

ANAIIS

12° Workshop do Mestrado Profissional



Blucher Open Access

**Organização
e apoio:**



Universidade de São Paulo
Instituto de Química

Título: 12º Workshop do Programa de Mestrado Profissional Tecnologia em Química e Bioquímica da USP - AMPT

© 2024 Paulo Roberto H. Moreno, Maurício da Silva Baptista, Denise Freitas Siqueira Petri (Organizadores)

Editora Edgard Blücher Ltda.

Blucher

Rua Pedroso Alvarenga, 1245, 4o andar
04531-934 – São Paulo – SP – Brasil
Tel.: 55 11 3078-5366
contato@blucher.com.br
www.blucher.com.br

Segundo o Novo Acordo Ortográfico, conforme 6. ed.
do *Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa*,
Academia Brasileira de Letras, julho de 2021.

É proibida a reprodução total ou parcial por quaisquer
meios sem autorização escrita da editora.

Todos os direitos reservados pela Editora Edgard Blücher Ltda.

Workshop do Programa de Mestrado profissional do Instituto
de Química da USP (11. : 2024 : Brasil)

5º Programa de Mestrado Profissional do Instituto de Química
da USP [livro eletrônico]: Anais/Paulo Roberto H. Moreno,
Maurício da Silva Baptista, Denise Freitas Siqueira Petri

. -- São Paulo: Blucher, 2024.

154 p. :il.

Bibliografia

ISBN 978-65-5550-295-4

1. Química I. Moreno, Paulo R. H. II. Baptista, Maurício da Silva
III. Petri, Denise F. S. Petri

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Reitor: Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Junior

Vice-Reitora: Profa. Dra. Maria Arminda do Nascimento Arruda

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Rodrigo do Tocantins Calado De Saloma Rodrigues

INSTITUTO DE QUÍMICA

Diretor: Prof. Dr. Pedro Vitoriano de Oliveira

Vice-Diretor: Prof. Dr. Shaker Chuck Farah

Presidente da Comissão de Pós-Graduação: Prof. Dr. Frederico José Gueiros Filho

Vice-Presidente da Comissão de Pós-Graduação: Profa. Dra. Liane Marcia Rossi

Presidente da Comissão Coordenadora do Mestrado Profissional: Prof. Dr. Paulo Roberto Hrihorowitsch Moreno

Vice-Presidente da Comissão Coordenadora do Mestrado Profissional: Prof. Dr. Maurício da Silva Baptista

COMISSÃO EXECUTIVA

Prof. Dr. Paulo Roberto Hrihorowitsch Moreno (IQ-USP)

Prof. Dr. Maurício da Silva Baptista (IQ-USP)

Profa. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri (IQ-USP)

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos (IQ-USP)

Prof. Dr. Koiti Araki (IQ-USP)

Prof. Dr. Jorge César Masini (IQ-USP)

EQUIPE DE APOIO

Bel. Bruna Larotonda Telezynski Lopes - Assessoria de Comunicação

Leticia Facchini - Estagiária de Comunicação

Isabella Gargano dos Santos - Estagiária de Comunicação

CAPA

Bel. Bruna Larotonda Telezynski Lopes - Assessoria de Comunicação

Leticia Facchini - Estagiária de Comunicação

REVISÃO CIENTÍFICA

Profa. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri (IQ-USP); Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga (IQ-USP); Prof. Dr. Paulo R. H. Moreno (IQ-USP); Profa. Dra. Ana Maria Da Costa Ferreira (IQ-USP); Prof. Dr. Alcindo A. dos Santos (IQ-USP); Prof. Dr. Koiti Araki (IQ-USP); Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço (FCF-USP); Dr. Dairon P. Fuentes (IQ-USP); Dr. Douglas Saraiva (IQ-USP); Prof. Dr. João C. Queiroz Neto (UFF); Dr. Leonardo José Duarte (IQ-USP); Prof. Dr. Marcos Gonçalves Quiles (ICT-UNIFESP); Dr. Mário André Brito Seixas Nunes (IQ-USP); Dra. Sara Figueirêdo de Alcântara Moraes (Université de Strasbourg)

Prefácio

Este ano, o **Programa de Mestrado Profissional em Tecnologia em Química e Bioquímica** comemora 12 anos de existência. Aprovado pela CAPES no início de 2012, o programa iniciou sua primeira turma com 8 alunos em agosto do mesmo ano. Desde então, tem experimentado um crescimento contínuo, graduando até o momento 38 mestres, e evoluiu de um programa iniciante para um consolidado. Esse reconhecimento da qualidade acadêmica é refletido nas avaliações quadrienais da CAPES, onde alcançou a nota máxima em duas avaliações consecutivas. Esse sucesso só foi possível graças à excelência dos alunos, docentes e gestores das empresas parceiras.

A missão principal do Programa é capacitar profissionais para a prática avançada e transformadora de procedimentos aplicados, visando atender às demandas sociais, organizacionais e profissionais do mercado de trabalho. A parceria entre a Academia e o Setor Produtivo cria um ambiente inovador para o aperfeiçoamento dos profissionais nas áreas da química, bioquímica, farmacêutica e biológica, através do aprendizado rigoroso de métodos e fundamentos científicos, promovendo inovações e aprimoramentos tecnológicos para a solução de problemas específicos.

O workshop anual do Programa busca integrar alunos, professores e gestores das empresas parceiras. Este evento se tornou um fórum para apresentação e discussão dos projetos desenvolvidos pelos alunos, além de proporcionar o encontro com colegas e discentes de outros programas do Instituto, criando oportunidades para novas parcerias. Desde 2020, os Anais do Workshop têm sido gentilmente publicados pela editora Blücher, com o objetivo de divulgar e valorizar os resultados dos trabalhos desenvolvidos no IQUSP. Devido à aceitação do formato, abrimos esse canal de divulgação técnico-científico para todas as produções do Instituto de Química. Os artigos publicados passaram por um rigoroso processo de avaliação por pares, escolhidos de maneira imparcial, com emissão de pareceres detalhados.

Na 5ª edição dos Anais do Workshop, contamos com a contribuição de revisões e resumos expandidos de alunos dos Programas de Pós-graduação Acadêmicos e Profissionais e de alunos de Iniciação Científica, abordando diversas temáticas nas áreas da química e bioquímica. Além disso, esta edição inclui seis artigos de revisão sobre aplicações da Inteligência Artificial na Química, escritos pelos alunos da disciplina Tópicos em Tecnologia Química e Bioquímica. Agradecemos as valiosas contribuições que compõem este volume, esperando que essas pesquisas sirvam cada vez mais como uma ponte, aproximando a investigação acadêmica do setor produtivo.

São Paulo, 09 de dezembro de 2024

Paulo R. H. Moreno

Denise F.S. Petri

Editorial

5º Anais do Programa de Mestrado Profissional do Instituto de Química da USP

Aplicações da Inteligência Artificial na Área da Química

No primeiro semestre de 2024, o Programa de Mestrado Profissional do Instituto de Química da USP ofereceu sua disciplina “MPT6013-Tópicos em Tecnologia Química e Bioquímica” tendo como tema “**As Aplicações da Inteligência Artificial (IA) na Área da Química**”. Vivemos em uma época em que avanços tecnológicos reconfiguram tanto a pesquisa acadêmica quanto a prática profissional. A escolha deste tema reflete o compromisso do programa em promover a formação de profissionais capacitados para atuar em um mercado em constante transformação, ao mesmo tempo em que se mantém em diálogo direto com o ambiente acadêmico.

A natureza do programa oferece uma perspectiva singular sobre a integração entre IA e química. A pluralidade de experiências de seus alunos e alunas — profissionais atuantes em empresas de destaque internacional, mas imersos no ambiente acadêmico do Instituto de Química da USP, instituição reconhecida como a melhor da América Latina e entre as 100 melhores do mundo — enriquece os trabalhos apresentados nestes anais. Essa dinâmica resulta em uma visão integrada entre teoria (ferramentas computacionais) e prática (aplicações em problemas reais na indústria e na academia). Os textos aqui compilados mostram como a IA pode revolucionar a forma como entendemos, aplicamos e desenvolvemos soluções baseadas no conhecimento químico, abrangendo empresas, laboratórios acadêmicos e até questões de importância global.

O presente volume dos Anais reúne artigos que, de forma acessível, apresentam um panorama das contribuições da IA para a química e áreas correlatas, sendo relevante até mesmo para um público que não seja especialista na área.

O primeiro artigo, **“Sinergia entre Aprendizado de Máquina e Dinâmica Molecular para Predição de Propriedades Moleculares: uma Revisão da Literatura”** analisa como a combinação de aprendizado de máquina (ML) com dinâmica molecular (MD) tem reduzido a demanda computacional e ampliado a precisão das simulações, com aplicações na predição de propriedades de biomoléculas, materiais e catálise.

No artigo seguinte, **“Uso da IA na Metodologia Científica”**, discutem-se as ferramentas de IA no contexto acadêmico, evidenciando como modelos avançados, como os de linguagem natural, estão automatizando revisões de literatura e outras tarefas científicas. Esses avanços enfrentam desafios éticos e técnicos, mas também estão redefinindo a forma como a pesquisa é conduzida.

Na sequência temos **“Planejamento Racional de Compósitos Digitais por Impressão 4D”** que apresenta o impacto da manufatura aditiva e da IA na criação de materiais híbridos altamente personalizáveis, com comportamentos responsivos, marcando um avanço na integração da Indústria 4.0 com a ciência dos materiais.

“Inteligência Artificial Aplicada a Biossensores no Contexto da Segurança Alimentar”, explora como a IA tem transformado a utilização de biossensores para a detecção de contaminantes e patógenos em alimentos. Algoritmos como SVM e KNN aumentam a precisão, a sensibilidade e a eficiência desses dispositivos, contribuindo significativamente para a segurança alimentar global.

Já o artigo **“Machine Learning na Nanotecnologia”** apresenta como algoritmos de IA estão transformando a síntese de nanopartículas e avaliando sua segurança. Esses avanços têm promovido melhorias em áreas como catálise, medicina e sensores, além de assegurar a minimização de riscos ambientais e à saúde humana.

