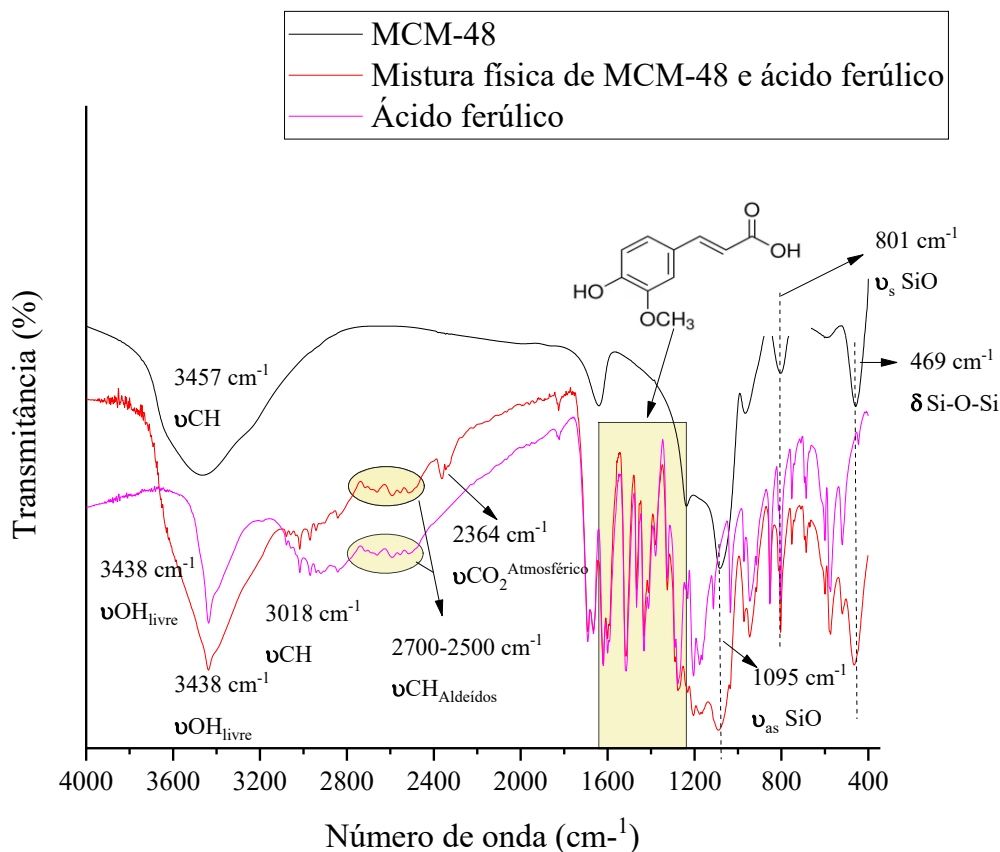
**Figura 26.** Espectro FTIR da interação entre o ácido ferúlico e a MCM-48



Fonte: Brenda Violane

Os espectros de absorção da amostra de nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 revelam bandas de absorção previamente descritas, as quais estão destacadas no gráfico por retângulos coloridos na Figura 27, com seus respectivos significados. No espectro do ácido ferúlico, observa-se uma diferença no intervalo de comprimento de onda entre 1620 e 1300 cm<sup>-1</sup>, destacado pelo retângulo. Para investigar essas diferenças, foi realizada uma mistura física do ácido ferúlico com a MCM-48 por meio de mistura mecânica com maçarico. Como resultado, observou-se a sobreposição das bandas presentes nos dois espectros, como esperado. Exemplificando, a banda no intervalo de 3000 a 2800 cm<sup>-1</sup> está presente tanto na mistura quanto no ácido ferúlico, mas não na nanopartícula de sílica. Já a banda na região de 500 a 400 cm<sup>-1</sup>, associada à ligação de sílica, aparece tanto na mistura quanto na MCM-48, mas não no ácido ferúlico.

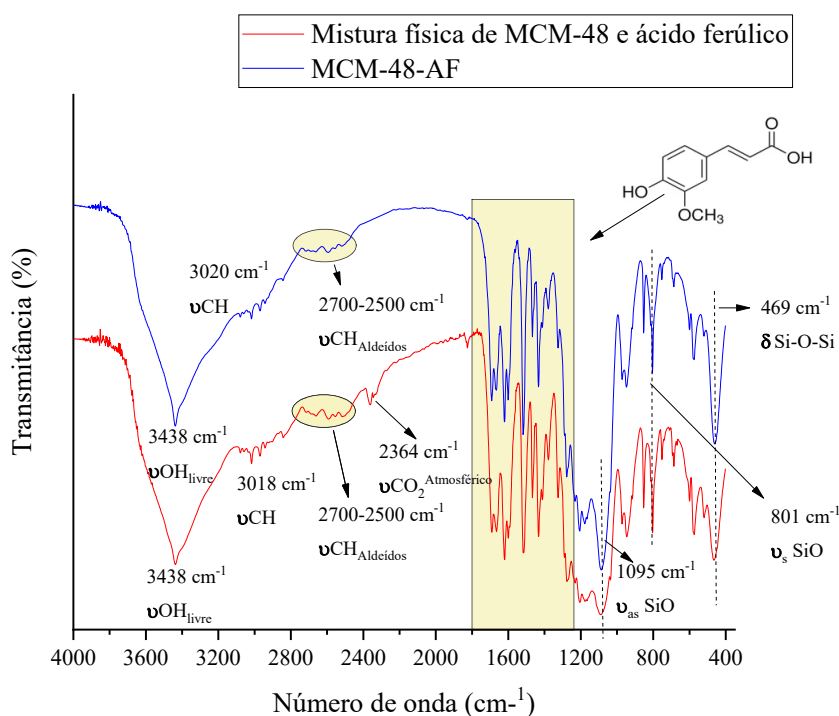
**Figura 27.** Espectro FTIR da MCM-48, ácido ferúlico e mistura física MCM-48 e ácido ferúlico



Espectro de FTIR das amostras de MCM-48, ácido ferúlico e mistura física de MCM-48 e ácido ferúlico. A linha preta refere-se ao MCM-48, a linha magenta ao ácido ferúlico e a linha vermelha à mistura física de ácido ferúlico e MCM-48. Fonte autoral.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a adsorção do ácido ferúlico dentro dos poros da MCM-48. Para isso, foi realizado o espectro FTIR do sistema nanoparticulado denominado MCM-48-AF. Como observado na Figura 28, é possível perceber o desaparecimento de bandas características do ácido ferúlico, que, devido à adsorção no material, não são observadas na amostra MCM-48-AF, aparecendo apenas na mistura física, como a região de 1826 cm<sup>-1</sup>. Além disso, várias bandas semelhantes entre si são observadas, especialmente na região das amidas, indicando a presença do ácido ferúlico no sistema adsorvido. O mesmo comportamento é observado nas regiões associadas à sílica, onde as bandas da mistura e da MCM-48-AF apresentam semelhanças, como a região próxima a 800 cm<sup>-1</sup> e 450 cm<sup>-1</sup>.

**Figura 28.** Espectro FTIR da MCM-48-AF e mistura física MCM-48 e ácido ferúlico



Espectro de FTIR das amostras de MCM-48-AF, ácido ferúlico e mistura física de MCM-48 e ácido ferúlico. A linha azul refere-se ao MCM-48-AF e a linha vermelha à mistura física de ácido ferúlico e MCM-48. Fonte autoral.

#### 4.2.4. Citotoxicidade *in vitro* do ácido ferúlico e dos sistemas nanoparticulados

A aplicação terapêutica do ácido ferúlico (AF), seja na forma livre, seja veiculado em nanopartículas de MCM-48 (MCM-48-AF), para o tratamento de transtornos como depressão e ansiedade, requer a ausência de citotoxicidade. Diante disso, a viabilidade celular foi investigada por meio de ensaio específico, a fim de assegurar a biocompatibilidade dos compostos. Esta etapa é crucial, pois as conhecidas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do ácido ferúlico, que lhe conferem potencial neuroprotetor (REN et al., 2017; SINGH et al., 2022; THAPLIYAL et al., 2021; MONTASER et al., 2019), só podem ser exploradas terapêuticamente se a segurança dos materiais para as células for garantida.

A avaliação da citotoxicidade da MCM-48 em células endoteliais primárias do cérebro de camundongo revelou uma notável variabilidade entre as replicatas biológicas independentes, Apêndice B. Enquanto o ensaio inicial (n=1) indicou alta biocompatibilidade, com a viabilidade celular mantendo-se em níveis semelhantes aos do grupo controle, a repetição do experimento (n=2) demonstrou um claro indício de citotoxicidade. Essa inconsistência nos

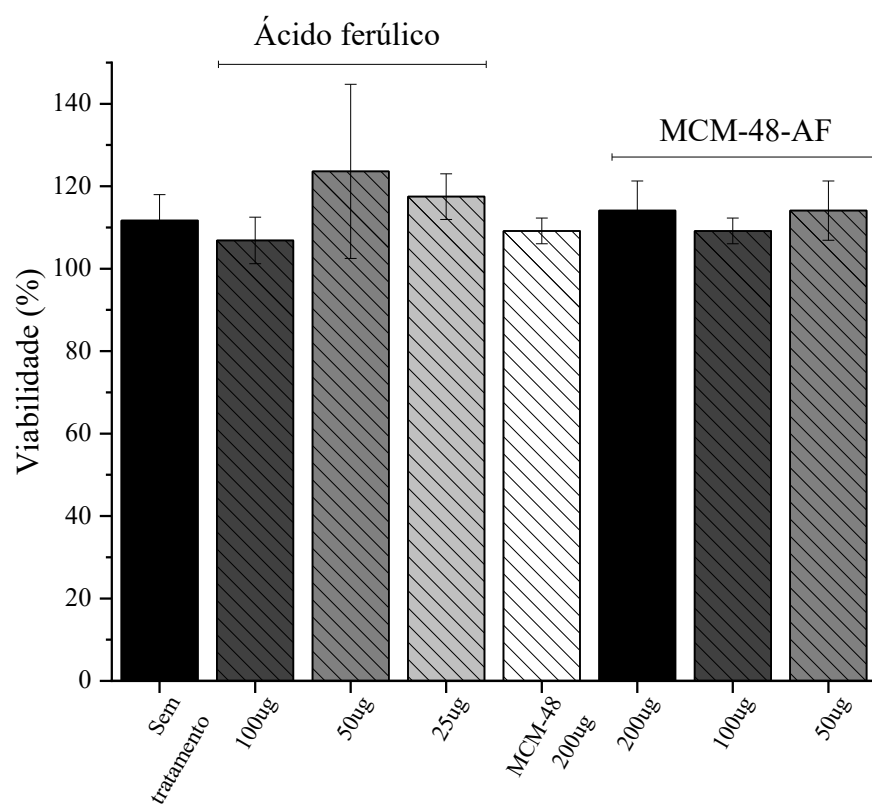
resultados aponta para uma possível influência de variáveis experimentais inerentes ao ensaio ou a culturas de células primárias. Alternativamente, sugere que o efeito citotóxico da MCM-48 pode ser sutil, e sua detecção, dependente da robustez e das condições específicas de cada ensaio.

A avaliação da biocompatibilidade revelou perfis distintos para o ácido ferúlico (AF) livre e para a sua formulação em MCM-48. O AF livre, na concentração de 50 µg/mL, foi consistentemente o tratamento que resultou na maior viabilidade celular em ambas as réplicas.

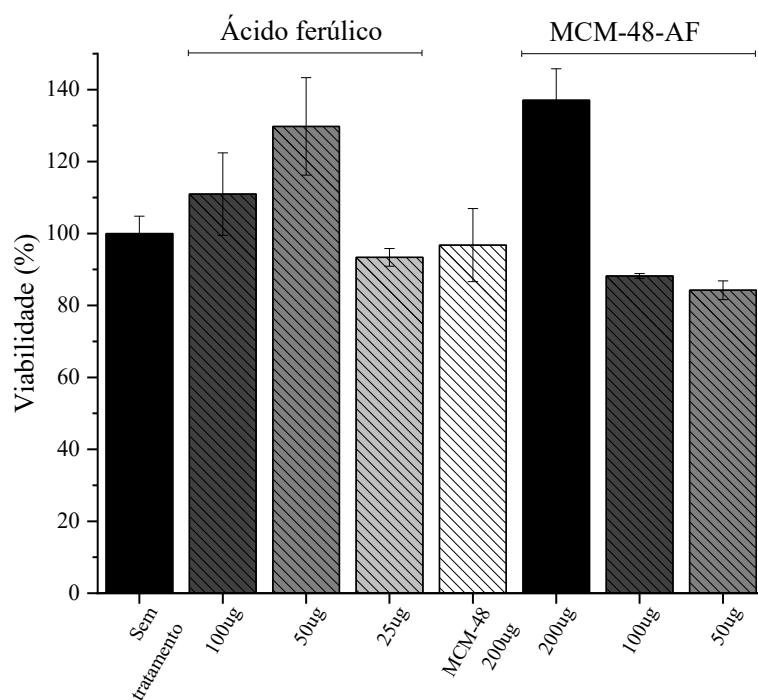
Por outro lado, a formulação MCM-48-AF apresentou uma notável inconsistência experimental. A primeira réplica (n=1, Figura 29a) sugeriu um perfil de segurança, com as concentrações de 50 e 200 µg/mL superando a viabilidade do grupo controle. A repetição do ensaio (n=2, Figura 29b), no entanto, revelou um comportamento paradoxal: a dose de 200 µg/mL demonstrou ser a mais biocompatível de todo o estudo, ao passo que as doses inferiores (50 e 100 µg/mL) induziram uma resposta citotóxica. Essa variabilidade indica uma alta sensibilidade do sistema celular à formulação nanoestruturada, cujo efeito oscila entre protetor e tóxico dependendo de condições experimentais ainda não elucidadas.

**Figura 29.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da MCM-48-AF em células endoteliais primária do cérebro de camundongo

a)



b)



Experimentos realizados com 24 horas de tratamento, em duplicata. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. a)  $n = 1$ ; b)  $n = 2$ , sendo  $n$  o número de replicações biológicas. Fonte: Érica de Almeida Duque.