“Exemplo de Impacto da IA em Atividade Econômica: Inteligência Artificial para Otimização da Prospeção de Petróleo em Reservatórios” ilustra como a análise sísmica

auxiliada por IA tem aumentado a eficiência na prospecção de petróleo, reduzindo custos e ampliando a precisão na avaliação de reservas.

Finalmente, um resumo oriundo da pesquisa desenvolvida no IQ está na interface entre tecnologia de materiais e química, o artigo **“Otimização de Conexões Elétricas em Eletrodos Impressos em 3D”** analisa como polímeros condutores impressos podem ser otimizados para aplicações em sensores eletroquímicos, revelando limitações elétricas importantes e estratégias para mitigá-las, reiterando a atualidade dessa temática.

Embora a pesquisa em IA remonte a várias décadas, foi apenas nos últimos anos que suas aplicações práticas atingiram o cidadão comum, profissionais de diversas áreas e os mais variados campos da ciência e tecnologia. A IA não deve ser resumida apenas às ferramentas generativas populares, como *ChatGPT* ou *Gemini*. Cada vez mais, ela deixa de ser apenas uma ferramenta para se tornar uma presença essencial, quase obrigatória, para profissionais do mercado ou da academia que desejam se manter competitivos.

Assim, os temas aqui apresentados não representam apenas avanços científicos, mas também um chamado à integração inevitável da IA à prática profissional. Seja na indústria ou na academia, a familiaridade com essas tecnologias já é uma necessidade no presente, e não mais algo reservado ao futuro.

Que estes Anais inspirem os leitores a abraçar a transformação digital. O progresso não espera, e cabe a nós, enquanto universidade, proporcionar uma formação moderna e integrada, preparando nossos alunos e alunas para manter a química e suas aplicações alinhadas às demandas do século XXI.

São Paulo, 09 de dezembro 2024.

Ataulpa A. C. Braga

SINERGIA ENTRE APRENDIZADO DE MÁQUINA E DINÂMICA MOLECULAR PARA PREDIÇÃO DE PROPRIEDADES MOLECULARES: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Felipe Cavalcanti de Godoy^a e Luiz Filipe Tsarbopoulos de Resende^{b,*}

^a Departamento de Química Fundamental da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo - SP, Brasil

^b Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo - SP, Brasil.

*e-mail: tsarbopoulos@usp.br

Resumo: Este artigo revisa a aplicação de técnicas de Aprendizado de Máquina (*Machine Learning* - ML) na Dinâmica Molecular (*Molecular Dynamics* - MD) para a predição de propriedades moleculares. Inicialmente, são discutidos os conceitos fundamentais de MD e ML, para então evidenciar os pontos sinérgicos entre ML e MD principalmente na redução da demanda computacional e o aumento da precisão das predições nas simulações. Além disso, são descritas as principais áreas de aplicação da MD que se beneficiam da integração de ML, com destaque para a predição de propriedades de biomoléculas, materiais e catálise. Em ML são apresentados os algoritmos mais comuns como kNN, k-Means Clustering (kMC), SVM, Random Forests, Redes Neurais Artificiais, Regressão Logística e Análise de Componentes Principais (PCA), destacando suas vantagens e limitações de aplicações. Por fim, o artigo aborda os principais desafios da aplicação de ML na MD, como a necessidade de grandes volumes de dados de alta qualidade, a questão da interpretabilidade dos modelos complexos e as estratégias para mitigar problemas como o *overfitting*, oferecendo perspectivas futuras promissoras para o campo.

Palavras-chave: Aprendizado de Máquina; Dinâmica Molecular; Propriedades Moleculares; Predição; Modelagem; Algoritmo.

The synergy between machine learning and molecular dynamics for predicting molecular properties: A literature review

Abstract: This paper reviews the application of Machine Learning (ML) techniques in Molecular Dynamics (MD) for predicting molecular properties. Initially the fundamental concepts of MD and ML are discussed highlighting the synergic points between ML and MD in reducing computational demand and predictions accuracy improvement in simulations. Moreover, the main MD application areas that benefit from ML integration are described, focusing on the prediction of biomolecular, material, and catalytic properties. In ML, the most commonly used algorithms are presented including kNN, k-Means Clustering (kMC), SVM, Random Forests, Artificial Neural Networks, Logistic Regression, and Principal Component Analysis (PCA), highlighting their advantages and application limitations. Finally, the paper addresses the main challenges of applying ML in MD such as the need for large volumes of high-quality data, interpretability issues of complex models and strategies to mitigate problems like *overfitting*, providing promising future perspectives for the field.

Keywords: Machine Learning; Molecular Dynamics; Molecular Properties; Prediction; Modeling; Algorithm.

1. INTRODUÇÃO

A interpretação do mundo natural por meio de uma perspectiva matemática tem sido uma característica marcante nos estudos das ciências naturais. Historicamente, o desenvolvimento e a aplicação de recursos matemáticos, aliados ao caráter inventivo dos modelos teóricos, aumentaram significativamente a complexidade desses modelos em diversas áreas do conhecimento.¹ Nesse contexto, a matemática atua como uma base sólida na qual os modelos teóricos se ancoram para representar o mundo natural.

Com o avanço exponencial da tecnologia, o mundo digital, fundamentado em princípios matemáticos, apresenta novas perspectivas para a elaboração, validação e representação de modelos teóricos, superando as expectativas de pesquisadores do passado. Entre os recursos disponibilizados pelo desenvolvimento computacional, destaca-se a técnica da Molecular Dynamics (MD).

Baseada em conceitos fundamentais da física, química e biologia, a MD é uma técnica computacional que simula propriedades intrínsecas e extrínsecas de estruturas moleculares, além da dinâmica de sistemas físicos, químicos e biológicos mais complexos.² Desenvolvida a partir da década de 1950, com o uso emergente de computadores, a técnica tem sido aplicada em diversas áreas do conhecimento, destacando-se por diminuir o tempo de pesquisa em compostos candidatos, otimizar condições de síntese em reações e na manipulação de propriedades de materiais. Devido sua capacidade de prever propriedades e elucidar mecanismos em sistemas estudados, a MD permite investigar, por exemplo, reações químicas, propriedades termodinâmicas, estrutura molecular, propriedades físicas e químicas de materiais, difusão, transferência de calor, função de biomoléculas, entre outras³. Assim, tornou-se um recurso valioso para o estudo, pesquisa e desenvolvimento de materiais, biomoléculas e fármacos.⁴

O princípio da técnica consiste no desenvolvimento de um modelo matemático que descreva o comportamento e as interações das partículas no sistema simulado, no qual a precisão das simulações de MD está diretamente ligada aos modelos de força de campo utilizados.⁵ Existem diversos tipos de modelos, como os de força de campo, potenciais empíricos, ab initio e híbridos, cada um voltado para diferentes aplicações.⁶

Os modelos são escolhidos durante a etapa de preparação do sistema nas simulações de MD, juntamente com a definição da estrutura inicial do sistema e das condições de contorno.³ A escolha adequada do modelo de força de campo é crucial para garantir a precisão e a confiabilidade dos resultados obtidos nas simulações de MD, influenciando diretamente as trajetórias dos átomos ao longo do tempo e, conseqüentemente, as propriedades moleculares analisadas durante a etapa de análise dos resultados.⁵ A MD tem a capacidade de fornecer informações detalhadas sobre a estrutura, dinâmica e propriedades em sistemas físicos, químicos e biológicos, permitindo a investigação de uma ampla gama de fenômenos em nível molecular.⁶

1.1 Aplicações da MD em Diversas Áreas

Na análise de mecanismos de reação, a MD possibilita desvendar esses mecanismos em nível molecular, acompanhando as etapas das reações e esclarecendo fatores que influenciam sua velocidade e seletividade.² No desenvolvimento de materiais catalíticos, a MD foi utilizada por Ramprasad *et al.* (2017) para desvendar o mecanismo de catálise homogênea em uma reação, detalhando a interação entre o catalisador e os reagentes.^{3,7} A natureza dessa interação catalisador-reagentes é crucial para o desenvolvimento de novos catalisadores para processos químicos mais eficientes, abrindo caminho para a produção de produtos químicos mais limpos, eficientes e sustentáveis.²

Nas ciências biológicas e da saúde, a identificação da função de biomoléculas é facilitada pela capacidade da MD de visualizar a estrutura molecular em detalhes, revelando a posição e o arranjo dos átomos em uma molécula.⁸ Esse tipo de informação é crucial, pois permite correlacionar a estrutura molecular, ou fragmentos desta, às propriedades físico-químicas e à atividade biológica da biomolécula. Estudos anteriores relatam o uso MD para elucidar a estrutura tridimensional de uma proteína envolvida em uma doença genética, a fim de estudar o desenvolvimento de novos possíveis tratamentos.⁹ A abordagem integrada de diversos parâmetros de forma detalhada proporcionada pela MD representa um avanço significativo no campo da biologia molecular e da medicina.

A DM também é aplicada na predição de propriedades termodinâmicas, como energia livre de Gibbs, entalpia, entropia e capacidade calorífica em diferentes condições de temperatura e

pressão.⁵ Estudos anteriores mostram que a MD é uma poderosa maneira de se calcular a entropia de um material polimérico, proporcionando visões valiosas sobre sua estabilidade térmica e comportamento em diferentes condições ambientais.⁹

A ciência de materiais se beneficia do uso da MD, pois as simulações permitem prever propriedades físico-químicas, como condutividade elétrica, condutividade térmica, magnetismo e resistência mecânica de novos materiais.^{7,10} Tais simulações são utilizadas para buscar a otimização das propriedades dos materiais para atender à aplicação desejada.¹¹ Estudos publicados sobre o uso da MD no *design* de novos materiais são recorrentes, como o trabalho de Smith J. (2023), no qual a MD foi utilizada no projeto de um material com alta condutividade térmica, visando aumentar a eficiência de dispositivos eletrônicos,¹² bem como o estudo de Pilania, G., *et al.* (2021), que desenvolveu um catalisador para a conversão de gás carbônico em metanol por hidrogenação.¹¹ Além disso, a MD possibilita o *design* de materiais funcionais com aplicações promissoras em áreas como energia solar, armazenamento de energia e eletrônica molecular.^{13,14}

1.2 Desafios e perspectivas futuras da MD

Embora a MD ofereça significativos benefícios em termos de economia de tempo e recursos na pesquisa e desenvolvimento, ela possui algumas barreiras de entrada que, atualmente, podem ser grandes obstáculos para sua aplicação de forma mais ampla. Uma das principais barreiras é o custo computacional, tanto em termos de capacidade de processamento de dados do hardware, quanto ao custo financeiro relacionado. Dependendo da complexidade dos modelos utilizados e do tamanho do sistema simulado pelo algoritmo, o uso da MD pode se tornar inviável cronológica e economicamente.^{15,16,17}

Outro ponto crítico é a escolha adequada ou o desenvolvimento de um modelo matemático otimizado para a aplicação pretendida. Essa escolha é fundamental para garantir a qualidade e a precisão das simulações, e o desenvolvimento de novos modelos e métodos de simulação mais eficientes é uma área ativa de pesquisa em MD.^{1,5,9} Além disso, a interpretação dos dados obtidos por simulação requer expertise técnica e a integração com outras técnicas experimentais, tornando o viés humano um aspecto importante a ser considerado durante o desenvolvimento do projeto.¹⁸

Ainda assim, a MD é uma ferramenta com um futuro promissor, especialmente devido aos avanços na computação de alto desempenho e no desenvolvimento de novos métodos de simulação. Esse progresso amplia a capacidade de estudo de sistemas cada vez mais realistas e complexos, possibilitando uma maior compreensão dos fenômenos em microescala e suas relações com as propriedades macroscópicas moleculares. Nesse sentido, a MD tem potencial de transformar diversos setores, como a indústria farmacêutica, energia, materiais inorgânicos e biotecnológicos, oferecendo novas formas para o estudo de fenômenos em sistemas físicos, químicos e biológicos.⁹

1.3 O advento da *Artificial Intelligence* (AI) e do *Machine Learning* (ML) na computação

A concepção da AI tem suas raízes na filosofia, matemática e ciência da computação do início do século XX, com o objetivo de criar agentes inteligentes capazes de raciocinar, aprender e agir de forma autônoma.⁷ Um marco importante na história da AI foi o teste de Turing, proposto por Alan Turing em 1950, que visava avaliar a capacidade de uma máquina de mimetizar o comportamento inteligente equivalente ao de um humano.¹⁹ Nas últimas décadas, o campo da AI vivenciou um crescimento exponencial, impulsionado pelo desenvolvimento de novos algoritmos, pelo aumento da disponibilidade de dados e pela elevação da capacidade de processamento computacional

Tradicionalmente, os algoritmos de AI eram configurados com base em sistemas de regras e lógica explicitamente programados no código-fonte do algoritmo. Como alternativa, o ML surgiu no início do século XX, fundamentado na teoria estatística e na otimização matemática, permitindo que algoritmos se ajustem automaticamente a partir de dados de treinamento, sem a necessidade de programação explícita para cada tarefa.²⁰ Um exemplo icônico de ML são as Redes Neurais Artificiais, que são inspiradas no funcionamento do cérebro humano, simulando uma rede de neurônios artificiais interconectados que processa os dados matematicamente de acordo com uma função programada, para identificar padrões em conjuntos de dados e fazer previsões sobre dados futuros. O ML tem suas raízes na teoria estatística e na otimização matemática do início do século XX.²⁰ Com o avanço da tecnologia e o aumento da disponibilidade de grandes volumes de dados, o ML tornou-se uma ferramenta essencial em diversas áreas, incluindo reconhecimento de padrões, processamento de linguagem natural e análise preditiva.^{21,22}

2. Técnicas de ML e Tipos de AI

As técnicas de ML mais comumente utilizadas são classificadas em três tipos: aprendizado supervisionado, aprendizado não supervisionado e aprendizado por reforço.^{15,16,21} Cada uma dessas técnicas adota uma abordagem diferente em relação ao tratamento dos dados de entrada pelo algoritmo de AI.

No aprendizado supervisionado, o modelo de AI utiliza uma amostragem de dados de entrada (*input*) e saída (*output*) já rotulados, ou seja, os dados de entrada e suas saídas correspondentes são previamente conhecidos. A partir desses “dados de treinamento”, o modelo realiza previsões sobre novos dados que não estão no conjunto de treino.^{13,15,16,21}

No aprendizado não supervisionado, o algoritmo parte de uma base de dados sem rótulos, ou seja, não há informações prévias de correspondência de entrada e saída. O objetivo do algoritmo é identificar padrões ou estruturas nos dados não rotulados e fazer previsões apropriadas.^{13,15,16,21} Também é possível que o algoritmo parta de uma mescla de dados rotulados e não rotulados para criar os dados de treino, sendo esta abordagem classificada como aprendizado semi-supervisionado. As vantagens principais em fazê-lo são para tornar o modelo mais robusto mediante ao aumento da quantidade de dados disponíveis e reduzir de custo de aquisição de dados, uma vez que dados não rotulados geralmente são mais baratos.¹⁷

Por fim, no aprendizado por reforço, o método de aprendizagem é baseado em um sistema de recompensa e punição. O algoritmo interage com o ambiente e aprende quais ações maximizam sua recompensa acumulada. A precisão das previsões do algoritmo é ajustada de acordo com a recompensa recebida, e os ajustes que aumentam a precisão são favorecidos. Esta abordagem é comumente utilizada em sistemas onde a sequência de decisões é importante, como em robótica e jogos.¹⁵

No contexto do ML, o tipo de algoritmo é a parte essencial das aplicações em AI, pois a modelagem e estrutura do algoritmo utilizado influenciam diretamente as propriedades, vantagens e limitações do modelo a ser treinado. Uma possível classificação dos algoritmos é pela finalidade: classificação ou regressão.²¹ Embora os algoritmos possam ser usados para finalidades diferentes, sua

performance varia de acordo com a aplicação devido às suas propriedades matemáticas. Os algoritmos de classificação têm como objetivo diferenciar dados e agrupá-los de acordo com a semelhança dentro de um conjunto de dados.¹⁶ Nesse contexto, esses algoritmos são eficientes para rotular dados conforme classes definidas. Por exemplo, para reconhecimento de idioma em um texto, o *output* do algoritmo será o idioma identificado; mesmo que existam fragmentos de texto em outro idioma, a escrita predominante guiará a classificação. Por outro lado, os algoritmos de regressão visam prever valores contínuos a partir de dados de entrada, da mesma forma que uma equação estabelece a relação entre valores de entrada e saída.¹⁶

Há uma variedade de algoritmos com diferentes características e aplicações que podem ser usados em ML, muitos dos quais são amplamente aplicados no campo da química.^{23, 24} Alguns exemplos incluem:

k-Nearest Neighbors (kNN)

Este modelo baseia-se na comparação de um *input* com uma base de dados rotulada. O algoritmo classifica o *input* de acordo com os "k" dados rotulados mais semelhantes (onde "k" representa o número de vizinhos considerados na classificação).^{16,17,21} A figura abaixo demonstra o processo de classificação do algoritmo kNN.

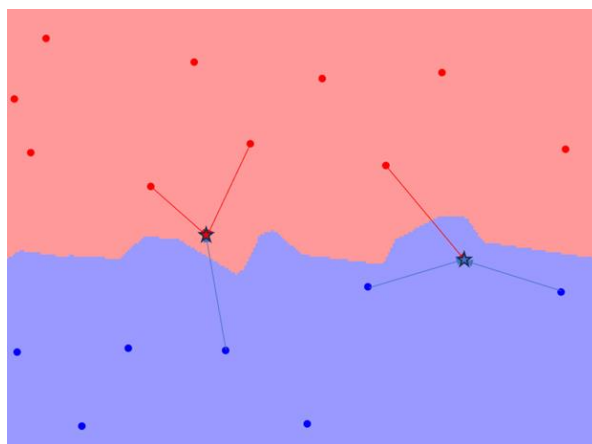


Figura 1: Predição feita por um algoritmo kNN (k=3) em uma base de dados genérica.

O algoritmo kNN é considerado um modelo simples, possuindo dois principais parâmetros: o número "k" de vizinhos e a metodologia para medir as distâncias entre os dados.²¹ A simplicidade do modelo oferece vantagens como fácil compreensão das predições, flexibilidade para ajustes a fim de fornecer uma predição aceitável e uma rápida execução utilizando um conjunto de dados de treinamento. Esses fatores fazem com que o kNN seja atrativo para aplicações onde, para os desenvolvedores, a interpretabilidade do modelo é importante.²¹

Mesmo que muito usado como modelo exploratório inicial o kNN é preterido devido a algumas limitações práticas. O algoritmo requer uma base de dados rotulada e, para cada predição, realiza uma busca por similaridade em toda a base de dados, resultando em um alto custo computacional, especialmente para conjuntos de dados grandes.¹⁵ Além disso, modelos não paramétricos como o kNN apresentam dificuldades para lidar com diferentes formas de distribuição dos dados, particularmente em situações que envolvem múltiplos *inputs* ou conjuntos de dados esparsos.^{15,21}

Support Vector Machine/Regression (SVM/SVR)

O modelo de SVM baseia-se no conceito de hiperplano aplicado a um conjunto de dados. Um hiperplano é uma superfície de dimensionalidade inferior que representa uma "fronteira" que separa diferentes classes de dados, conforme exemplificado na figura a seguir.¹⁶ O SVM visa encontrar o hiperplano que maximize a margem de separação entre as classes, sendo amplamente utilizado em problemas de classificação binária. Já o modelo de SVR é uma extensão do SVM, voltada para a regressão, buscando prever valores contínuos com base nas características de entrada.

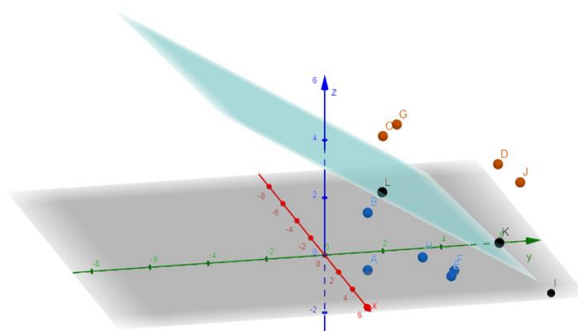


Figura 2: Representação de um hiperplano em um plano 3D.