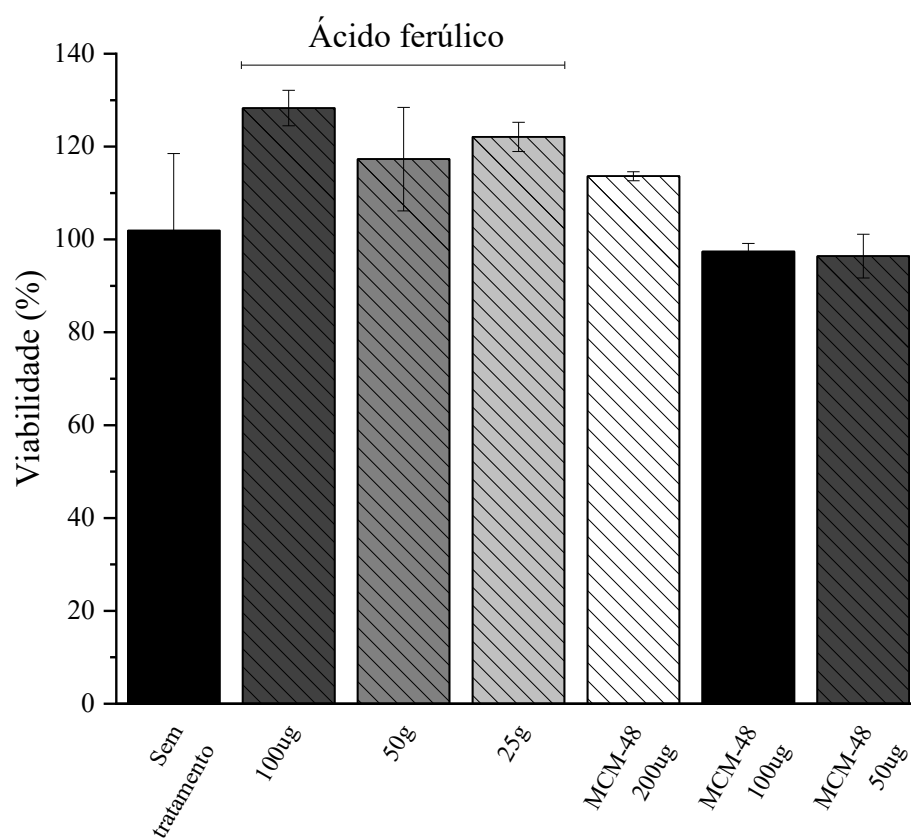
As Figuras 30, 31 e 32 detalham a viabilidade da linhagem celular HBMEC (microvascular endotelial de cérebro humano) frente ao ácido ferúlico (AF) e ao complexo MCM-48-AF em diferentes tempos de exposição: 3, 24 e 72 horas, respectivamente.

Focando nos resultados de curto prazo (3 horas, Figura 30a), os materiais isolados foram avaliados. O AF livre, em todas as concentrações testadas (25, 50 e 100  $\mu\text{g/mL}$ ), promoveu um aumento na viabilidade celular em comparação ao grupo controle. Embora não tenha sido observada uma relação dose-resposta direta, a concentração de 100  $\mu\text{g/mL}$  apresentou o melhor desempenho. Paralelamente, a MCM-48 pura demonstrou alta biocompatibilidade, não apresentando citotoxicidade, e exibindo um efeito benéfico, superior ao controle, na concentração de 200  $\mu\text{g/mL}$ .

A formulação nanoestruturada (MCM-48-AF), apresentada na Figura 30(b), revelou os resultados mais promissores. Em todas as concentrações analisadas, o complexo não apenas foi biocompatível, como também superou o desempenho do ácido ferúlico isolado. Notavelmente, neste período de 3 horas, verificou-se uma tendência de dose-resposta inversa, onde as concentrações mais baixas da formulação induziram os efeitos mais significativos.

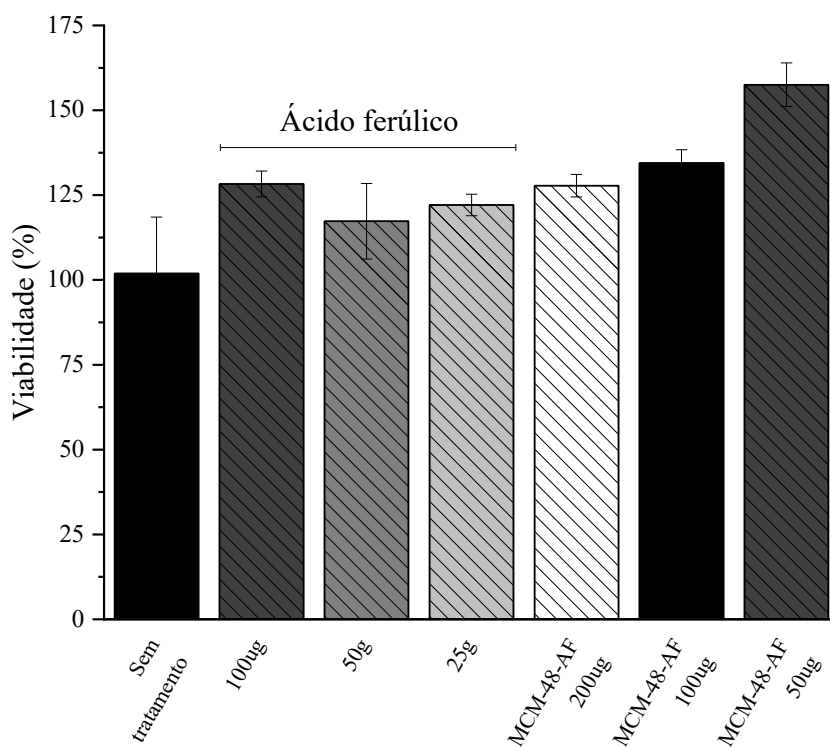
**Figura 30.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da conjugação MCM-48-AF em células microvasculares endoteliais de cérebro humano em 3h

a)



b)





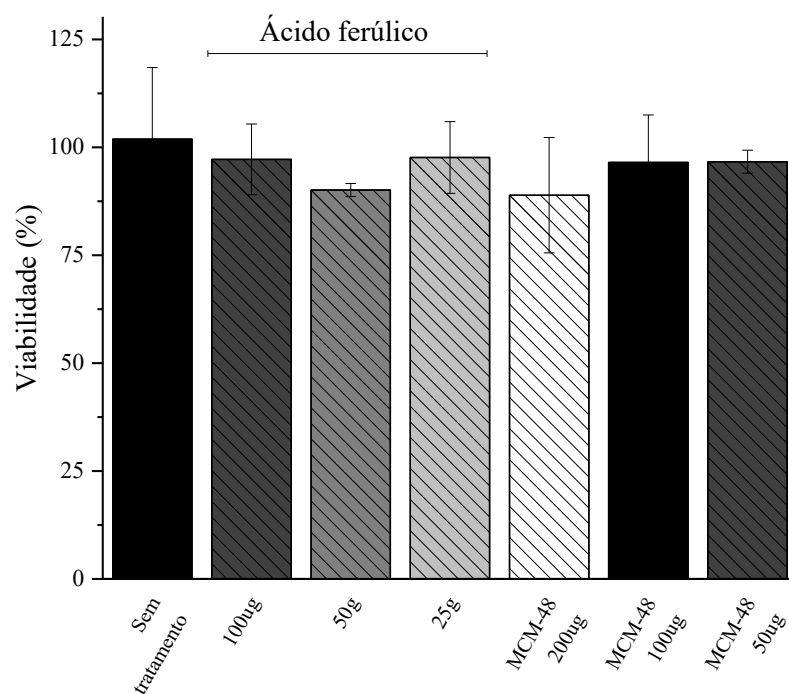
Experimentos realizados em duplicata. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Fonte: Érica de Almeida Duque.

A análise de 24 horas (Figura 31a) revelou os efeitos dos componentes isolados. A nanopartícula MCM-48 demonstrou um leve efeito citotóxico na maior concentração (200  $\mu\text{g/mL}$ ), com uma redução de aproximadamente 15% na viabilidade em relação ao controle. Contudo, em concentrações de até 100  $\mu\text{g/mL}$ , o material mostrou-se biocompatível. O ácido ferúlico livre, por sua vez, mostrou-se inerte neste período, não apresentando alterações benéficas ou prejudiciais em comparação com as células não tratadas.

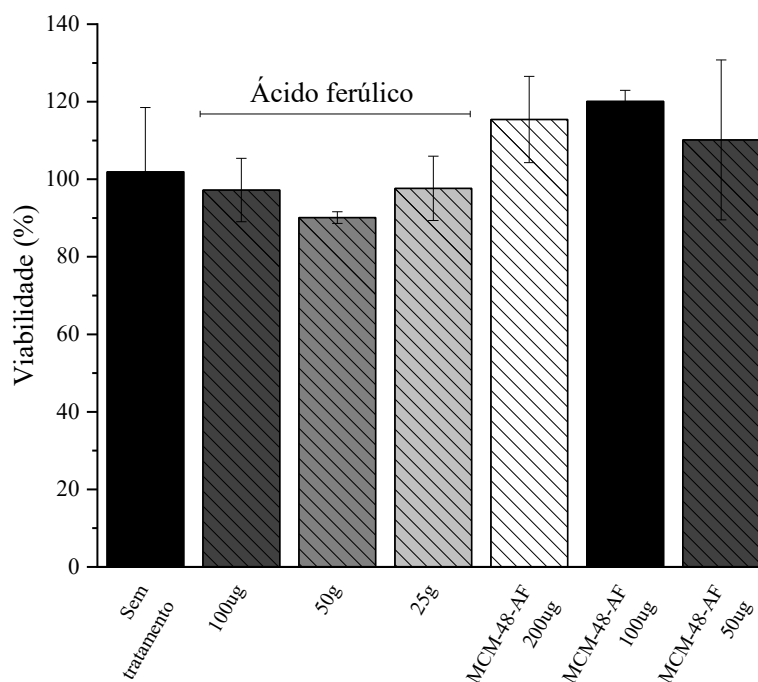
Em contrapartida, a formulação MCM-48-AF (Figura 31b) exibiu um desempenho superior. O aumento do tempo de exposição de 3 para 24 horas alterou o perfil de resposta: a concentração de melhor desempenho deslocou-se de 50  $\mu\text{g/mL}$  (em 3h) para 100  $\mu\text{g/mL}$  (em 24h). Este resultado é particularmente relevante quando comparado ao ácido ferúlico isolado, que se mostrou ineficaz em 24h. Isso sugere fortemente que o carreamento na MCM-48 conferiu estabilidade ao composto, protegendo as células de forma mais eficaz e sustentada.

**Figura 31.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da conjugação MCM-48-AF na linhagem microvascular endoteliais de cérebro humano em 24h

a)



b)



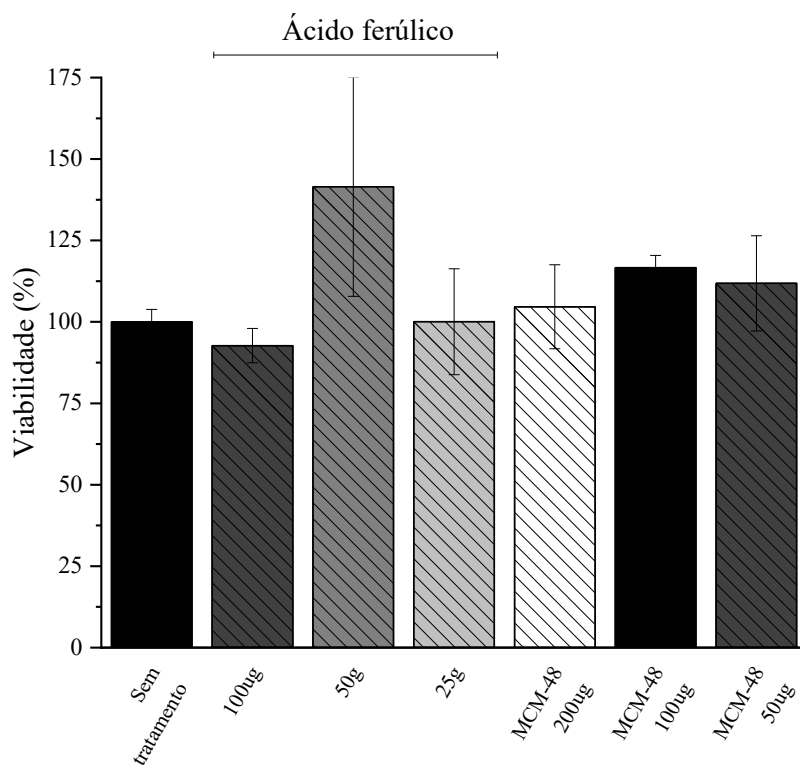
Experimentos realizados em triplicata. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Fonte: Érica de Almeida Duque.

Nos resultados de 72 horas (Figuras 32a e 32b), o ácido ferúlico (AF) livre apresentou um desempenho superior a todos os outros tratamentos. A nanopartícula MCM-48 pura manteve sua biocompatibilidade a longo prazo com as células HBMEC, não demonstrando toxicidade. Já a formulação MCM-48-AF, embora tenha superado o grupo controle, mostrou-se inferior ao AF livre.