Uma das qualidades intrínsecas do SVM é a eficácia em conjuntos de dados com alta dimensionalidade. O modelo é robusto, mesmo quando o número de dimensões é maior do que o número de amostras.¹³ Em contrapartida, é necessário realizar um pré-processamento cuidadoso dos dados de treinamento, de forma que os hiperparâmetros do algoritmo possam proporcionar uma classificação adequada. Embora o SVM mantenha sua eficácia com um volume reduzido de dados, ele não escala bem em termos de demanda computacional, o que pode ser um fator limitante.^{13,15}

Decision Tree (DT) & Random Forest (RF)

A DT é um algoritmo que se baseia no sequenciamento de nós com estruturas de decisão do tipo "if-else" (se verdadeiro, x; se falso, y).^{17,21} A RF é uma combinação de múltiplas DT's para melhorar a precisão e reduzir o risco de *overfitting*, utilizando um processo de *bootstrap* e agregação para gerar e combinar diferentes DT's, o que proporciona maior robustez ao modelo. Esse método de tomada de decisão é intuitivo e de fácil compreensão, sendo muitas vezes representado em diagramas de fluxo, como mostrado na figura 3.

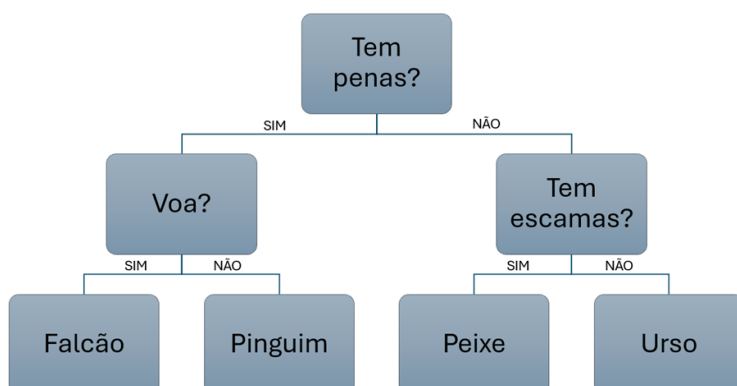


Figura 3: DT para classificação de um *input* em animais

O algoritmo de DT é amplamente utilizado em problemas de classificação, embora também possa ser empregado em regressão. Ele possui diversas vantagens no seu uso, apesar de apresentar algumas desvantagens críticas em termos de predição.^{13,21}

Segundo Bishop (2006)¹⁵, as principais qualidades das DT's são: facilidade de compreensão, robustez a dados anômalos, capacidade de lidar com variáveis contínuas e discretas, seleção automática de variáveis, redução da dimensionalidade e do *overfitting*, além de serem relativamente fáceis de treinar e capazes de lidar com grandes volumes de dados.¹⁵

No entanto, as DT's apresentam um problema de instabilidade, em que pequenas mudanças nos dados de treinamento podem ser amplificadas nas predições, devido ao caráter hierárquico do fluxo de dados. Esse problema ocorre porque um erro em uma etapa da DT se propaga para o restante da árvore. Para mitigar tal efeito, algumas técnicas são frequentemente utilizadas:

- **Bagging/Bootstrap:** Técnica em que múltiplas DT's independentes são treinadas com amostras aleatórias do conjunto de dados inicial, resultando em variações sutis nas predições feitas pelo conjunto de DT's.¹⁵
- **Random Forests:** Aumentam o grau de aleatoriedade no processo de *Bagging*, atribuindo aleatoriedade adicional aos subconjuntos associados aos nós de uma DT.¹⁷

- **Boosting:** Consiste em uma sequência de DT's, na qual cada modelo subsequente tenta corrigir os erros do modelo anterior, ajustando-se com base nas previsões anteriores.¹⁵

O uso dessas técnicas tem como objetivo inserir maior aleatoriedade no processo, reduzir o efeito de amplificação de erros, diminuir o *overfitting* e aumentar a robustez dos modelos.^{15,21}

Logistic Regression (LR)

O algoritmo de LR é um modelo probabilístico utilizado para classificação, que prevê a probabilidade de um *input* pertencer a uma classe entre "n" possíveis classes.¹ Embora seja classificado como um algoritmo de regressão linear, ele é frequentemente mais eficaz em problemas de classificação.^{15,21}

Os pontos positivos do modelo incluem a facilidade de treinamento e de execução das previsões, boa escalabilidade para grandes volumes de dados, e o fornecimento de informações sobre como a previsão foi realizada. Contudo, em muitas situações, é difícil entender a relação dos coeficientes com os inputs fornecidos, o que dificulta a compreensão do modelo.^{17,21}

k-Means Clustering (kMC)

O algoritmo kMC é um método não paramétrico utilizado para agrupar dados de uma distribuição em diferentes grupos (clusters). Seu princípio de funcionamento baseia-se na partição dos dados, identificando agrupamentos de acordo com a proximidade dos pontos.^{15,17,21}

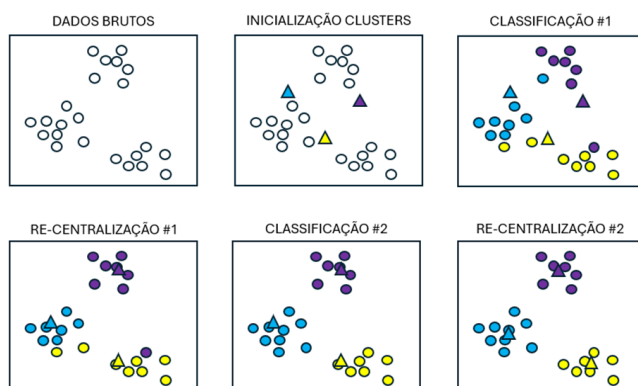


Figura 4: Processo de partição e caracterização dos agrupamentos em um kMC

O modo de trabalho do algoritmo kMC é semelhante ao algoritmo kNN, mas com a introdução de um novo elemento: os *clusters*. O algoritmo segue um ciclo de procedimentos, começando com a atribuição de um dado ao *cluster* mais próximo, calculando a distância do ponto de dado ao centro do *cluster*. Em seguida, a posição do centro do *cluster* é recalculada com base nos novos membros atribuídos ao *cluster*.^{15,21} Este processo é repetido até que todos os dados de *input* tenham sido processados pelo algoritmo e os centros dos *clusters* se estabilizem.

Assim como o kNN, o kMC é um algoritmo relativamente simples e rápido de implementar e treinar. No entanto, apresenta limitações específicas em relação aos dados que pode processar e às características intrínsecas do próprio algoritmo.²¹ Inicialmente, deve-se declarar ao algoritmo o número de *clusters* desejados, o que implica que é necessário ter algum conhecimento prévio sobre as características da amostragem para determinar essa quantidade adequadamente.^{15,21} Outro aspecto importante é que o algoritmo assume que os *clusters* possuem formas simétricas e tamanhos equivalentes, o que o torna eficaz para dados próximos uns dos outros, mas limita sua performance quando os dados são dispersos ou distribuídos de maneira não uniforme.¹⁷

Principal Components Analysis (PCA)

O algoritmo PCA é um método de regressão não supervisionado, cuja principal característica é a redução da dimensionalidade dos dados, ajustando a influência de diferentes variáveis com base nas características mais relevantes para a análise. Esse ajuste é realizado através da transformação e manipulação dos dados de modo a identificar as "componentes principais", ou seja, os eixos que explicam a maior parte da variabilidade presente no conjunto de dados.^{15,21}

O PCA é especialmente útil quando se deseja simplificar um conjunto de dados de alta dimensionalidade, mantendo a maior parte da informação relevante. Através da identificação dos componentes principais, o algoritmo consegue diminuir o número de variáveis do modelo, facilitando a visualização e a análise, e permitindo uma melhor compreensão das relações entre as variáveis originais.²¹

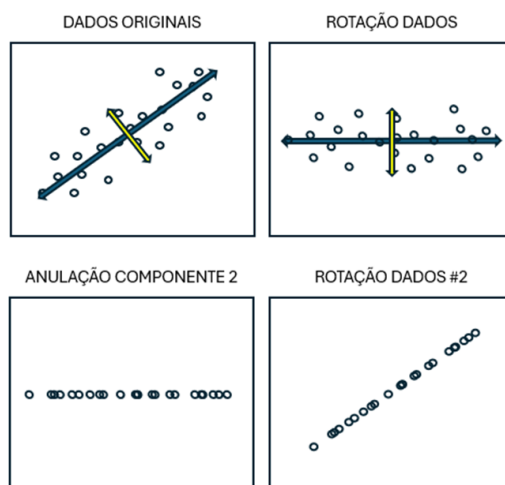


Figura 5: Plotagem gráfica de uma regressão PCA genérica.

Conforme mostrado na figura 5, através da transformação matemática dos dados realizada por PCA, é possível identificar a influência de cada uma das características analisadas no gráfico de distribuição. Essa análise permite visualizar as principais variáveis que contribuem para a variabilidade dos dados, facilitando a compreensão dos padrões e estruturas presentes no conjunto de dados.

Artificial Neural Network (ANN) e Deep Learning (DL)

O modelo de ANN é inspirado na forma como os neurônios do cérebro humano interagem entre si para processar informações. Uma ANN consiste em uma série de camadas que possuem funções específicas e são responsáveis pelo processamento dos dados de entrada até a obtenção dos resultados finais.¹⁶

- **Input Layer:** Nesta camada, são inseridos os dados de entrada no algoritmo. Pode haver uma etapa de pré-processamento dos dados, dependendo do tipo de aplicação e das características dos dados.
- **Hidden Layer:** Esta camada contém uma rede de neurônios artificiais interligados que recebem os dados da camada de entrada (*Input Layer*). Esses neurônios aplicam funções de ativação e utilizam hiperparâmetros para transformar e processar as informações recebidas.