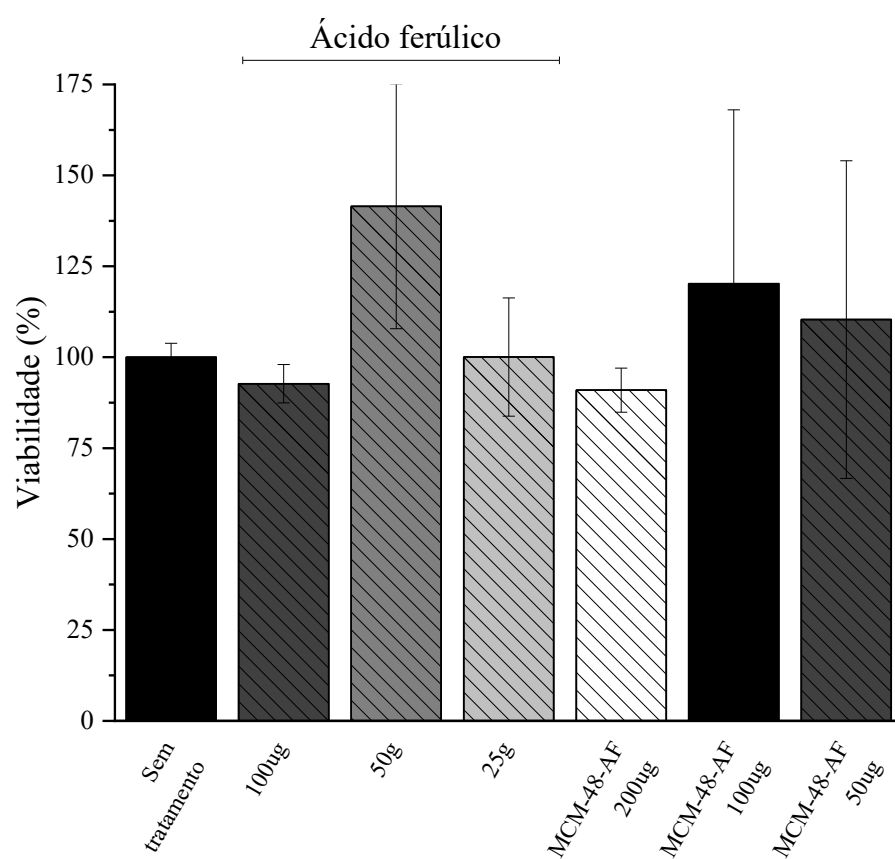
Esses achados sugerem que, para esta linhagem celular, o AF na forma livre pode ser mais eficaz que na forma nanocarreada. Contudo, esta é uma conclusão estritamente preliminar. O experimento foi realizado em duplicata ( $n=2$ ) e apresentou um desvio padrão elevado, comprometendo a significância estatística dos resultados. Essa alta variabilidade indica a necessidade de réplicas adicionais para validar a tendência observada e confirmar a aparente superioridade do AF livre sobre a formulação neste tempo de exposição.

**Figura 32.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da conjugação MCM-48-AF em células microvasculares endotelial de cérebro humano em 72h

a)



b)



Experimentos realizados em duplicata. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

Fonte: Érica de Almeida Duque.

Um ensaio de citotoxicidade aguda foi realizado nas células HBMEC, utilizando uma concentração elevada (1 mg/mL) dos compostos por 3 horas, com o objetivo de determinar a dose letal (Tabela 3). Contudo, os resultados demonstraram o oposto do esperado: todas as condições testadas (ácido ferúlico, MCM-48 e MCM-48-AF) não apenas foram biocompatíveis, como também apresentaram viabilidade celular significativamente superior à do grupo controle. Dentre elas, o ácido ferúlico livre foi o que promoveu o maior aumento na viabilidade celular.

**Tabela 3.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da conjugação MCM-48-AF em células microvasculares endotelial de cérebro humano com a dose de 1mg/mL

Amostra	Média	Desvio Padrão
Sem tratamento	100	8,370400323
Ácido ferúlico	169,349	15,04245855
MCM-48	164,2	26,86795166
MCM-48-AF	161,0729	32,69083884

Experimentos realizados em duplicata. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Fonte: Érica de Almeida Duque.

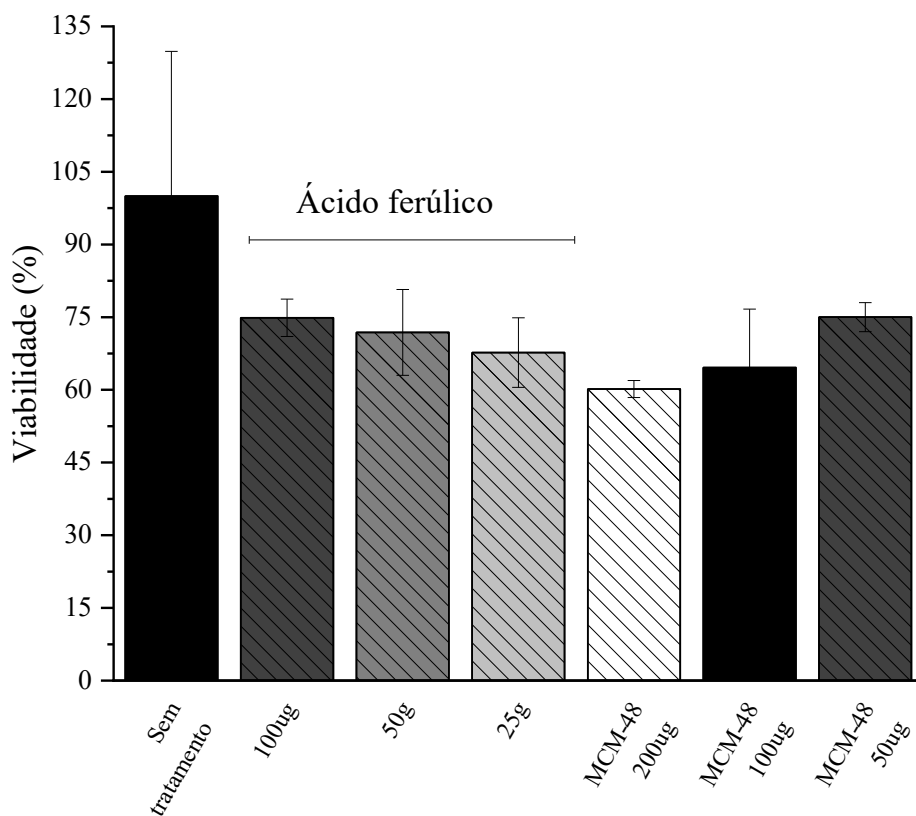
Devido às limitações metodológicas — especificamente, o tamanho das nanopartículas que obstruía os filtros e as restrições de tempo — não foi possível empregar técnicas de separação adequadas para a realização do ensaio de permeabilidade de barreira hematoencefálica. Diante desse obstáculo, optou-se por realizar um ensaio de controle em células HBMEC com o material não purificado, a fim de avaliar se a ausência da etapa de filtração impactaria a resposta celular. Os ensaios foram conduzidos por 3 horas (Figura 33) e 24 horas (Figura 34).

Os resultados de 3 horas (Figuras 33a e 33b) confirmaram o impacto negativo. Em comparação ao grupo controle, todas as condições testadas induziram uma redução acentuada na viabilidade celular, indicando um efeito citotóxico generalizado. Dentre os grupos, a MCM-48 não purificada, na concentração de 200  $\mu$ g/mL, demonstrou a maior toxicidade, resultando na menor viabilidade celular.

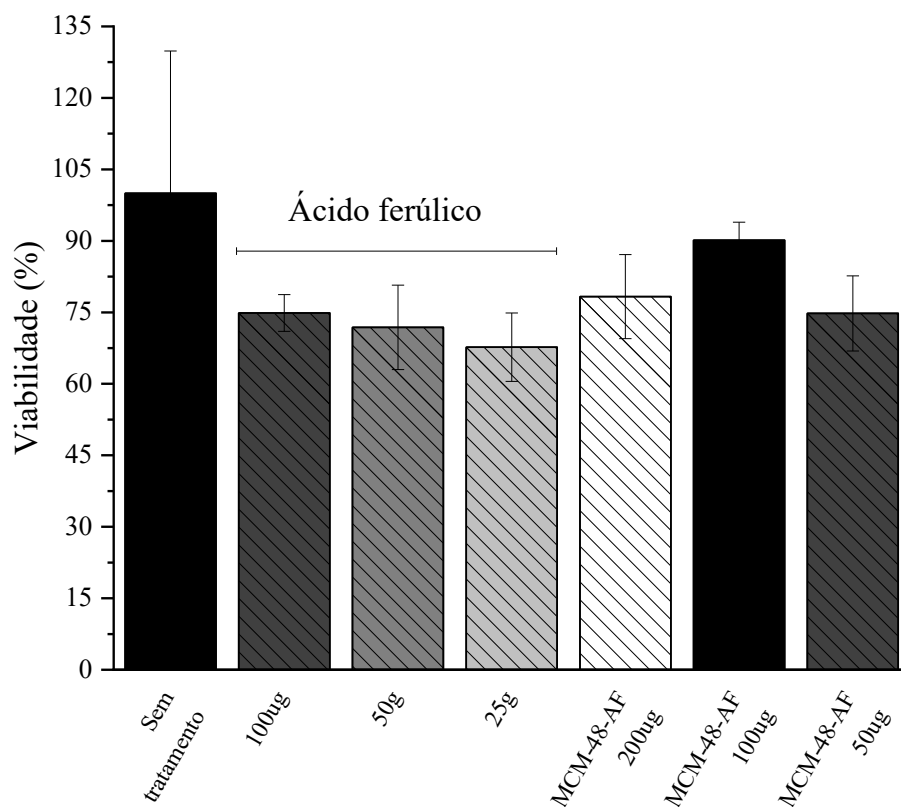
Esses achados demonstram inequivocamente que a ausência da etapa de filtração, mesmo em curtos períodos de exposição, compromete a biocompatibilidade do sistema. A filtração revela-se, portanto, uma etapa crítica, não apenas para a remoção de contaminantes da síntese, mas fundamentalmente para preservar a segurança e a eficácia funcional dos materiais em aplicações biológicas.

**Figura 33.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da conjugação MCM-48-AF em células microvasculares endoteliais de cérebro humano sem filtração em 3h

a)



b)

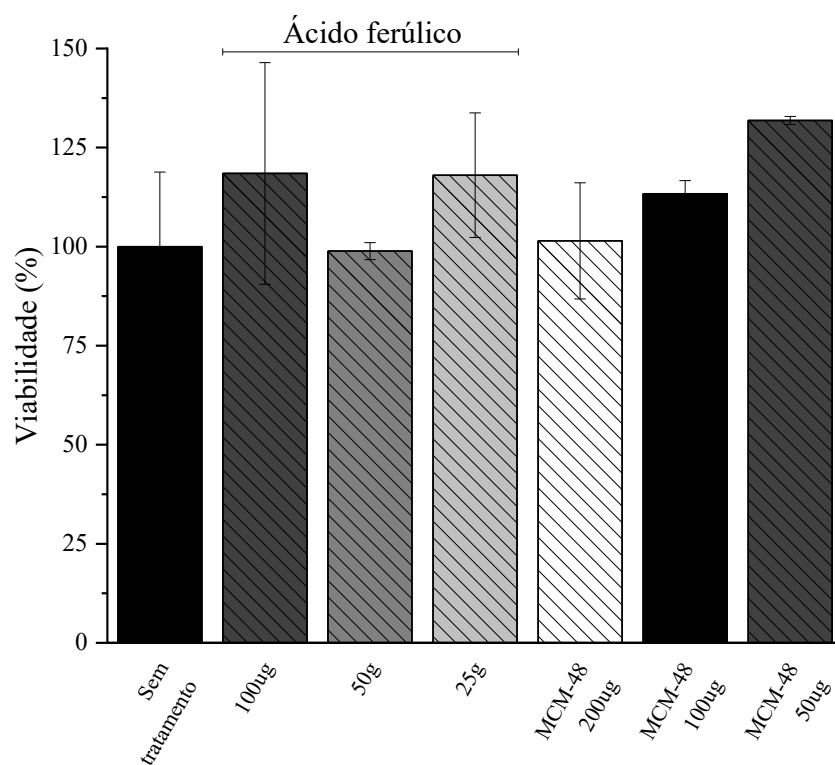


Experimentos realizados em duplicata. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Fonte: Érica de Almeida Duque.

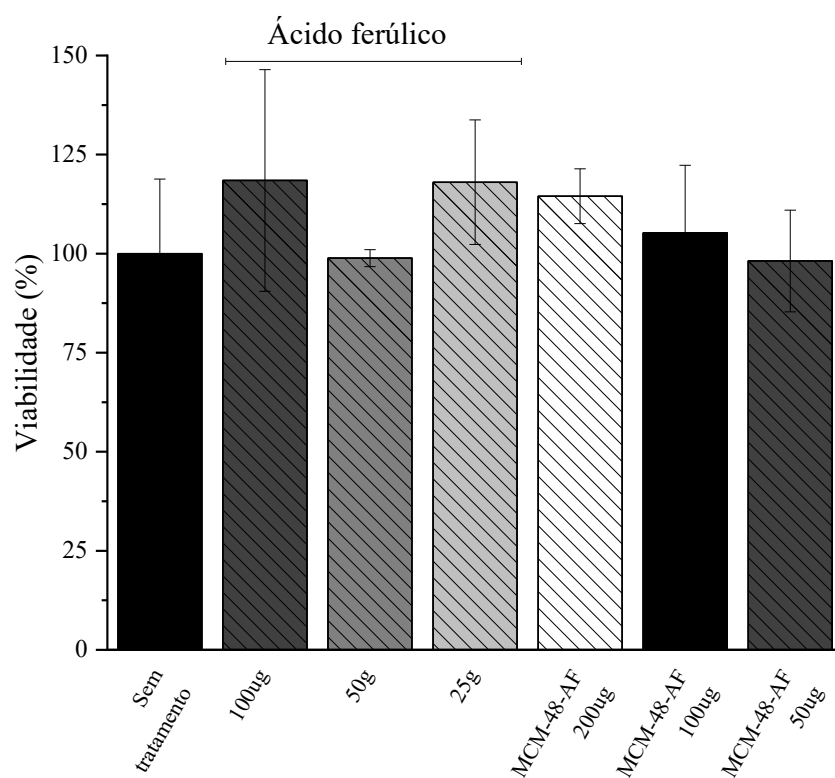
Em uma notável reversão do perfil observado em 3 horas, a análise de 24 horas (Figuras 34a e 34b) revelou um impacto positivo dos tratamentos. Após este período prolongado, todas as condições testadas com o material não purificado passaram a apresentar um aumento na viabilidade celular, superando o grupo controle. Dentre elas, a MCM-48 na concentração de 50  $\mu\text{g/mL}$  foi a que demonstrou o melhor desempenho.

**Figura 34.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da conjugação MCM-48-AF em células microvasculares endoteliais de cérebro humano sem filtração em 24h

a)



b)



Experimentos realizados em duplicata. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Fonte: Érica de Almeida Duque.



Essa notável reversão — de citotoxicidade em 3h para um efeito benéfico em 24h — sugere que a resposta inicial pode ter refletido um estresse agudo ou um período de adaptação celular aos compostos não purificados. Aparentemente, foi necessário um tempo de incubação mais longo para que as células se recuperassem e os efeitos positivos se manifestassem. Baseado nesta observação, levanta-se a hipótese de que, para o teste de permeabilidade, a etapa de filtração possa ser omitida apenas se esta for tecnicamente inviável, partindo do pressuposto de que a toxicidade aguda inicial é transitória e não invalida a medição de longo prazo.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho avaliou a nanopartícula de sílica mesoporosa MCM-48 como carreadora de ácido ferúlico (AF) para o tratamento de transtornos depressivos. Durante o desenvolvimento, constatou-se que a funcionalização da matriz com APTES era inviável, pois reduzia drasticamente o volume de poros e, conseqüentemente, a capacidade de adsorção. Optou-se, portanto, pela adsorção direta na MCM-48 não funcionalizada, que se mostrou mais eficiente.

Os resultados biológicos foram promissores: os ensaios de citotoxicidade revelaram que tanto a MCM-48 quanto a formulação MCM-48-AF possuem alta biocompatibilidade, chegando a promover um aumento na viabilidade celular (notadamente em 24h). Tais achados reforçam o potencial de sistemas nanotecnológicos para a liberação controlada de compostos bioativos no sistema nervoso central.

Contudo, um entrave prático fundamental foi identificado: o tempo excessivamente longo necessário para a adsorção do AF na MCM-48. Esse gargalo metodológico compromete severamente a viabilidade prática, a escalabilidade comercial e a reprodutibilidade do sistema, limitando sua aplicabilidade clínica.

Conclui-se que, embora a plataforma MCM-48-AF demonstre um desempenho *in vitro* encorajador, sua viabilidade como produto terapêutico é atualmente limitada pela ineficiência do processo de encapsulamento. São indispensáveis novas investigações focadas em métodos de adsorção mais eficientes, ou no desenvolvimento de matrizes alternativas e modificações superficiais que permitam a incorporação rápida e estável do ácido ferúlico.

## REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, Laith; YOUNG, Allan H. Recent advances in the psychopharmacology of major depressive disorder. **BJPsych Advances**, v. 29, n. 2, p. 117-130, 2023.
- ALOTHMAN, Zeid A. A review: fundamental aspects of silicate mesoporous materials. **Materials**, v. 5, n. 12, p. 2874-2902, 2012.
- AN, Ziqi et al. Aberrant resting-state co-activation network dynamics in major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 1, 2024.
- ARAGHI, Samira Hozhabr; ENTEZARI, Mohammad H. Amino-functionalized silica magnetite nanoparticles for the simultaneous removal of pollutants from aqueous solution. **Applied Surface Science**, v. 333, p. 68-77, 2015.
- ARISAWA, Mitsuhiro. Development of metal nanoparticle catalysis toward drug discovery. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 67, n. 8, p. 733-771, 2019.
- ARTEAGA-HENRÍQUEZ, Gara et al. Low-grade inflammation as a predictor of antidepressant and anti-inflammatory therapy response in MDD patients: a systematic review of the literature in combination with an analysis of experimental data collected in the EU-MOODINFLAME consortium. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, p. 458, 2019.
- ASTRUC, Didier. Introduction: nanoparticles in catalysis. **Chemical reviews**, v. 120, n. 2, p. 461-463, 2020.
- ATTARD, George S.; GLYDE, Joanna C.; GÖLTNER, Christine G. Liquid-crystalline phases as templates for the synthesis of mesoporous silica. **Nature**, v. 378, n. 6555, p. 366-368, 1995.
- AZEEM, Adnan et al. Oil based nanocarrier system for transdermal delivery of ropinirole: a mechanistic, pharmacokinetic and biochemical investigation. **International journal of pharmaceutics**, v. 422, n. 1-2, p. 436-444, 2012.
- AZEVEDO, Leandro Araújo de. Design de novas tintas e dispositivos híbridos com aplicações forenses: biocompatíveis, multiestímulos, luminescentes, reversíveis e instantâneos. 2019.
- BACH, AiC; BABAYAN, V. K. Medium-chain triglycerides: an update. **The American journal of clinical nutrition**, v. 36, n. 5, p. 950-962, 1982.
- BACSIK, Zoltán et al. Mechanisms and kinetics for sorption of CO<sub>2</sub> on bicontinuous mesoporous silica modified with n-propylamine. **Langmuir**, v. 27, n. 17, p. 11118-11128, 2011.
- BALANTRAPU, Krishna; GOIA, Dan V. Silver nanoparticles for printable electronics and biological applications. **Journal of materials research**, v. 24, n. 9, p. 2828-2836, 2009.
- BANDYOPADHYAY, Mahuya; TSUNOJI, Nao; SANO, Tsuneji. Mesoporous MCM-48 immobilized with aminopropyltriethoxysilane: A potential catalyst for transesterification of triacetin. **Catalysis Letters**, v. 147, p. 1040-1050, 2017.

- BARRER, R. Mo; BROOK, D. W. Molecular diffusion in chabazite, mordenite and levynite. **Transactions of the Faraday Society**, v. 49, p. 1049-1059, 1953.
- BECK, J. S. et al. Molecular or supramolecular templating: defining the role of surfactant chemistry in the formation of microporous and mesoporous molecular sieves. **Chemistry of Materials**, v. 6, n. 10, p. 1816-1821, 1994.
- BECK, Jeffrey S.; VARTULI, James C. Recent advances in the synthesis, characterization and applications of mesoporous molecular sieves. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 1, n. 1, p. 76-87, 1996.
- BEGANSKIENĖ, Aldona et al. FTIR, TEM and NMR investigations of Stöber silica nanoparticles. **Mater Sci (Medžiagotyra)**, v. 10, n. 4, p. 287-290, 2004.
- BELIAN, Mônica Freire. Éteres coroa com íons lantanídeos: de compostos de coordenação a novos materiais nanoestruturados de sílica. 2008.
- BORCĂNESCU, Silvana et al. Functionalized Ordered Mesoporous MCM-48 Silica: Synthesis, Characterization and Adsorbent for CO<sub>2</sub> Capture. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 10345, 2023.
- BOUCHOUCHA, Meryem et al. Mesoporous silica nanoparticles: selective surface functionalization for optimal relaxometric and drug loading performances. **Advanced Functional Materials**, v. 24, n. 37, p. 5911-5923, 2014.
- BRAUN, Paul V.; OSEAR, Paul; STUPP, Samuel I. Semiconducting superlattices templated by molecular assemblies. **Nature**, v. 380, n. 6572, p. 325-328, 1996.
- BRECK, D. W.; EVERSOLE, W. G.; MILTON, R. M. New synthetic crystalline zeolites. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, n. 10, p. 2338-2339, 1956.
- BROMET, Evelyn et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC medicine**, v. 9, p. 1-16, 2011.
- BURDA, Clemens et al. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes. **Chemical reviews**, v. 105, n. 4, p. 1025-1102, 2005.
- CAI, Qiang et al. Dilute solution routes to various controllable morphologies of MCM-41 silica with a basic medium. **Chemistry of materials**, v. 13, n. 2, p. 258-263, 2001.
- CAI, X. et al. Synthesis of silica powders by pressured carbonation. **Chemical Engineering Journal**, v. 151, n. 1-3, p. 380-386, 2009.
- CAPUTO, Fanny et al. Measuring particle size distribution of nanoparticle enabled medicinal products, the joint view of EUNCL and NCI-NCL. A step by step approach combining orthogonal measurements with increasing complexity. **Journal of Controlled Release**, v. 299, p. 31-43, 2019.
- CARHART-HARRIS, Robin L.; NUTT, David J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. **Journal of psychopharmacology**, v. 31, n. 9, p. 1091-1120, 2017.

CHA, Bong Geun; KIM, Jaeyun. Functional mesoporous silica nanoparticles for bio-imaging applications. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 11, n. 1, p. e1515, 2019.

CHEN, Tao et al. The total solubility of the Co-solubilized PAHs with similar structures indicated by NMR chemical shift. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2793, 2021.

CHO, Young-Sang. Fabrication of hollow or macroporous silica particles by spray drying of colloidal dispersion. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 37, n. 1, p. 23-33, 2016.

CHRISTOFORIDOU, Theodora et al. Oral drug delivery systems based on ordered mesoporous silica nanoparticles for modulating the release of aprepitant. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1896, 2021.

CLOGSTON, Jeffrey D.; PATRI, Anil K. Zeta potential measurement. **Characterization of nanoparticles intended for drug delivery**, p. 63-70, 2011.

CUELLAR, Amy K.; JOHNSON, Sheri L.; WINTERS, Ray. Distinctions between bipolar and unipolar depression. **Clinical psychology review**, v. 25, n. 3, p. 307-339, 2005.

CUI, Lulu et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 9, n. 1, p. 30, 2024.

DALE, Elena; BANG-ANDERSEN, Benny; SÁNCHEZ, Connie. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. **Biochemical pharmacology**, v. 95, n. 2, p. 81-97, 2015.

DANEMAN, Richard; PRAT, Alexandre. The blood–brain barrier. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 1, p. a020412, 2015.

DAYRIT, Fabian M. The properties of lauric acid and their significance in coconut oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 92, p. 1-15, 2015.

DE FORESTA, Beatrice et al. Membrane solubilization by detergent: use of brominated phospholipids to evaluate the detergent-induced changes in calcium-ATPase/lipid interaction. **Biochemistry**, v. 28, n. 6, p. 2558-2567, 1989.

DONG, Xiaoyu; HUANG, Rui. Ferulic acid: An extraordinarily neuroprotective phenolic acid with anti-depressive properties. **Phytomedicine**, v. 105, p. 154355, 2022.

DUBOIS, M.; GULIK-KRZYWICKI, Th; CABANE, B. Growth of silica polymers in a lamellar mesophase. **Langmuir**, v. 9, n. 3, p. 673-680, 1993.

DYRNA, Felix et al. The blood-brain barrier. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 8, p. 763-773, 2013.

EFSA, P. O. F. A. et al. Re-evaluation of silicon dioxide (e 551) as a food additive. **EFSA J**, v. 16, p. e5088, 2018.

EHLERDING, Emily B.; CHEN, Feng; CAI, Weibo. Biodegradable and renal clearable inorganic nanoparticles. **Advanced Science**, v. 3, n. 2, p. 1500223, 2016.

EHRlich, Paul. **Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus: eine farbenanalytische Studie**. A. Hirschwald, 1885.

ELLERBROCK, R.; STEIN, M.; SCHALLER, J. Comparing amorphous silica, short-range-ordered silicates, and silicic acid species by FTIR. *Sci Rep* 12: 11708. 2022.

FARAJI, Mohammad et al. Application of magnetic nanomaterials in environmental monitoring. In: **Magnetic Nanomaterials in Analytical Chemistry**. Elsevier, 2021. p. 155-189.

FARJADIAN, Fatemeh et al. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, pharmaceutical applications, biodistribution, and biosafety assessment. **Chemical Engineering Journal**, v. 359, p. 684-705, 2019.

FAVA, Giovanni A. et al. The deceptive manifestations of treatment resistance in depression: a new look at the problem. **Psychotherapy and psychosomatics**, v. 89, n. 5, p. 265-273, 2020.

FAVA, Maurizio. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. **Biological psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 649-659, 2003.

FAVA, Maurizio; DAVIDSON, Katharine G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 19, n. 2, p. 179-200, 1996.

FECHETE, Ioana et al. Single crystals of mesoporous tungstenosilicate W-MCM-48 molecular sieves for the conversion of methylcyclopentane (MCP). **Applied Surface Science**, v. 257, n. 7, p. 2791-2800, 2011.

FEIFEL, Sven C.; LISDAT, Fred. Silica nanoparticles for the layer-by-layer assembly of fully electro-active cytochrome c multilayers. **Journal of nanobiotechnology**, v. 9, p. 1-12, 2011.

FENG, Xiaoying; JIA, Ping; ZHANG, Dingding. Nanocarrier drug delivery system: promising platform for targeted depression therapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1435133, 2024.

FRANCO, Camila Santos et al. O USO DA EMT EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA ABORDAGEM PROMISSORA. **Cognitus Interdisciplinary Journal**, v. 2, n. 2, p. 115-125, 2025.

FRIEDEMANN, Ulrich. Blood-brain barrier. **Physiological Reviews**, v. 22, n. 2, p. 125-145, 1942.

GIL, Marta et al. Monoamine-grafted MCM-48: An efficient material for CO<sub>2</sub> removal at low partial pressures. **Chemical Engineering Journal**, v. 175, p. 291-297, 2011.

GOLDMANN, E.; BAUMANN, E. Physiologische Chemie. **Archiv der Pharmazie**, v. 226, n. 21, p. 992-996, 1888.

GOLDSTEIN, Gary W.; BETZ, A. Lorris. The blood-brain barrier. **Scientific American**, v. 255, n. 3, p. 74-83, 1986.

GRAF, Ernst. Antioxidant potential of ferulic acid. **Free radical biology and medicine**, v. 13, n. 4, p. 435-448, 1992.

GRAY, Jodie P. et al. Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 422-434, 2020.

HE, Junyao et al. Virus-like particles as nanocarriers for intracellular delivery of biomolecules and compounds. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 1905, 2022.

HSU, Janet et al. Enhanced endothelial delivery and biochemical effects of  $\alpha$ -galactosidase by ICAM-1-targeted nanocarriers for Fabry disease. **Journal of controlled release**, v. 149, n. 3, p. 323-331, 2011.

INAGAKI, S. et al. New silica-alumina with nano-scale pores prepared from Kanemite. In: **Proceedings from the Ninth International Zeolite Conference**. Butterworth-Heinemann, 1993. p. 305-311.

INAGAKI, Shinji et al. Syntheses of highly ordered mesoporous materials, FSM-16, derived from kanemite. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 69, n. 5, p. 1449-1457, 1996.

JANG, Jea-Hun et al. Characterization of Pt-impregnated MCM-41 and MCM-48 and their catalytic performances in selective catalytic reduction for NO<sub>x</sub>. **Applied Catalysis A: General**, v. 286, n. 1, p. 36-43, 2005.

JIANG, Yao et al. Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 10, p. 1203, 2022.