- **Output Layer:** Camada onde os dados de saída são gerados após o processamento pela rede. Pode haver um processo de atualização dos parâmetros da função de ativação com base na precisão dos dados de saída, o que ajuda a otimizar a performance do modelo.

O fluxo de dados em uma ANN segue um caminho hierárquico, onde cada camada transforma as informações recebidas e transmite os resultados para a camada seguinte, até que a saída seja obtida na *Output Layer*. Esse processo é representado pela figura a seguir, que ilustra o fluxo de dados através das camadas da rede.

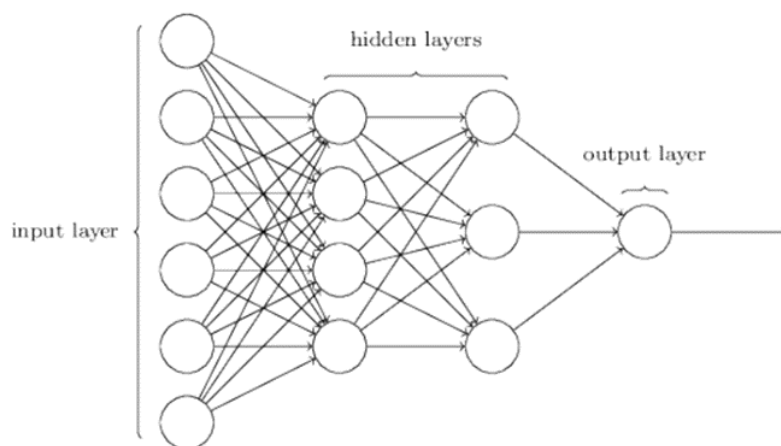


Figura 6: Arquitetura e fluxo de dados numa ANN.¹⁶

O "cérebro" da ANN está na função de ativação matemática aplicada aos dados de entrada. Essas funções introduzem não-linearidades nos neurônios artificiais, permitindo que a rede modele as relações complexas entre os dados de entrada e saída. A ausência de uma função de ativação não-linear limitaria a capacidade de generalização da ANN, restringindo o modelo a relações lineares simples.²¹

As funções de ativação desempenham um papel crucial, pois determinam como os neurônios da rede processam as informações recebidas e afetam diretamente a capacidade do modelo de aprender padrões complexos nos dados. Algumas das funções de ativação mais conhecidas são apresentadas na tabela 1 e suas representações gráficas na figura 7:

Tabela 1: Funções de ativações em ANN's.

Função de Ativação	Aplicação
Degrau (Perceptrons)	Classificação
Sigmoidal	Classificação
Tangente Hiperbólica (tanh)	Classificação
Base Radial (RBF)	Classificação
Limiar Linear	Regressão
Unidade Linear Retificada (ReLU)	Regressão
Gaussian Error Linear Unit (GELU)	Regressão

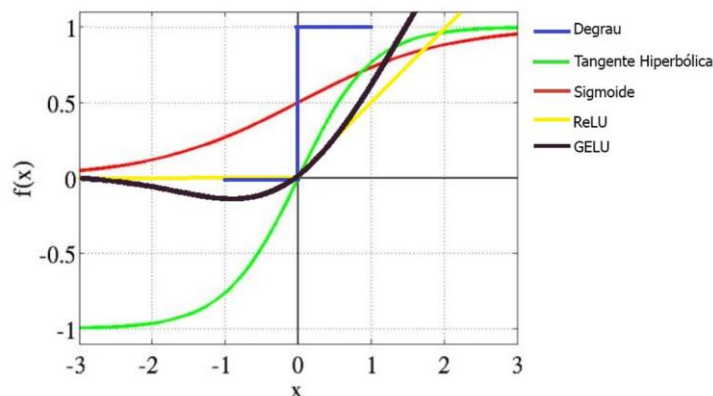


Figura 7: Plotagem gráfica das funções de ativação.

A função de ativação ReLU (Rectified Linear Unit) é uma das mais utilizadas, especialmente em redes profundas, devido à sua simplicidade e eficácia na mitigação do problema do gradiente desaparecente em redes neurais. A ReLU transforma os valores negativos em zero e mantém os valores positivos, o que facilita a convergência durante o treinamento. Funções como a sigmoidal e a tangente hiperbólica são também amplamente usadas em redes mais rasas para problemas de classificação, enquanto funções como GELU são mais comuns em arquiteturas complexas, como aquelas usadas em modelos de Deep Learning.²¹

As ANN's têm como principais pontos fortes a capacidade de processar grandes volumes de dados, criando modelos preditivos de alta complexidade. No entanto, para que esta ferramenta produza resultados adequados, ela depende fortemente de três fatores principais: a capacidade de processamento computacional, uma base de dados de treinamento ampla e a configuração correta dos hiperparâmetros das funções de ativação.¹⁶

No primeiro ponto, quanto maior for o grau de complexidade de uma ANN, determinado pelo número de neurônios e camadas de neurônios, maior será a demanda computacional para processar as operações matemáticas de cada função de ativação em cada neurônio, impactando significativamente o tempo de treinamento. Isso se torna um desafio particularmente relevante em problemas complexos, onde muitas camadas ocultas são necessárias para obter bons resultados.

Em relação ao segundo ponto, é importante ressaltar que, embora as ANN's possam ser utilizadas em diferentes tipos de aprendizado, supervisionados ou não, elas tendem a performar melhor quando treinadas com dados relativamente homogêneos e bem estruturados. Isso significa que uma base de dados de alta qualidade pode ter um impacto direto na eficiência e precisão do modelo.

O terceiro ponto diz respeito à sensibilidade aos hiperparâmetros das funções de ativação, que são fundamentais para a eficiência do modelo preditivo em execução. A escolha dos hiperparâmetros adequados pode ser realizada com o auxílio de funções de erro, ajustando os pesos da rede de acordo com as previsões realizadas anteriormente. Esse processo, no entanto, requer intervenção humana e configura uma etapa crítica no desenvolvimento do modelo.¹⁷

Com o avanço da tecnologia e o aumento significativo da capacidade de processamento de dados dos computadores, as Redes Neurais puderam crescer em quantidade de nós e na complexidade das conexões nas camadas ocultas (*Hidden Layers*), permitindo a criação de redes cada vez mais profundas.¹⁴ Esses modelos de aprendizagem são chamados de *Deep Learning*, pois são compostos por "várias camadas ocultas, arquiteturas de conectividade complexas e diferentes operadores de transferência"²³. Esse avanço permitiu que as redes neurais profundas fossem aplicadas a problemas extremamente complexos, como reconhecimento de imagens e processamento de linguagem natural, que antes eram considerados inviáveis.¹⁴

3. Integração de ML e MD

O desenvolvimento de um modelo preditivo por aprendizado de máquina (ML) segue um processo que envolve várias etapas fundamentais, tais como: preparação dos dados, seleção do algoritmo, treinamento, validação, otimização e aplicação. A preparação dos dados utilizados para o treinamento de um modelo de ML, desde que não se trate de aprendizado não supervisionado, envolve a formatação consistente dos dados (incluindo unidades de medida e rótulos) e a associação entre dados de entrada e saída esperados, criando pares de entrada-saída. No contexto da Dinâmica Molecular (MD), os dados de entrada geralmente são as coordenadas atômicas de um sistema molecular obtidas por meio de simulações de MD ou experimentos, enquanto os dados de saída correspondem às propriedades moleculares de interesse. O uso de técnicas de ML em ciência dos materiais tem se

mostrado promissor devido à sua capacidade de prever propriedades moleculares a partir de grandes quantidades de dados experimentais ou simulados, como discutido por Schmidt et al. (2019).¹²

Uma vez estabelecido um conjunto de dados, é necessário selecionar qual algoritmo de ML é mais apropriado para a tarefa em questão, seja ela classificação ou regressão. O modelo é treinado utilizando uma fração dos dados disponíveis, ajustando os parâmetros do algoritmo de acordo com os dados de treinamento fornecidos. Métodos como a validação cruzada podem ser empregados para evitar o problema do *overfitting* e garantir a capacidade de generalização do modelo.²⁵

O desempenho do modelo de ML é avaliado utilizando um conjunto de dados de validação, não utilizados durante o treinamento. As respostas do modelo para esses dados de validação, cujas respostas corretas são conhecidas, são avaliadas por meio de métricas estatísticas, como desvio padrão e erro médio absoluto, entre outros parâmetros, para validação e verificação da precisão do modelo. A otimização do modelo pode ser realizada ajustando seus hiperparâmetros, que são os parâmetros que controlam o aprendizado do modelo. Técnicas como a busca em grade (grid search) ou otimização bayesiana podem ser utilizadas para encontrar a melhor configuração dos hiperparâmetros e, assim, melhorar a precisão das previsões.²⁶

Uma vez treinado e validado, o modelo de ML pode ser utilizado para prever propriedades moleculares em novos sistemas que não foram incluídos no conjunto de dados de treinamento, sendo aplicável aos objetivos propostos para o desenvolvimento do algoritmo preditivo.

3.1 A Sinergia entre ML e MD

O uso de ML na MD oferece diversas vantagens significativas. Uma delas é a redução do tempo computacional, pois os modelos de ML são capazes de prever propriedades moleculares com alta precisão em um tempo muito menor do que as simulações de MD completas, possibilitando o estudo de sistemas moleculares maiores e mais complexos.²² Além disso, o uso de algoritmos de ML pode aprimorar a precisão das previsões, ao capturar relações complexas entre variáveis moleculares que métodos tradicionais baseados em força bruta podem não conseguir identificar. Ademais, o ML pode ser empregado em diversas etapas do processo de MD como na otimização de parâmetros de simulação, substituindo modelos de interações interatômicas, otimização de amostragem durante as

simulações e pós-processamento dos dados obtidos com as simulações.²⁷ Outra vantagem é a exploração de um amplo espaço químico, onde modelos de ML são capazes de prever propriedades de compostos virtuais não sintetizados, facilitando a descoberta de novos materiais e fármacos em um ritmo mais rápido.²² Além disso, os modelos de ML podem ajudar a identificar padrões e relações ocultas nos dados gerados pelas simulações de MD, fornecendo insights valiosos sobre os mecanismos moleculares por trás de processos químicos e biológicos. A interpretabilidade dos modelos de ML também pode ser um fator importante para a extração de conhecimento científico a partir das previsões realizadas.