JOSEPH, Makayla Edith Dunck; MENDONÇA, Vitória Vilela de. EFEITOS DA PSILOCIBINA NO CORPO HUMANO: O USO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO. 2024.

JUÈRE, Estelle et al. In vitro dissolution, cellular membrane permeability, and anti-inflammatory response of resveratrol-encapsulated mesoporous silica nanoparticles. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 12, p. 4431-4441, 2017.

KAISER, Roselinde H. et al. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. **JAMA psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 603-611, 2015.

KARGE, Hellmut G.; WEITKAMP, Jens. Molecular sieves. **Science and Technology**, v. 1, 1999.

KAZ'MINA, O. V.; VERESHCHAGIN, V. I.; SEMUKHIN, B. S. Structure and strength of foam-glass-crystalline materials produced from a glass granulate. **Glass physics and chemistry**, v. 37, p. 371-377, 2011.

KENDLER, Kenneth S. From many to one to many—the search for causes of psychiatric illness. **JAMA psychiatry**, v. 76, n. 10, p. 1085-1091, 2019.

KHIZAR, Sumera et al. Nanocarriers based novel and effective drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 632, p. 122570, 2023.

KIM, Sangil et al. Tailoring pore properties of MCM-48 silica for selective adsorption of CO<sub>2</sub>. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 13, p. 6287-6293, 2005.

KIM, T.-W.; CHUNG, P.-W.; LIN, V. S.-Y. Facile Synthesis of Monodisperse Spherical MCM-48 Mesoporous Silica Nanoparticles with Controlled Particle Size. **Chemistry of Materials**, v. 22, n. 17, p. 5093–5104, 2010.

KLABUNDE, Kenneth J.; MULUKUTLA, Ravichandra S. Chemical and catalytic aspects of nanocrystals. **Nanoscale Materials in Chemistry**, p. 223-259, 2001.

KLABUNDE, Kenneth J.; RICHARDS, Ryan M. (Ed.). **Nanoscale materials in chemistry**. John Wiley & Sons, 2009.

KLABUNDE, Kenneth J.; RICHARDS, Ryan M. (Ed.). **Nanoscale materials in chemistry**. John Wiley & Sons, 2009.

KLICHKO, Yaroslav et al. Mesostructured silica for optical functionality, nanomachines, and drug delivery. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 92, p. S2-S10, 2009.

KNOWLES, Gregory P. et al. Aminopropyl-functionalized mesoporous silicas as CO<sub>2</sub> adsorbents. **Fuel Processing Technology**, v. 86, n. 14-15, p. 1435-1448, 2005.

KONERU, Bhuvaneswari et al. Tetracycline-containing MCM-41 mesoporous silica nanoparticles for the treatment of Escherichia coli. **Molecules**, v. 20, n. 11, p. 19690-19698, 2015.

KONTTURI, Eero et al. Advanced materials through assembly of nanocelluloses. **Advanced Materials**, v. 30, n. 24, p. 1703779, 2018.

KOSSLICK, H. et al. Acidity and catalytic behavior of substituted MCM-48. **Journal of Catalysis**, v. 176, n. 1, p. 102-114, 1998.

KRESGE, a CT et al. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. **nature**, v. 359, n. 6397, p. 710-712, 1992.

KUMAR, Naresh; PRUTHI, Vikas. Potential applications of ferulic acid from natural sources. **Biotechnology Reports**, v. 4, p. 86-93, 2014.

KUMAR, Pramod et al. Promises of a biocompatible nanocarrier in improved brain delivery of quercetin: Biochemical, pharmacokinetic and biodistribution evidences. **International journal of pharmaceuticals**, v. 515, n. 1-2, p. 307-314, 2016.

KWON, Sooyeon et al. Silica-based mesoporous nanoparticles for controlled drug delivery. **Journal of tissue engineering**, v. 4, p. 2041731413503357, 2013.

LACERDA, Acioly LT. Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 6, p. 579-580, 2020.

LAI, Cheng-Yu et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 15, p. 4451-4459, 2003.



LEE, Jae Wook et al. Application of mesoporous MCM-48 and SBA-15 materials for the separation of biochemicals dissolved in aqueous solution. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 21, p. 246-251, 2004.

LI, Qiuping; ZHOU, You. Brief history, preparation method, and biological application of mesoporous silica molecular sieves: A Narrative Review. **Molecules**, v. 28, n. 5, p. 2013, 2023.

LIANG, Feng et al. Pore Structure in Shale Tested by Low Pressure N<sub>2</sub> Adsorption Experiments: Mechanism, Geological Control and Application. **Energies**, v. 15, n. 13, p. 4875, 2022.

LING, Susan et al. Molecular mechanisms of psilocybin and implications for the treatment of depression. **CNS drugs**, v. 36, n. 1, p. 17-30, 2022.

LIU, Bangshan et al. From serotonin to neuroplasticity: evolvement of theories for major depressive disorder. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 11, p. 264558, 2017.

LIU, Chang et al. Preparation of (3-aminopropyl) triethoxysilane-modified silica particles with tunable isoelectric point. **Langmuir**, v. 40, n. 24, p. 12565-12572, 2024.

LIU, J. et al. Self-assembly in the synthesis of ceramic materials and composites. **Advances in colloid and interface science**, v. 69, n. 1-3, p. 131-180, 1996.

LIU, Shumin et al. Experimental study of effect of liquid nitrogen cold soaking on coal pore structure and fractal characteristics. **Energy**, v. 275, p. 127470, 2023.

LIU, Ya-Min et al. Elevation of synaptic protein is associated with the antidepressant-like effects of ferulic acid in a chronic model of depression. **Physiology & behavior**, v. 169, p. 184-188, 2017.

LU, Hsu-Tung. Synthesis and characterization of amino-functionalized silica nanoparticles. **Colloid Journal**, v. 75, p. 311-318, 2013.

MAGDASSI, Shlomo; GROUCHKO, Michael; KAMYSHNY, Alexander. Copper nanoparticles for printed electronics: routes towards achieving oxidation stability. **Materials**, v. 3, n. 9, p. 4626-4638, 2010.

MARCONI, Eleonora et al. 3-APTES on dendritic fibrous mesoporous silica nanoparticles for the pH-controlled release of corrosion inhibitors. **Nanomaterials**, v. 13, n. 18, p. 2543, 2023.

MARINA, A. M. et al. Chemical properties of virgin coconut oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 86, p. 301-307, 2009.

MARX, Wolfgang et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 44, 2023.

MATHEW, Sindhu; ABRAHAM, T. Emilia. Characterisation of ferulic acid incorporated starch–chitosan blend films. **Food hydrocolloids**, v. 22, n. 5, p. 826-835, 2008.

MATSUI, Isao. Nanoparticles for electronic device applications: a brief review. **Journal of chemical engineering of Japan**, v. 38, n. 8, p. 535-546, 2005.

MCBAIN, J. W. The sorption of gases and vapors by solids: Rutledge and Sons. **London**, (1932), 1932.

MEBERT, Andrea M. et al. Nanoengineered silica: Properties, applications and toxicity. **Food and Chemical Toxicology**, v. 109, p. 753-770, 2017.

MEKA, Anand Kumar et al. Enhanced solubility, permeability and anticancer activity of vorinostat using tailored mesoporous silica nanoparticles. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 283, 2018.

METAXA, Athina-Marina; CLARKE, Mike. Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis. **bmj**, v. 385, 2024.

MONTASER, Ahmed et al. Astrocyte-targeted transporter-utilizing derivatives of ferulic acid can have multifunctional effects ameliorating inflammation and oxidative stress in the brain. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, n. 1, p. 3528148, 2019.

NATARAJAN, Siva Kumar; SELVARAJ, Stalin. Mesoporous silica nanoparticles: importance of surface modifications and its role in drug delivery. **RSC advances**, v. 4, n. 28, p. 14328-14334, 2014.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Depression in adults: recognition and management. NICE Clinical Guideline CG90. 2009.

NAUTIYAL, Katherine M.; HEN, René. Serotonin receptors in depression: from A to B. **F1000Research**, v. 6, p. 123, 2017.

NAWROCKI, Jacek. The silanol group and its role in liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 779, n. 1-2, p. 29-71, 1997.

NELSON, D. L.; COX, M. Princípios de Bioquímica 6ª Edição. **Porto Alegre**, 1298p, 2014.

NGOUANGNA, Eugene N. et al. Influence of (3-Aminopropyl) triethoxysilane on silica nanoparticle for enhanced oil recovery. **Journal of Molecular Liquids**, v. 315, p. 113740, 2020.

OBERDÖRSTER, Günter; STONE, Vicki; DONALDSON, Ken. Toxicology of nanoparticles: a historical perspective. **Nanotoxicology**, v. 1, n. 1, p. 2-25, 2007.

OTTE, Christian et al. Major depressive disorder. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.

PAL, Nabanita; LEE, Jun-Hyeok; CHO, Eun-Bum. Recent trends in morphology-controlled synthesis and application of mesoporous silica nanoparticles. **Nanomaterials**, v. 10, n. 11, p. 2122, 2020.

PARK, Sun-Young; BARTON, Mary; PENDLETON, Phillip. Mesoporous silica as a natural antimicrobial carrier. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 385, n. 1-3, p. 256-261, 2011.

PARKER, Frank S.; PARKER, Frank S. Amides and amines. **Applications of infrared spectroscopy in biochemistry, biology, and medicine**, p. 165-172, 1971.

PASTERNAK, Robert M.; RIVILLON AMY, Sandrine; CHABAL, Yves J. Attachment of 3-(aminopropyl) triethoxysilane on silicon oxide surfaces: dependence on solution temperature. **Langmuir**, v. 24, n. 22, p. 12963-12971, 2008.

PASTIS, Irene; SANTOS, Melody G.; PARUCHURI, Akshita. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 17, p. 1282242, 2024.

PENA, M. L. et al. V-containing MCM-41 and MCM-48 catalysts for the selective oxidation of propane in gas phase. **Applied Catalysis A: General**, v. 209, n. 1-2, p. 155-164, 2001.

PEREZ-CABALLERO, Laura et al. Monoaminergic system and depression. **Cell and tissue research**, v. 377, n. 1, p. 107-113, 2019.

PETRISOR, Gabriela et al. Mesoporous silica materials loaded with gallic acid with antimicrobial potential. **Nanomaterials**, v. 12, n. 10, p. 1648, 2022.

PETRISOR, Gabriela et al. New mesoporous silica materials loaded with polyphenols: Caffeic acid, ferulic acid and p-coumaric acid as dietary supplements for oral administration. **Materials**, v. 15, n. 22, p. 7982, 2022.

PETRIŞOR, Gabriela et al. The Antimicrobial Potency of Mesoporous Silica Nanoparticles Loaded with Melissa officinalis Extract. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 4, p. 525, 2024.

PETROS, Robby A.; DESIMONE, Joseph M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. **Nature reviews Drug discovery**, v. 9, n. 8, p. 615-627, 2010.

PINTO, Aline Ferreira. Aplicação de nanoteranóstico luminescente de sílica na vetorização de novo derivado de isatina-tiazol para tratamento do câncer: caracterização e citotoxicidade. Universidade Federal de Pernambuco: 2024.

POLTE, Jörg. Fundamental growth principles of colloidal metal nanoparticles—a new perspective. **CrystEngComm**, v. 17, n. 36, p. 6809-6830, 2015.

PORRANG, Sahar et al. How advancing are mesoporous silica nanoparticles? A comprehensive review of the literature. *International Journal of Nanomedicine*, p. 1803-1827, 2022.

PYTIAK, Marek et al. Serotonin receptors—from molecular biology to clinical applications. **Physiological research**, v. 60, n. 1, p. 15, 2011.

QIAN, Hong et al. Histamine and histamine receptors: Roles in major depressive disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 825591, 2022.

QUITKIN, Frederic M. et al. Study duration in antidepressant research: advantages of a 12-week trial. **Journal of psychiatric research**, v. 20, n. 3, p. 211-216, 1986.

RAISON, Charles L. et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 330, n. 9, p. 843-853, 2023.

RASHID, Rehmana et al. Effect of hydroxypropylcellulose and Tween 80 on physicochemical properties and bioavailability of ezetimibe-loaded solid dispersion. **Carbohydrate polymers**, v. 130, p. 26-31, 2015.

REESE, T. S.; KARNOVSKY, Morris J. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. **The Journal of cell biology**, v. 34, n. 1, p. 207-217, 1967.

REN, Zhongkun et al. Ferulic acid exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion-induced injury via antioxidant and anti-apoptotic mechanisms in vitro and in vivo. **International journal of molecular medicine**, v. 40, n. 5, p. 1444-1456, 2017.

ROUQUEROL, Jean et al. **Adsorption by powders and porous solids: principles, methodology and applications**. Academic press, 2014.

ROUX, Émile; YERSIN, Alexandre. **Contribution à l'étude de la diphtérie**. Inst. Pasteur, 1889.

SALVADOR-MORALES, Carolina; GRODZINSKI, Piotr. Nanotechnology tools enabling biological discovery. **ACS nano**, v. 16, n. 4, p. 5062-5084, 2022.

SANAEISHOAR, Haleh; SABBAGHAN, Maryam; MOHAVE, Fouad. Synthesis and characterization of micro-mesoporous MCM-41 using various ionic liquids as co-templates. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 217, p. 219-224, 2015.

SANTOS, Luís Fabrício Santana et al. Evaluation of MCM-41 and MCM-48 mesoporous materials as sorbents in matrix solid phase dispersion method for the determination of pesticides in soursop fruit (*Annona muricata*). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 101, p. 45-51, 2019.

SARKAR, Abhijit et al. Targeted delivery of quercetin loaded mesoporous silica nanoparticles to the breast cancer cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1860, n. 10, p. 2065-2075, 2016.

SASAKI, Kazunori et al. Antidepressant-like effect of ferulic acid via promotion of energy metabolism activity. **Molecular nutrition & food research**, v. 63, n. 19, p. 1900327, 2019.

SCHUMACHER, Kai et al. Characterization of MCM-48 materials. **Langmuir**, v. 16, n. 10, p. 4648-4654, 2000.

SELVARAJAN, Vanitha; OBUOBI, Sybil; EE, Pui Lai Rachel. Silica nanoparticles—a versatile tool for the treatment of bacterial infections. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 602, 2020.

SHAFQAT, Syed Salman et al. Development of amino-functionalized silica nanoparticles for efficient and rapid removal of COD from pre-treated palm oil effluent. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 8, n. 1, p. 385-395, 2019.

SHAKEEL, Faiyaz et al. Solubility and thermodynamics of ferulic acid in different neat solvents: Measurement, correlation and molecular interactions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 236, p. 144-150, 2017.

SHAKEEL, Faiyaz et al. Solubilization and thermodynamic properties of simvastatin in various micellar solutions of different non-ionic surfactants: Computational modeling and solubilization capacity. **PLoS One**, v. 16, n. 4, p. e0249485, 2021.

SIGMA-ALDRICH. **Trans-ferulic acid**. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/128708>. Acesso em: 16 jan. 2025.

SINGH, Rajendra K. et al. Progress in nanotheranostics based on mesoporous silica nanomaterial platforms. **ACS applied materials & interfaces**, v. 9, n. 12, p. 10309-10337, 2017.

SINGH, Surbhi et al. Ferulic acid ameliorates neurodegeneration via the Nrf2/ARE signalling pathway: A Review. **Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine**, v. 5, p. 100190, 2022.

SOLOVYOV, Leonid A. Diffraction analysis of mesostructured mesoporous materials. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 9, p. 3708-3720, 2013.

SONG, Byeong-Deok et al. Determining the engineering characteristics of the Hi-FA series of grout materials in an underwater condition. **Construction and Building Materials**, v. 144, p. 74-85, 2017.

SOUZA, Ana Clara Teixeira et al. Psilocibina e LSD no tratamento da depressão: eficácia terapêutica, modulação neurobiológica e desafios clínicos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 8, n. 2, p. e78218-e78218, 2025.

SPERLING, Reisa A.; PARAK, Wolfgang J. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 368, n. 1915, p. 1333-1383, 2010.

STARK, Wendelin J. et al. Industrial applications of nanoparticles. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 16, p. 5793-5805, 2015.

STÖBER, Werner; FINK, Arthur; BOHN, Ernst. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. **Journal of colloid and interface science**, v. 26, n. 1, p. 62-69, 1968.

SULLIVAN, Patrick F.; NEALE, Michael C.; KENDLER, Kenneth S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **American journal of psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552-1562, 2000.

SULTANA, Shaheen et al. Stability issues and approaches to stabilised nanoparticles based drug delivery system. **Journal of drug targeting**, v. 28, n. 5, p. 468-486, 2020.

SYPAJEKOVA, Marzhan et al. 3-Aminopropyltriethoxysilane (APTES) deposition methods on oxide surfaces in solution and vapor phases for biosensing applications. **Biosensors**, v. 13, n. 1, p. 36, 2022.

TALAVERA-PECH, William Alejandro et al. Effects of different amounts of APTES on physicochemical and structural properties of amino-functionalized MCM-41-MSNs. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 80, p. 697-708, 2016.

TARTT, Alexandria N. et al. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. **Molecular psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 2689-2699, 2022.

THANH, Nguyen TK (Ed.). Magnetic nanoparticles: from fabrication to clinical applications. 2012.

THAPLIYAL, Surabhi et al. A review on potential footprints of ferulic acid for treatment of neurological disorders. **Neurochemical research**, v. 46, p. 1043-1057, 2021.

THAPLIYAL, Surabhi et al. A review on potential footprints of ferulic acid for treatment of neurological disorders. **Neurochemical research**, v. 46, p. 1043-1057, 2021.

THOMMES, Matthias et al. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). **Pure and applied chemistry**, v. 87, n. 9-10, p. 1051-1069, 2015.

TORCHILIN, Vladimir P. Multifunctional nanocarriers. **Advanced drug delivery reviews**, v. 58, n. 14, p. 1532-1555, 2006.

TOURNE-PETELH, Corine et al. Sol–gel one-pot synthesis in soft conditions of mesoporous silica materials ready for drug delivery system. **Journal of sol-gel science and technology**, v. 61, p. 455-462, 2012.

VARTULI, J. C. et al. Designed synthesis of mesoporous molecular sieve systems using surfactant-directing agents. In: **Advanced Catalysts and Nanostructured Materials**. Academic Press, 1996. p. 1-19.

VARTULI, J. C. et al. Development of a formation mechanism for M41S materials. In: **Studies in Surface Science and Catalysis**. Elsevier, 1994. p. 53-60.

VARTULI, J. C. et al. The structure and properties of M41S and related mesoporous materials. **Molecular Sieves: Science and Technology**, Springer, New York, 1998.

VAZQUEZ, Naiara I. et al. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles by sol–gel as nanocontainer for future drug delivery applications. **Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio**, v. 56, n. 3, p. 139-145, 2017.

VIANA, Bruna Silva et al. AS ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 4, p. 1669-1680, 2025.

VIET LONG, Nguyen et al. Synthesis and characterization of Fe-based metal and oxide based nanoparticles: discoveries and research highlights of potential applications in biology and medicine. **Recent patents on nanotechnology**, v. 8, n. 1, p. 52-61, 2014.

VIGIL, Gene et al. Interactions of silica surfaces. **Journal of Colloid and interface science**, v. 165, n. 2, p. 367-385, 1994.

VILLARROEL-ROCHA, Jhonny et al. Insights of adsorption isotherms with different gases at 77 K and their use to assess the BET area of nanoporous silica materials. **Adsorption**, v. 27, n. 7, p. 1081-1093, 2021.

VISENTIN, Ana Paula Vargas et al. Targeting inflammatory-mitochondrial response in major depression: current evidence and further challenges. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, n. 1, p. 2972968, 2020.

WANG, Fu-Yong; YANG, Kun; ZAI, Yun. Multifractal characteristics of shale and tight sandstone pore structures with nitrogen adsorption and nuclear magnetic resonance. **Petroleum Science**, v. 17, n. 5, p. 1209-1220, 2020.

WANG, Yiren; YANG, Ralph T. Template removal from SBA-15 by ionic liquid for amine grafting: applications to CO<sub>2</sub> capture and natural gas desulfurization. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 8, n. 22, p. 8295-8304, 2020.

WANG, Yu; WANG, Yuzhen; LIU, Huilin. A novel fluorescence and SPE adsorption nanomaterials of molecularly imprinted polymers based on quantum dot-grafted covalent organic frameworks for the high selectivity and sensitivity detection of ferulic acid. **Nanomaterials**, v. 9, n. 2, p. 305, 2019.

WATERMANN, Anna; BRIEGER, Juergen. Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer. **Nanomaterials**, v. 7, n. 7, p. 189, 2017.

WHO. World Health Organization. **Depression**. Fact sheet. Atualizado em março de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: outubro de 2024.

WOELFER, Marie et al. The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder. **Neuroscience**, v. 403, p. 93-110, 2019.

WONG, Joseph et al. Suspensions for intravenous (IV) injection: a review of development, preclinical and clinical aspects. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 8, p. 939-954, 2008.

WORANUCH, Sarekha; YOKSAN, Rangrong. Preparation, characterization and antioxidant property of water-soluble ferulic acid grafted chitosan. **Carbohydrate polymers**, v. 96, n. 2, p. 495-502, 2013.

WU, Di; NAVROTSKY, Alexandra. Small molecule–Silica interactions in porous silica structures. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, v. 109, p. 38-50, 2013.

WU, Si-Han; MOU, Chung-Yuan; LIN, Hong-Ping. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 9, p. 3862-3875, 2013.

XU, Sai et al. Fractal analysis of pore structure differences between shale and sandstone based on the nitrogen adsorption method. **Natural Resources Research**, v. 31, n. 3, p. 1759-1773, 2022.

XU, Zhigang et al. Multifunctional silica nanoparticles as a promising theranostic platform for biomedical applications. **Materials chemistry frontiers**, v. 1, n. 7, p. 1257-1272, 2017.

YAN, Feng et al. Synthesis and characterization of silica nanoparticles preparing by low-temperature vapor-phase hydrolysis of SiCl<sub>4</sub>. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 30, p. 11884-11890, 2014.

YANAGISAWA, T. et al. 56th National Meeting of the Chemical Society of Japan, Tokyo, April 1988, Abstr. I. **no. IXIID42**, p. 761.

YANAGISAWA, Tsuneo et al. The preparation of alkyltrimethylammonium–kanemite complexes and their conversion to microporous materials. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 4, p. 988-992, 1990.

YISMAW, Shewaye et al. Particle size control of monodispersed spherical nanoparticles with MCM-48-type mesostructure via novel rapid synthesis procedure. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 21, p. 1-13, 2019.

YU, Hui; ZHAI, Qing-Zhou. Mesoporous SBA-15 molecular sieve as a carrier for controlled release of nimodipine. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 123, n. 1-3, p. 298-305, 2009.

ZANONI, Elton Torres et al. Avaliação da atividade antimicrobiana e adsorvidade de nanopartículas de sílica dopadas com CuO. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 24, n. 1, p. e-12309, 2019.

ZELEŇÁK, Vladimír et al. Ordered cubic nanoporous silica support MCM-48 for delivery of poorly soluble drug indomethacin. **Applied Surface Science**, v. 443, p. 525-534, 2018.

ZENI, Ana Lúcia B. et al. Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for the involvement of the serotonergic system. **European journal of pharmacology**, v. 679, n. 1-3, p. 68-74, 2012.

ZHAI, Shang-Ru et al. Mixed Cationic-nonionic Surfactants and pH Adjustment Route to Synthesize High-quality MCM-48. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 51, n. 1, p. 49-57, 2004.

ZHAO, Li et al. Effect of ionic liquid treatment on pore structure and fractal characteristics of low rank coal. **Fuel**, v. 262, p. 116513, 2020.

ZHOU, P.; LABUZA, T.B. Analytical Methods | Differential Scanning Calorimetry. In: FUQUAY, J. W. (Ed.). **Encyclopedia of Dairy Sciences**. Second edition. Academic Press, 2011. p. 256–263.



**APÊNDICE A - ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO  
INFRAVERMELHO TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) DA  
NANOPARTÍCULA DE SÍLICA**

A relação entre os valores das bandas de absorção e os grupos químicos presentes no material MCM-48 está apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4.** Tabela da relação entre os valores das bandas de absorção e os grupos químicos encontrados na nanopartícula de sílica.

Bandas (cm <sup>-1</sup> )	Grupos químicos	Material	Referência
3456,51	-OH	MCM-48	ELLERBROCK; STEIN; SCHALLER, 2022.
1637,35	H-O-H	H <sub>2</sub> O	ELLERBROCK; STEIN; SCHALLER, 2022.
1622,95	-NH <sub>2</sub> deformado	Ácido ferúlico	WORANUCH, YOKSAN, 2013. MATHEW, ABRAHM, 2008. PARKER, PARKER, 1971.
1512,36	Amida secundária	Ácido ferúlico	WORANUCH, YOKSAN, 2013. PARKER, PARKER, 1971.
1433,367	Amida primária	Ácido ferúlico	WORANUCH, YOKSAN, 2013.

			PARKER, PARKER, 1971.
1325,649	Amida terciária	Ácido ferúlico	WORANUCH, YOKSAN, 2013. MATHEW, ABRAHM, 2008. PARKER, PARKER, 1971.
1234,07	Si-O-Si	MCM-48	ELLERBROCK; STEIN; SCHALLER, 2022.
1084,86	Si-O-Si	MCM-48	ELLERBROCK; STEIN; SCHALLER, 2022.
964,43	Si-O-Si	MCM-48	KAZ'MINA; VERESHCHAGING ; SEMUKHIN, 2011.
801,79	Si-OH	MCM-48	SANAEISHOAR; SABBAGHAN; MOHAVE, 2015.
484,19	O-Si-O	MCM-48	SANAEISHOAR; SABBAGHAN; MOHAVE, 2015.
2938,5	-CH <sub>2</sub>	APTES	LU, 2013.

Fonte autoral.

## APENDICÊ B - VIABILIDADE *IN VITRO* DO ÁCIDO FERÚLICO E DOS SISTEMAS NANOPARTICULADOS

Este apêndice contém os dados da avaliação de viabilidade *in vitro* (24h) para o ácido ferúlico em sistemas nanoparticulados. A avaliação foi realizada em diferentes concentrações, e os valores apresentados correspondem a duas replicações do ensaio, Tabela 5 e Tabela 6.

**Tabela 5.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da MCM-48-AF em células endoteliais primária do cérebro de camundongo para n=1

Amostra	Viabilidade	Desvio Padrão
	%	
Sem tratamento	111,71477	6,24271
Ácido ferúlico 100ug	106,87606	5,64245
Ácido ferúlico 50ug	123,59932	21,12917
Ácido ferúlico 25ug	117,48727	5,5224
MCM-48 200ug	109,16808	3,12135
MCM-48-AF 200ug	114,09168	7,20313
MCM-48-AF 100ug	109,16808	3,12135
MCM-48-AF 50ug	114,09168	7,20313

Fonte autoral.

**Tabela 6.** Avaliação de viabilidade celular *in vitro* do ácido ferúlico, da nanopartícula de sílica do tipo MCM-48 e da MCM-48-AF em células endoteliais primária do cérebro de camundongo para n=2

Amostra	Viabilidade	Desvio Padrão
	%	
Sem tratamento	100	4,82266
Ácido ferúlico 100ug	110,96774	11,47012
Ácido ferúlico 50ug	129,76959	13,5556
Ácido ferúlico 25ug	93,36406	2,4765
MCM-48 200ug	96,77419	10,1667
MCM-48-AF 200ug	137,05069	8,73293
MCM-48-AF 100ug	88,20276	0,65171
MCM-48-AF 50ug	84,23963	2,60685

Fonte autoral.

## APÊNDICE C - ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E DERIVADA DA TERMOGRAVIMÉTRICA (DTG) DAS NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA

A curva TG sugere a presença de dois processos principais: a remoção de água adsorvida a baixas temperaturas e a possível decomposição de grupos funcionais a temperaturas mais altas. Analisar essas etapas pode fornecer informações valiosas sobre a superfície e a composição química das nanopartículas de sílica, ajudando a entender melhor suas propriedades e comportamento térmico.