3.2 Desafios do Uso de ML em MD

Embora a aplicação de ML na MD ofereça muitas vantagens e possa superar diversas barreiras de entrada associadas ao uso de técnicas de MD, existem dificuldades inerentes ao emprego conjunto dessas abordagens. Os modelos de ML mais robustos, utilizados em aplicações de MD, requerem grandes quantidades de dados de treinamento de alta qualidade para aprender de forma eficaz.⁹ A obtenção de dados experimentais de propriedades moleculares é muitas vezes cara e demorada e as simulações de MD para gerar esses dados também podem ser computacionalmente dispendiosas. Técnicas como o aprendizado por transferência, que adapta modelos treinados em uma tarefa para resolver uma tarefa relacionada, são estratégias utilizadas para lidar com a limitação de dados.

Além da questão da qualidade e quantidade de dados de treinamento, a falta de interpretabilidade dos modelos de ML, especialmente das redes neurais artificiais complexas, pode dificultar a compreensão dos mecanismos de predição e limitar a confiança nos resultados obtidos.⁹ Técnicas como o LIME (Local Interpretable Model-Agnostic Explanations) podem ser aplicadas para explicar as previsões de modelos complexos e melhorar a interpretabilidade dos resultados.

Na seleção dos conjuntos de dados para treinamento, é essencial garantir uma amostragem representativa para evitar problemas de *underfitting* e *overfitting*. O *underfitting* ocorre quando um modelo de ML não é suficientemente complexo para capturar os padrões dos dados, enquanto o *overfitting* ocorre quando o modelo se ajusta excessivamente aos dados de treinamento, prejudicando sua capacidade de generalizar para novos dados.⁹ O *overfitting* pode resultar em previsões imprecisas

para moléculas que não estão no domínio dos dados de treinamento. Para mitigar o *overfitting*, técnicas como validação cruzada e regularização são amplamente empregadas.

Além disso, é necessário atentar-se ao caráter antropológico no processo de desenvolvimento de um modelo de ML, pois as decisões relacionadas à escolha dos algoritmos, dos dados de treinamento e dos ajustes de parâmetros são feitas pelo programador responsável pelo modelo. Essas escolhas introduzem um viés humano significativo, que pode impactar diretamente a qualidade das previsões realizadas pelo algoritmo. Portanto, é fundamental que o desenvolvimento do modelo considere a mitigação desse viés, para garantir a robustez e a confiabilidade dos resultados.

CONCLUSÃO

A integração entre ML e MD representa uma evolução significativa na predição de propriedades moleculares, contribuindo para avanços em diversas áreas da ciência e engenharia. Ao longo deste trabalho, discutimos como algoritmos de ML, incluindo kNN, kMC, SVM, RF, ANN, RL e PCA, podem ser utilizados para otimizar processos em MD, reduzindo significativamente a demanda computacional e aumentando a precisão das previsões de propriedades moleculares. Essa sinergia possibilita a análise de sistemas moleculares maiores e mais complexos o que seria inviável com métodos tradicionais de MD ampliando o potencial de descoberta de novos materiais e fármacos.

Apesar dos avanços, o uso combinado de ML e MD enfrenta desafios importantes, como a necessidade de grandes volumes de dados de alta qualidade, os altos custos computacionais associados às simulações e a obtenção de dados experimentais, além da dificuldade de interpretar modelos complexos, especialmente aqueles baseados em redes neurais profundas. Esses obstáculos podem ser mitigados por estratégias como a aprendizagem por transferência, técnicas de regularização e o uso de métodos como LIME para melhorar a interpretabilidade dos modelos. Ainda assim, o desenvolvimento de novas técnicas de simulação, maior capacidade de processamento e aprimoramento dos algoritmos de ML prometem superar esses desafios no futuro.

Olhando para o futuro, o avanço da computação de alto desempenho, aliado ao desenvolvimento de métodos mais eficientes de ML, pode expandir ainda mais a aplicabilidade da MD, permitindo uma exploração mais profunda dos fenômenos moleculares e facilitando a criação de soluções inovadoras para desafios nas indústrias farmacêutica, de materiais e de energia. Assim, a sinergia entre ML e MD continua a ser um campo promissor, com potencial para impactar positivamente a ciência e a tecnologia, promovendo um maior entendimento dos sistemas moleculares e possibilitando novas descobertas.

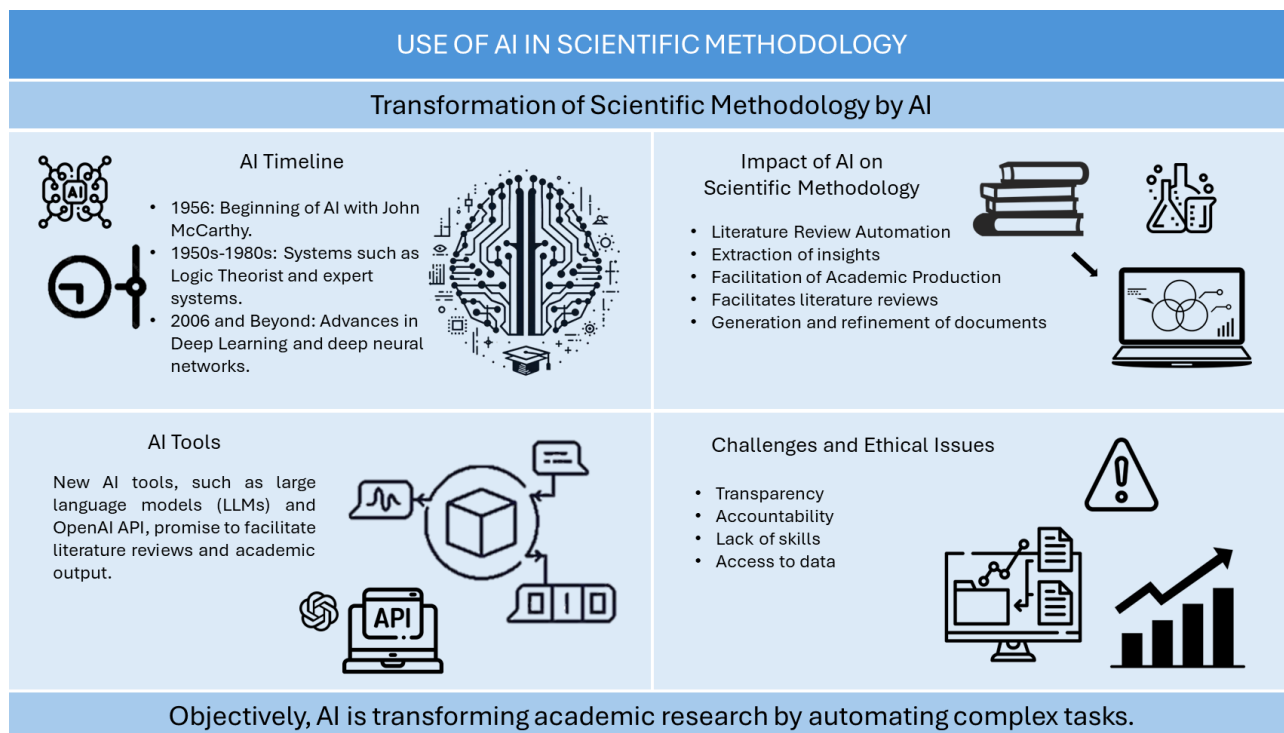
REFERÊNCIAS

1. FRENKEL, D.; SMIT, B. *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*. San Diego: Academic Press, 2002.
2. MARK, P.; JENSEN, L. *Physical Modeling of Biological Systems: Principles of Simulations*. Springer, 2000.
3. FERNANDES, F. M. S.; FARTARIA, R. P. S. Gibbs ensemble Monte Carlo: Algorithm and implementation for gas-liquid coexistence. *American Journal of Physics*, 2015. doi: <https://doi.org/10.1119/1.4921392>.
4. ANDRIJAUSKAS, F.; CATROLI, G. F. Computação de alto desempenho e dinâmica molecular. In: *High Performance Computing and Molecular Dynamics*, 2020. doi: <https://doi.org/10.22533/at.ed.4672028093>
5. WARSHEL, A. *Computer Modeling of Chemical Reactions in Enzymes and Solutions*. New York: John Wiley & Sons, 2006.
6. ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. *Computer Simulation of Liquids*. 1ª ed. New York: Oxford University Press, 1987.
7. RAMPRASAD, R.; BATRA, R.; PILANIA, G.; MANNODI-KANAKKITHODI, A.; KIM, C. Machine learning in materials informatics: recent applications and prospects. *npj Computational Materials*, v. 3, 2017. doi: <https://doi.org/10.1038/s41524-017-0056-5>.
8. HIMANEN, L.; JÄGER, M. O. J.; MOROOKA, E. V.; CANOVA, F. F.; RANAWAT, Y. S.; GAO, D. Z.; RINKE, P.; FOSTER, A. S. Dscribe: Library of Descriptors for Machine Learning in Materials Science. *Computational Physics Communications*, v. 247, p. 106949, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2019.106949>.
9. WEI, J.; CHU, X.; SUN, X.-Y.; et al. Machine learning in materials science. *InfoMat*, v. 1, n. 3, p. 338-358, 2019. doi: <https://doi.org/10.1002/inf2.12028>.

10. ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. *Simulação de Dinâmica Molecular: Teoria e Aplicação*, 2017.
11. PILANIA, G. Machine learning in materials science: From explainable predictions to autonomous design. *Computational Materials Science*, v. 193, p. 110360, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2021.110360>.
12. SMITH, John. Effects of Machine Learning Algorithms for Predicting and Optimizing the Properties of New Materials in the United States. *European Journal of Physical Sciences*, v. 6, n. 1, p. 23-34, maio 2023. doi: <https://doi.org/10.47672/ejps.1444>.
13. GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. *Deep Learning*. Cambridge: MIT Press, 2016.
14. LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. *Nature*, v. 521, p. 436-444, 2015. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14539>.
15. BISHOP, C. M. *Pattern Recognition and Machine Learning*. 1ª ed. New York: Springer, 2006. ISBN 978-0387310732. doi: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-45528-0>.
16. NIELSEN, M. A. *Neural Networks and Deep Learning*. San Francisco: Determination Press, 2015.
17. MURPHY, K. P. *Probabilistic Machine Learning: An Introduction*. Cambridge: MIT Press, 2022.
18. RAPAPORT, D. C. *The Art of Molecular Simulation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
19. TURING, A. M. Computing machinery and intelligence. *Mind*, London, 1950.
20. MITCHELL, T. M. *Machine Learning*. New York: McGraw-Hill, 1997.
21. MULLER, A. C.; GUIDO, S. *Introduction to Machine Learning with Python*. 1ª ed. Schanafelt, D. (ed.). Sebastopol: O'Reilly Media, 2017.

-
22. SCHMIDT, J.; MARQUES, M. R. G.; BOCHEM, J.; BÜCKER, H. M.; SCALABRIN, A.
Recent advances and applications of machine learning in materials science. *npj Computational Materials*, v. 5, p. 83, 2019. doi: <https://doi.org/10.1038/s41524-019-0221-0>.
 23. TINA G. M.; VENTURA C.; FERLITO S.; DE VITO S.; *Applied Sciences*, 2021, v. 11, n. 16, p. 7550, doi: <https://doi.org/10.3390/app11167550>.
 24. TRIHN, C.; MEIMAROGLOU, D.; HOPPE, S.; *Processes*, 2021, v. 9, n. 8, doi: <https://doi.org/10.3390/pr9081456>.
 25. KOHAVI, R.; A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection. Em: *Proceedings of the second international conference on knowledge discovery and data mining*, Montreal. Canadá. 1995. p 188-192.
 26. SNOEK, J.; LAROCHELLE, H.; ADAMS, R. P.; *Advances in Neural Information Processing Systems*. Em *Annual Conference on Neural Information Processing Systems*. Lake Tahoe. United States. 2012. v.4. p 2951-2959.
 27. SHUZHE, W., SEREINA, R. *Machine Learning in the Area of Molecular Dynamics Simulations*. Royal Society of Chemistry. 2020. doi: <https://doi.org/10.1039/9781788016841-00184>

Graphical Abstract



USO DA IA NA METODOLOGIA CIENTÍFICA

Camila R. Pereira

Departamento de Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São

Paulo - SP, Brasil

e-mail: crpereira@usp.br

USE OF AI IN SCIENTIFIC METHODOLOGY

Abstract: Research in Artificial Intelligence (AI) began with John McCarthy in 1956 and evolved through systems such as the Logic Theorist in the 1950s and expert systems in the 1980s. Since 2006, deep neural networks have propelled Deep Learning, automating the analysis of large scientific databases with natural language processing and machine learning.

AI automates the analysis of scientific literature and enables the extraction of insights from large datasets using natural language processing and machine learning. AI has been transforming scientific methodology, impacting various fields. Traditional tools for Systematic Literature Review (SLR) face usability and cost issues, while new AI tools, such as large language models (LLMs) and OpenAI API, promise to facilitate literature reviews and academic production. Ethical challenges include transparency and accountability in the use of AI, with obstacles such as lack of skills, funding, and data access. Objectively, AI is transforming academic research by automating complex tasks. These tools facilitate natural language queries, enhance efficiency in literature review, and assist in the generation and refinement of academic documents, but require a responsible approach to overcome technical and ethical challenges.

Keywords: artificial intelligence; scientific methodology; systematic literature review; large language models.

INTRODUÇÃO

A pesquisa moderna em Inteligência Artificial (IA) teve seu início com John McCarthy, que cunhou o termo "inteligência artificial" em 1956 no Dartmouth College. Os primeiros avanços foram marcados pelo Logic Theorist, desenvolvido por Newell, Simon e Shaw. Embora o otimismo inicial tenha sido seguido por desafios técnicos e financeiros, a década de 1980 trouxe um ressurgimento com a criação de sistemas especialistas, como XCON e MYCIN. Em 2006, Geoffrey Hinton e seus colegas avançaram nas redes neurais profundas, reacendendo o interesse pela IA. O Deep Learning, uma subárea do Machine Learning, tem sido fundamental, superando habilidades humanas em tarefas como visão computacional e processamento de linguagem natural, e sendo aplicado em diversas áreas.¹

Atualmente, os pesquisadores enfrentam o desafio da abundância de publicações acadêmicas, o que dificulta a extração de conhecimento e a tomada de decisões informadas. A IA tem se mostrado crucial na automação da identificação, classificação e análise da literatura científica. Seus algoritmos possibilitam o processamento eficiente de dados, reconhecimento de padrões e extração de conhecimento. Com o uso da IA, os pesquisadores conseguem explorar métricas de publicação em larga escala, identificar tendências de pesquisa e rastrear a influência e o impacto das produções científicas.² Além disso, por meio de algoritmos de processamento de linguagem natural e técnicas de aprendizado profundo, a IA extrai informações-chave de artigos científicos, proporcionando uma compreensão abrangente das tendências de pesquisa, colaborações e impactos em domínios específicos. Ela também permite a análise de bases de dados bibliográficas e de citações em larga escala, como Web of Science e Scopus, facilitando a descoberta de padrões e relações entre produções científicas. Assim, a IA desempenha um papel cada vez mais significativo na metodologia científica, promovendo mudanças e impactos notáveis.²

Fundamentação teórica

A Revisão Sistemática da Literatura (RSL), ou Systematic Literature Review (SLR, em inglês), é uma metodologia rigorosa e organizada que visa avaliar e integrar pesquisas anteriores sobre um tópico específico. Seu objetivo principal é identificar e avaliar de forma meticulosa toda a literatura relevante relacionada a uma questão de pesquisa, minimizando o viés. Tradicionalmente, esse processo é predominantemente manual e pode ser demorado, dificultando a repetição e a escalabilidade das revisões.²

A mineração de texto, que combina técnicas de Processamento de Linguagem Natural (PLN) com métodos de mineração de dados, tem se destacado como uma abordagem eficaz para analisar grandes volumes de texto. Ela é especialmente útil na inferência de conhecimento implícito e na exploração de aspectos semânticos. Em um estágio subsequente, algoritmos de aprendizado de máquina (Machine Learning) são utilizados para avaliar os artigos candidatos com base em suas características, determinando sua relevância para a RSL. Três paradigmas principais de aprendizado de máquina são explorados: aprendizado supervisionado, aprendizado ativo e aprendizado por reforço. No aprendizado supervisionado, um conjunto de dados rotulados é usado para treinar o modelo de decisão. Já no aprendizado ativo, a disponibilidade de dados rotulados não é assumida, mas sim a possibilidade de rotulá-los com um custo. O aprendizado por reforço, por sua vez, avalia as recompensas obtidas a partir de decisões tomadas com base nos dados disponíveis.³

Técnicas de aprendizado supervisionado para seleção de artigos

Métodos supervisionados têm sido amplamente explorados na seleção de artigos, utilizando revisões sistemáticas já existentes para criar conjuntos de dados rotulados e treinar classificadores. Um estudo pioneiro combinou mineração de texto com redes neurais, utilizando o algoritmo de perceptron para treinar um classificador capaz de distinguir entre artigos relevantes e não relevantes, com base em uma representação de "bag of words" (BoW) extraída do título e resumo dos artigos.⁴

Comparações de desempenho entre Máquinas de Vetor de Suporte (SVM) e Regressão Logística com diferentes conjuntos de características, como a técnica TF-IDF para ponderação das palavras, e Modelagem de Tópicos Latentes para a extração de 300 tópicos, foram realizadas para avaliar a eficácia desses métodos em relação à triagem humana. O estudo observou que o desempenho das máquinas pode variar conforme o conjunto de dados e o tipo de representação utilizada, com Máquinas de Vetor de Suporte superando outras técnicas em muitas situações.^{5,6} Além disso, técnicas como o Naive Bayes também têm sido aplicadas para automatizar a seleção de artigos. Uma variação do Complement Naive Bayes (CNB), denominada FCNB/WE (Factorized Complement Naive Bayes/Weight Engineering), combina uma versão modificada do CNB com engenharia de recursos, atribuindo diferentes pesos aos termos extraídos dos artigos.⁷⁻⁹

Técnicas de aprendizado ativo para seleção de artigos

Embora a maioria dos métodos de classificação mencionados acima opere sob uma estratégia supervisionada, técnicas de aprendizado ativo também têm sido exploradas. No aprendizado ativo, o modelo prioriza artigos que são mais incertos ou mais propensos a serem relevantes, de modo a reduzir o esforço de anotação manual. Ferramentas como Abstrackr, FASTREAD e FAST2 utilizam a abordagem de aprendizado ativo, com o classificador subjacente sendo frequentemente baseado em Máquinas de Vetor de Suporte.¹⁰⁻¹² Essas ferramentas permitem que revisores humanos interajam com o sistema, rotulando artigos como relevantes, irrelevantes ou incertos, com base em um conjunto inicial de artigos. O retorno dos revisores é então utilizado para treinar o modelo, melhorando sua precisão ao longo do processo. O FAST2, por exemplo, implementa estratégias aprimoradas para identificar o primeiro artigo relevante e estima quando o aprendizado deve ser interrompido.¹⁰⁻¹²

Outros métodos de apoio à seleção de artigos

A fim de tornar o processo mais interativo e iterativo, algumas abordagens de aprendizado semi-supervisionado têm sido propostas, como a combinação de aprendizado ativo com aprendizado por reforço. No aprendizado por reforço, os classificadores são treinados para explorar artigos menos óbvios, mas que podem ser relevantes, ajudando a evitar viés local. Métodos de prospecção de texto e visualização interativa têm sido incorporados para ajudar na construção de "mapas de documentos", que mostram as relações entre os artigos com base na similaridade de conteúdo. Outras abordagens, como o SCAS (Systematic Citation-based Article Selection), utilizam informações de citação e conteúdo para categorizar artigos em classes, como "incluídos", "excluídos" ou "a serem revisados".¹³