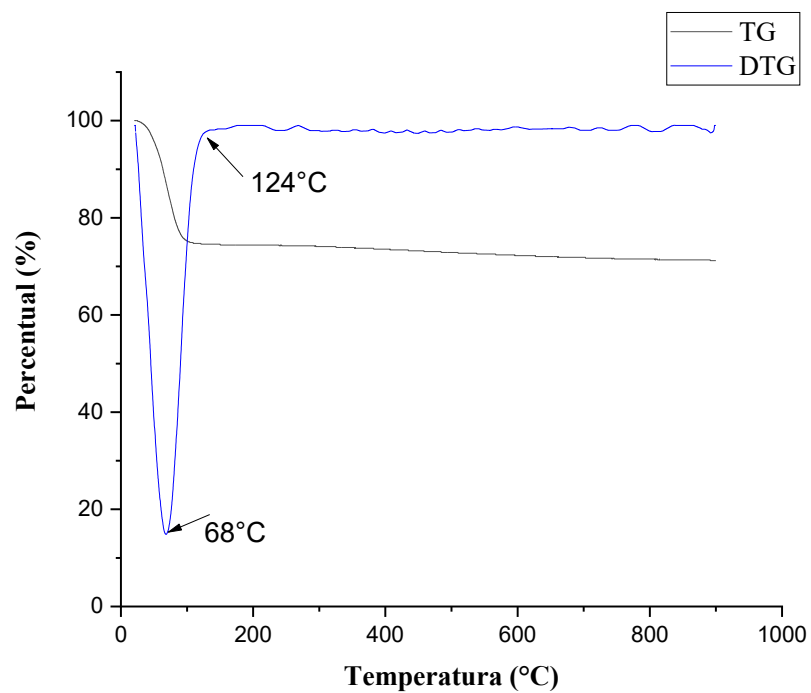
De acordo com Vigil e colaboradores (1994), a água na sílica pode estar ligada superficialmente, formando uma camada adsorvida. Ao correlacionar essa informação com as curvas de TG e DTG, observa-se que a intensa perda de massa ocorre até aproximadamente 70°C é sugestiva de água adsorvida nas nanopartículas (ZHAI et al, 2004). A remoção da água adsorvida é consistente com a elevação da temperatura, que facilita a eliminação desse grupo devido à fraqueza das interações água-sílica (NELSON; COX, 2014).

Além disso, os espectros de FTIR corroboram essa observação, mostrando a presença de grupos funcionais nesta faixa de temperatura.

Uma segunda perda de massa ocorre em temperatura superior a 70°C, indicando a decomposição ou transformação adicional dos grupos funcionais remanescentes. Para nanopartículas de sílica, isso pode incluir a perda de grupos orgânicos ou a alteração estrutural das partículas. Estes grupos podem liberar gases ou outros produtos de decomposição sob condições de aquecimento. O pico endotérmico em cerca de 125 °C está associado à perda de etanol (WU; NAVROTSKY, 2013).

O fato de não haver mais perda significativa de massa até a temperatura de 125°C é sugestivo de processo de desidratação completo e que a estrutura da amostra é estável, provavelmente porque todos os componentes voláteis foram removidos

**Figura 35.** Curva termogravimétrica das nanopartículas de sílica em atmosfera de uma mistura de O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> no intervalo da temperatura ambiente até 900°C na razão de 10°C/min.



Curvas de Termogravimetria (TG) e Taxa de Perda de Massa (DTG) da amostra de nanopartícula de sílica. A linha preta representa os dados de TG, enquanto a linha azul corresponde aos dados de DTG.

Fonte autoral.

## APÊNDICE D - CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) DA NANOPARTÍCULA DE SÍLICA

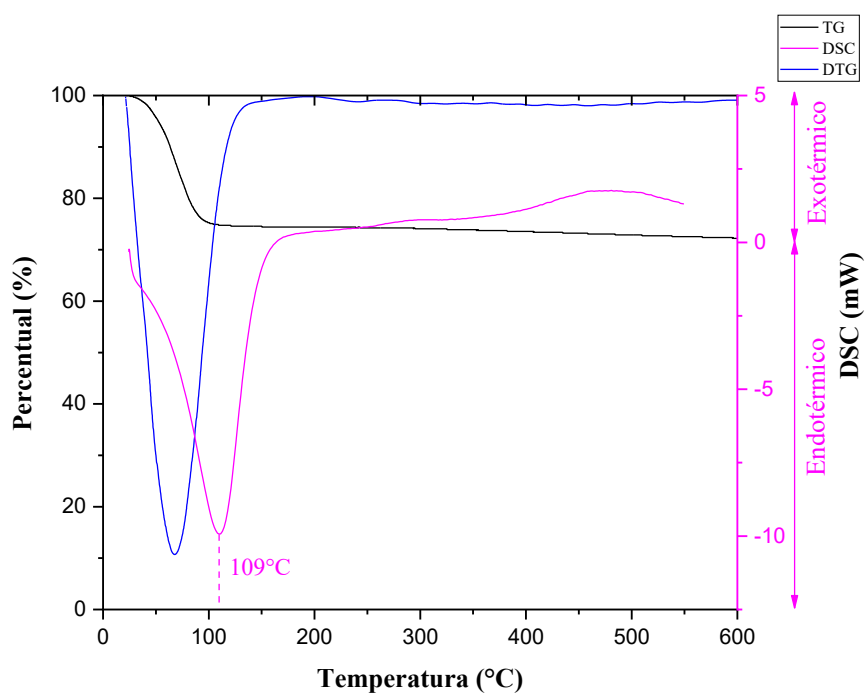
Em análises de Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC), os picos endotérmicos e exotérmicos fornecem informações cruciais sobre as mudanças térmicas no material. Os picos exotérmicos indicam a liberação de calor, frequentemente associada a reações químicas, como a combustão ou a cristalização, ou a mudanças de fase que liberam calor. Em contraste, picos endotérmicos correspondem à absorção de calor, o que pode ocorrer durante processos como a fusão, desidratação ou a evaporação de solventes (ZHOU; LABUZA, 2011).

No caso de um pico endotérmico observado a uma temperatura relativamente baixa, como 109°C, sugere um processo de remoção de água ou solventes adsorvidos. Este fenômeno é comum em materiais porosos que podem adsorver água ou outros solventes durante a síntese ou armazenamento (VIGIL et al, 1994).

A confirmação que a nanopartícula não contém contaminantes adicionais feita pela análise EDS ajuda a garantir que qualquer mudança observada durante a análise térmica seja atribuída exclusivamente às características intrínsecas do material e não a contaminantes ou aditivos. Isso é fundamental para a interpretação precisa dos dados de DSC e outras técnicas analíticas.

Portanto, a presença de um pico endotérmico a 109°C no DSC na nanopartícula de sílica combinada com os resultados das análises de TG/DTG que constata picos na mesma região e FTIR que determina grupos funcionais nesta faixa, indica a remoção de água ou solventes adsorvidos, o que é consistente com a observação de uma perda de massa e mudanças espectroscópicas associadas.

**Figura 36.** Curva de TG, DTG e DSC da nanopartícula de sílica

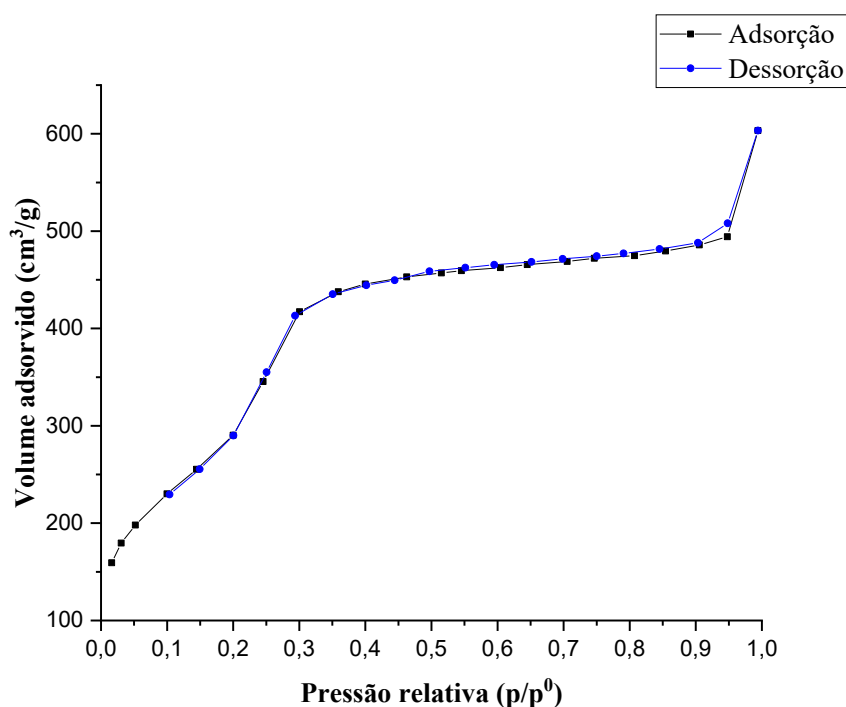


Curvas de Termogravimetria (TG), Taxa de Perda de Massa (DTG) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) da nanopartícula de sílica. A linha preta representa os dados de TG, a linha azul os dados de DTG e a linha magenta os dados de DSC. Fonte autoral.

## APÊNDICE E - ANÁLISE DE ÁREA SUPERFICIAL E POROSIDADE DA NANOPARTÍCULA DE SÍLICA

As isotermas obtidas para o material são do tipo IV, indicando que se trata de um material mesoporoso, como mostrado na Figura 37. Essa característica é comum para materiais pertencentes à família M41S. A formação de uma leve histerese H1 observada na nanopartícula de sílica é atribuída à presença de poros com canais cilíndricos abertos, de tamanho e forma uniformes, que resultam dos fenômenos de condensação e evaporação no interior dos poros (THOMMES et al., 2015).

**Figura 37.** Isoterma de sorção do nitrogênio das nanopartículas de sílica



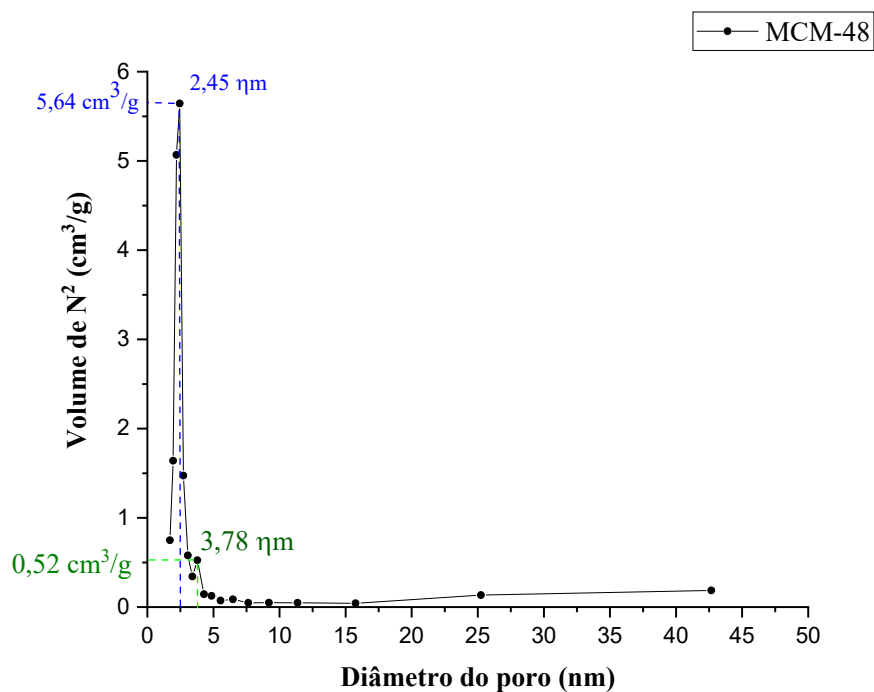
Isoterma de adsorção e dessorção de  $\text{N}_2$  obtidas na temperatura de  $300^\circ\text{C}$ . A linha preta representa os dados de adsorção e a linha azul os dados de dessorção. Fonte autoral.

Com base nos resultados dos gráficos usando o método BJH de distribuição cumulativa de volume, a partícula foi identificada como mesoporosa, com poros de diâmetro entre 2 nm até 50 nm (FARAJI et al, 2021). O gráfico gerado apresentou uma distribuição bimodal com presença de micro e mesoporos (ROUQUEROL et al, 2014), com predominância de mesoporos



constatando dois picos nesta região. No primeiro pico, o diâmetro preponderante dos poros é de 2,45 nm, com um volume específico de 5,64 cm<sup>3</sup>/g. No segundo, observou-se a presença de poros com diâmetros de 3,78 nm e com volume aproximados de 0,5 cm<sup>3</sup>/g, indicando poros com aberturas distintas.

**Figura 38.** Distribuição do tamanho dos poros BJH derivada do ramo de dessorção das nanopartículas de sílica



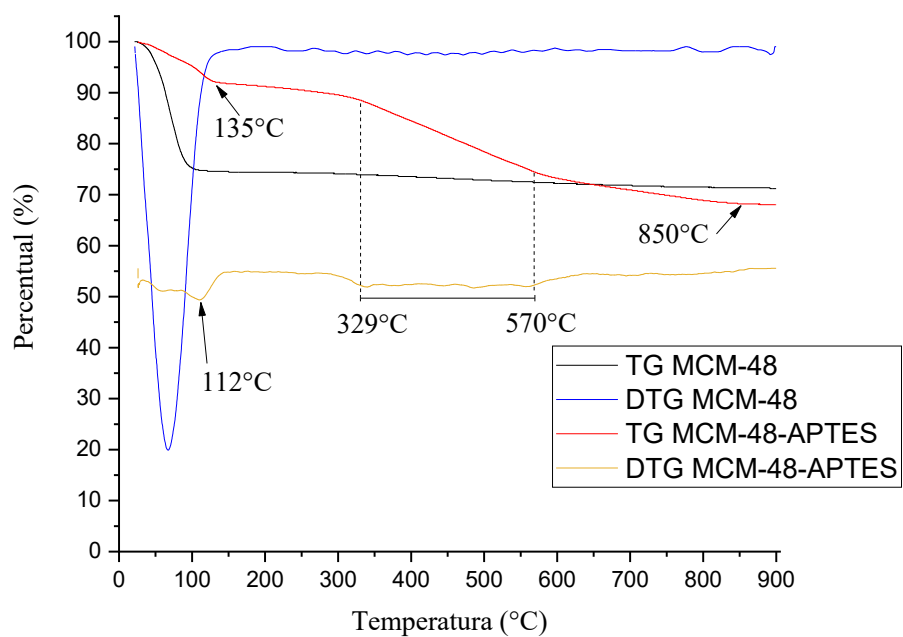
Fonte autoral.

## APÊNDICE F - ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E DERIVADA DA TERMOGRAVIMÉTRICA (DTG) DA MCM-48-APTES

Após a adição do APTES ao MCM-48 também pode-se observar duas principais etapas de perda. Uma primeira que vai até 135°C e outra a partir do 320°C até 850°C. Tanto as retas do TG e DTG reafirmam as informações, demonstrando que acima de 850°C haverá uma possível estabilização da massa. Esse comportamento é reforçado principalmente pela curva DTG do MCM-48-APTES, na qual o percentual de massa começa a aumentar após 570°C, o que geralmente significa que a amostra atingiu um estado estável ou que os processos térmicos de decomposição foram concluídos, ou seja, o material não está mais perdendo massa devido à decomposição ou à evaporação de substâncias voláteis.

De acordo com BORCĂNESCU et al. (2023), a perda de massa observada além de 500 °C pode ser devido à desidroxilação da estrutura de sílica e/ou à eliminação dos grupos etóxi residuais referente à hidrólise incompleta do TEOS. Além disso, a perda de massa até 150°C está relacionado inicialmente a perda de água, como foi visto na MCM-48 até 125°C, e a pequenas moléculas (WANG; YANG, 2020).

**Figura 39.** Curva termogravimétrica da MCM-48 e MCM-48-APTES em atmosfera de uma mistura de O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> no intervalo da temperatura ambiente até 900°C na razão de 10°C/min.

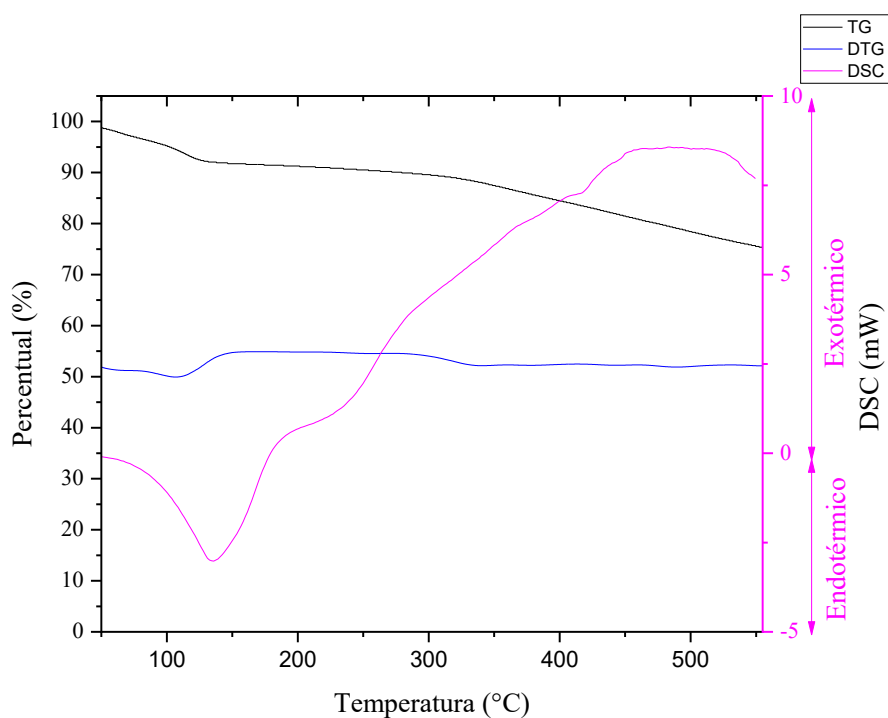


Curvas de Termogravimetria (TG), Taxa de Perda de Massa (DTG) das amostras de MCM-48 e MCM-48-APTES. A linha preta representa o TG de MCM-48, a linha azul o DTG de MCM-48, a linha vermelha o TG de MCM-48-APTES e a linha da cor Cheesy Cheetah o DTG de MCM-48-APTES. Fonte autoral.

## APÊNDICE G - CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) DA MCM-48

Na análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), ao contrário do observado no MCM-48, que apresenta uma prevalência de picos endotérmicos, a amostra funcionalizada com APTES passa a exibir mais reações exotérmicas. Inicialmente, ainda é possível observar um pico endotérmico abaixo de  $150^{\circ}\text{C}$ , referente à desidratação do material. Petrişor et al. (2024) atribuem, também, a temperaturas abaixo de  $200^{\circ}\text{C}$  a condensação de frações Si-OH, seguida pela densificação da sílica. As amostras funcionalizadas com APTES apresentam uma maior perda de massa, especialmente após  $200^{\circ}\text{C}$ , quando a parte orgânica é degradada por processos de oxidação, com fortes efeitos exotérmicos notados em torno de  $310^{\circ}\text{C}$  (PETRIŞOR et al., 2024), sendo observado no DSC um aumento do pico na faixa de  $300^{\circ}\text{C}$  a  $500^{\circ}\text{C}$ . Os resultados obtidos nas análises de TG e DTG corroboram as observações do DSC, tornando os dados das análises térmicas complementares.

**Figura 40.** Curva de TG, DTG e DSC da MCM-48-APTES



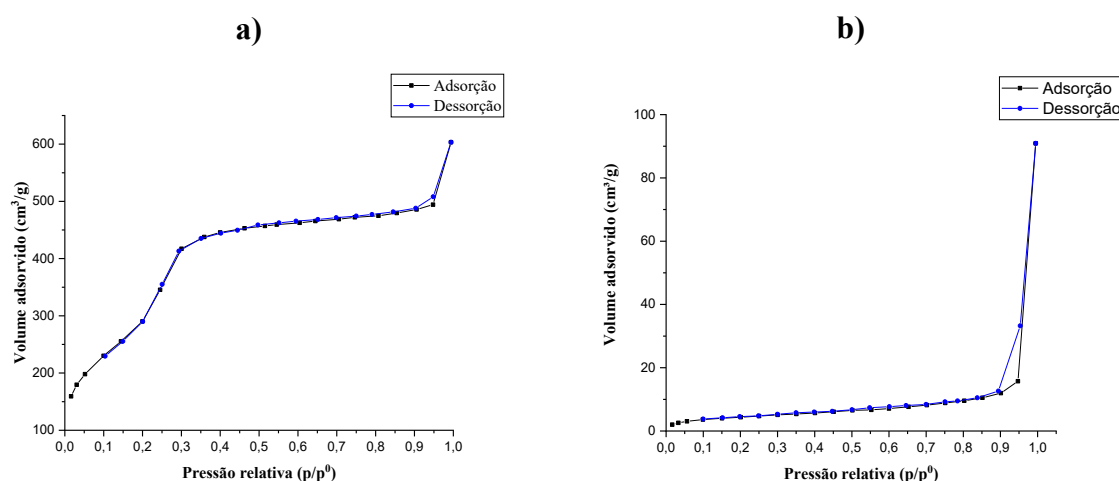
Curvas de Termogravimetria (TG), Taxa de Perda de Massa (DTG) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) da amostra MCM-48-APTES. A linha preta representa os dados de TG, a linha azul os dados de DTG e a linha magenta os dados de DSC. Fonte autoral.



## APÊNDICE H - ANÁLISE DE ÁREA SUPERFICIAL E POROSIDADE DE MCM-48-APTES

No material MCM-48-APTES (Figura 41), observaram-se histereses mais amplas. Esse perfil sugere que ocorreu condensação mais significativa no interior dos poros, resultando em uma histerese acentuada entre os ramos de adsorção e dessorção na isoterma. Esse fenômeno indica o depósito de substâncias no interior dos poros, evidenciando fortemente que os compostos orgânicos estão aderidos às paredes dos poros da sílica (GIL et al, 2011).

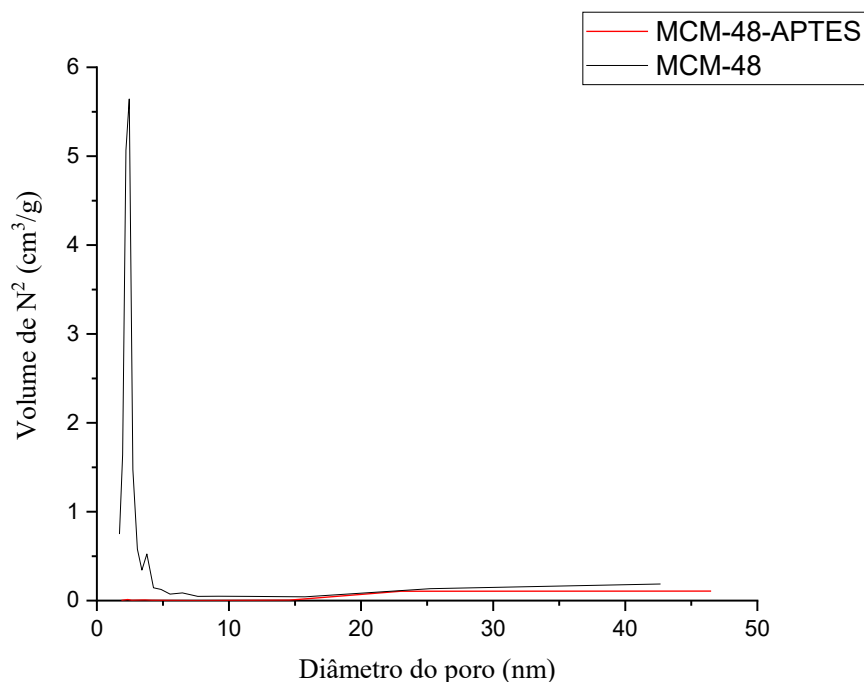
**Figura 41.** Isotherma de sorção do nitrogênio das amostras MCM-48 e MCM-48-APTES



Isothermas de sorção de N<sub>2</sub>. (a) Isotherma para o material MCM-48, com a linha preta representando a adsorção e a linha azul a dessorção. (b) Isotherma para o material MCM-48-APTES, com a linha preta representando a adsorção e a linha azul a dessorção. Fonte autoral.

A funcionalização do MCM-48 com APTES (aminopropiltrietoxissilano) tem demonstrado melhorias significativas nos sistemas de entrega de medicamentos, especialmente no que se refere à capacidade de carga, controle de liberação e biocompatibilidade. O MCM-48, uma sílica mesoporosa, possui uma estrutura de poros altamente ordenada e grande volume de poros, o que lhe confere uma excelente capacidade de adsorção de fármacos (CHRISTOFORIDOU et al., 2021).

**Figura 42.** Distribuição do tamanho dos poros BJH derivada do ramo de dessorção da MCM-48 e MCM-48-APTES



Fonte autoral.

Com base nos resultados dos gráficos usando o método BHJ de distribuição cumulativa de volume, o gráfico gerado após a adição do APTES apresentou uma distribuição com presença de mesoporos. Com um crescimento constante em poros no intervalo de 15 até 45 nm com volume não ultrapassando 0,2 cm<sup>3</sup>/g, indicando que apenas os poros de maiores volumes foram predominantes nessa etapa, porque os outros foram ocupados com moléculas de APTES.

Conforme apresentado na Tabela 3, observou-se uma redução significativa no volume dos poros e na área superficial após a funcionalização com APTES. Esse resultado é similar ao encontrado no estudo de Bacsik et al. (2011), que também reportou uma diminuição, embora, no presente trabalho, essa redução tenha sido consideravelmente mais acentuada. De maneira análoga, Bandyopadhyay, Tsunoji e Sano (2017) investigaram nanopartículas de sílica funcionalizadas com APTES, variando a proporção entre sílica e amina (1:1 e 1:0,25). Os autores observaram um grande decréscimo na área superficial, no volume dos poros e no diâmetro dos poros em comparação às nanopartículas não funcionalizadas. No entanto, a variação nos valores de área superficial, volume dos poros e diâmetro dos poros entre as diferentes concentrações do grupo amino foi mínima, sugerindo que tal diminuição não influencia significativamente essas propriedades. Os autores atribuíram esse fenômeno à

atividade catalítica, ressaltando que a conformação tridimensional da estrutura funcionalizada permite uma disposição mais eficiente dos sítios ativos para catálise.

**Tabela 7.** Propriedades superficiais e porosidade das nanopartículas

<b>Amostra</b>	<b>Área superficial BJH<sub>des</sub></b>	<b>Volume de poro BJH<sub>des</sub></b>
	m <sup>2</sup> /g	cm <sup>3</sup> /g
<b>MCM-48</b>	1372,76	1,02
<b>MCM-48-APTES</b>	18,54	0,14

Fonte autoral.

Conforme apresentado na Tabela 7, os valores de área superficial e volume de poro para MCM-48 e MCM-48-APTES encontrados neste estudo diferem dos reportados na literatura. Para a MCM-48, a discrepância pode ser justificada pela irregularidade na formação dos poros, que é uma característica dependente do método de síntese (WANG; YANG; ZAI, 2020; XU et al., 2022). No caso da MCM-48-APTES, as diferenças podem ser atribuídas à forma como o grupo amino se ancora à superfície durante a funcionalização, resultando em maior ou menor área superficial (LIU et al., 2023; ZHAO et al., 2020). Adicionalmente, variações nas configurações dos instrumentos de análise também podem levar a resultados distintos para uma mesma amostra (LIANG et al., 2022; VILLARROEL-ROCHA et al., 2021).

**Tabela 8.** Propriedades superficiais e porosidade das nanopartículas

<b>Amostra</b>	<b>Área superficial BJH<sub>des</sub></b>	<b>Volume de poro BJH<sub>des</sub></b>	<b>Referências</b>
	m <sup>2</sup> /g	cm <sup>3</sup> /g	
<b>MCM-48</b>	1063,510	0,968	PINTO, 2024.
<b>MCM-48</b>	1070,64	3,23	AZEVEDO, 2019.
<b>MCM-48-APTES</b>	306,57	2,67	AZEVEDO, 2019.

Fonte autoral.