Ferramentas e Classificadores Empregados

Diversas ferramentas têm sido desenvolvidas para ajudar na categorização e triagem de artigos, muitas das quais fazem uso de algoritmos de aprendizado de máquina. Entre essas ferramentas estão ASReview, Litsuggest, SWIFT-Review, EPPIReviewer e Covidence, todas com classificadores como Máquinas de Vetor de Suporte, Regressão Logística e Redes Neurais. Essas ferramentas estão sendo cada vez mais utilizadas em processos de RSL, ajudando a acelerar a triagem e classificação de artigos.¹⁸⁻²⁶

Integração de Modelos Linguísticos de Grande Escala (LLMs)

A aplicação de Modelos Linguísticos de Grande Escala (LLMs), como o GPT-4 da OpenAI, tem se destacado no campo do Processamento de Linguagem Natural (PLN), especialmente em tarefas como classificação e extração de informações de documentos. No entanto, sua integração em ferramentas de Revisão Sistemática da Literatura (RSL) ainda enfrenta desafios significativos. Entre os principais obstáculos, destacam-se a ineficácia em áreas especializadas, a geração de informações imprecisas (alucinações) e a falta de transparência nos processos de decisão dos modelos.²⁷⁻³¹ Uma abordagem promissora para

superar essas limitações é a integração dos LLMs com bases de conhecimento específicas. Isso permitiria fornecer informações verificáveis, aumentando a precisão dos resultados. Além disso, há uma demanda crescente por maior interpretabilidade nos classificadores de artigos, para garantir que os critérios utilizados para selecionar artigos relevantes sejam transparentes.³²⁻³⁴

Embora as ferramentas de IA para RSL tenham avançado consideravelmente, ainda existem limitações em termos de usabilidade, confiabilidade e integração com outras plataformas. Muitos pesquisadores continuam a utilizar métodos manuais, como softwares de planilhas (por exemplo, Microsoft Excel) ou ferramentas de gestão de referências (Zotero, Mendeley). Além disso, a curva de aprendizado e as barreiras financeiras dificultam a adoção em larga escala dessas ferramentas.³⁵⁻³⁸

Com o avanço das tecnologias de IA, espera-se que novas ferramentas baseadas em LLMs sejam integradas ao processo de RSL, melhorando tanto a precisão quanto a eficiência das revisões. A evolução das interfaces e a incorporação de técnicas de explicabilidade, como Cadeia de Pensamento e Árvore de Pensamentos, são áreas promissoras para aumentar a transparência e confiabilidade dos modelos.^{39,40}

Desafios e Limitações no Uso de Ferramentas de RSL

Estudos recentes apontam que as limitações no uso dessas ferramentas estão frequentemente relacionadas à usabilidade e a fatores adicionais, como:

- Curva de aprendizado acentuada: Muitos pesquisadores não estão familiarizados com todas as funcionalidades dessas ferramentas;
- Desalinhamento com os requisitos dos usuários: Muitas ferramentas não seguem os protocolos de Revisão Sistemática da Literatura, além de terem compatibilidade limitada com outros softwares;
- Desconfiança na confiabilidade e nos mecanismos dessas ferramentas, resultando em hesitação na sua adoção;

- Barreiras financeiras: O custo de licenciamento, bem como restrições para versões de teste, são obstáculos consideráveis.

Há uma lacuna significativa na literatura sobre a usabilidade dessas ferramentas, com poucos estudos abordando este tema de forma aprofundada.⁴¹⁻⁴⁷

Estruturas e Tecnologias: RAG e LLMs

Os sistemas de RSL geralmente utilizam LLMs, frequentemente através da API OpenAI, complementados por estruturas como a Retriever-Augmented Generation (RAG). Essa estrutura permite que os modelos consultem coleções de documentos e integrem essas informações ao seu contexto, tornando-os mais precisos e confiáveis ao dependerem de fontes verificáveis. A estrutura RAG ajuda a reduzir as imprecisões e as alucinações, garantindo maior fidelidade aos resultados.⁴⁸ Esses sistemas podem ser classificados em duas categorias principais: mecanismos de busca e assistentes de redação.

Ferramentas de mecanismo de busca

As ferramentas de busca permitem que os usuários formulem consultas em linguagem natural, gerando uma lista de artigos de pesquisa relevantes, muitas vezes acompanhados de resumos. Algumas dessas ferramentas oferecem funcionalidades adicionais de pesquisa, como a capacidade de extrair informações com base em categorias predefinidas, o que pode ser útil para a revisão de literatura. Exemplos dessas ferramentas incluem:

- Scite: Permite busca por palavras-chave em títulos e resumos, além de realizar buscas dentro de “declarações de citação” (segmentos de texto com citações).
- Scispace e Elicit: Essas ferramentas extraem automaticamente informações com base em categorias específicas, como a identificação de referências a "tecnologias" em um artigo. No entanto, a qualidade dos resultados pode variar.^{50,51}

Essas ferramentas utilizam diferentes bases de dados, como o Semantic Scholar (usado por Elicit, Consensus e Perplexidade) e uma gama mais ampla de editoras, como Wiley, Sage, e Europe PMC (utilizadas pelo Scite). Embora os detalhes técnicos de implementação não sejam completamente revelados, muitas dessas ferramentas fazem uso da API OpenAI, integrando a tecnologia de LLM com a estrutura RAG para aumentar a eficácia das buscas.

Ferramentas do Assistente de Escrita

Essas ferramentas permitem que o usuário forneça uma descrição do texto desejado, e a IA gera um modelo que pode ser refinado iterativamente. Algumas ferramentas interativas, como Jenni.ai, permitem que o usuário edite o texto gerado em tempo real, enquanto Textero.ai oferece recursos adicionais, como a geração de referências e a formatação de citações. Outros exemplos incluem Silatus, que oferece diferentes modos de geração de conteúdo (respostas a perguntas, relatórios de pesquisa, postagens em blogs e redes sociais). O usuário pode também optar por integrar referências pertinentes ao texto gerado. Embora essas ferramentas sejam úteis, a qualidade do conteúdo gerado varia e, atualmente, elas são mais adequadas para tarefas mais simples, como redação de ensaios, do que para pesquisadores que necessitam de revisão literária aprofundada. Contudo, à medida que a tecnologia evolui, espera-se que essas ferramentas se tornem mais robustas, sendo capazes de automatizar até tarefas complexas, como a criação de revisões completas da literatura.

Considerações Éticas e Desafios na Pesquisa com IA

Com o crescente uso de IA na pesquisa científica, surgem preocupações éticas, especialmente em relação à transparência, parcialidade e responsabilidade dos algoritmos utilizados. A capacidade da IA de aprender e até gerar conhecimento desafia os paradigmas tradicionais de autoria científica e credibilidade.⁵²

A integridade na pesquisa com IA não é apenas uma questão acadêmica, mas tem implicações práticas significativas. Decisões baseadas em modelos tendenciosos podem levar

a conclusões errôneas, desperdício de recursos e até prejudicar a sociedade. Além disso, a confiança pública na ciência depende da adesão a princípios éticos rigorosos, garantindo que a pesquisa seja conduzida de maneira transparente e responsável.⁵³ Nesse contexto, é fundamental que pesquisadores, desenvolvedores e reguladores colaborem para estabelecer diretrizes e padrões éticos claros, promovendo um uso responsável da IA na pesquisa científica. Isso inclui a criação de algoritmos transparentes e auditáveis, revisões éticas rigorosas e um diálogo contínuo entre as comunidades científicas e a sociedade.

As orientações das editoras sobre o uso da Inteligência Artificial (IA) variam, mas algumas diretrizes essenciais surgem da análise das políticas editoriais. A Elsevier permite o uso de IA, desde que os autores a mencionem e não a utilizem para substituir tarefas intelectuais necessárias, como redigir a introdução ou as conclusões.⁵⁴ A Taylor & Francis apoia o uso de IA, exigindo uma divulgação detalhada de sua utilização e responsabilizando os autores pela originalidade e veracidade das informações.⁵⁵ A Wiley adota uma postura crítica, mas permite o uso de IA, desde que não seja listada como coautora e seja utilizada de forma ética.⁵⁶ A SAGE valoriza o uso transparente e detalhado da IA, enfatizando a responsabilidade dos autores pela integridade das informações.⁵⁷ A Springer Nature adota uma abordagem cautelosa, exigindo uma descrição do uso da IA e não permitindo seu uso para imagens em geral, exceto em casos específicos relacionados à demonstração da tecnologia de IA. Por fim, a⁵⁸ Cambridge University Press não considera a IA como coautora e destaca que seu uso não deve violar as políticas de plágio, com os autores mantendo a responsabilidade pela precisão e originalidade. Embora cada revista tenha políticas editoriais específicas, há um consenso de que a IA não deve ser coautora e seu uso deve ser claramente declarado e ético, alinhado com as práticas de pesquisa.⁵⁹

Adoção de IA pelos Cientistas

A adoção de IA no meio científico ainda enfrenta barreiras consideráveis. Uma pesquisa realizada pela Nature com mais de 1.600 pesquisadores revelou que as principais

dificuldades incluem a falta de habilidades (80%), a ausência de recursos de treinamento (70%) e financiamento insuficiente (50%). Além disso, muitos cientistas ainda não percebem o valor da IA em suas pesquisas, o que contribui para uma resistência ao uso dessa tecnologia.^{59,60} No entanto, a colaboração interdisciplinar entre cientistas da computação e outras áreas tem se mostrado eficaz, especialmente em projetos que geram citações relevantes. Embora essa abordagem seja útil, nem todos os pesquisadores têm a oportunidade ou os recursos para adotar essa estratégia.

CONCLUSÃO

O uso da Inteligência Artificial na pesquisa científica é uma jornada contínua e multifacetada, repleta de avanços notáveis e desafios significativos. Desde os primórdios da IA, com pioneiros como John McCarthy, até os recentes desenvolvimentos em redes neurais profundas, a IA tem assumido um papel cada vez mais crucial na metodologia científica. Ao longo do tempo, destacou-se em diversas áreas, desde a análise de grandes volumes de dados até a automação de tarefas em Revisões Sistemáticas da Literatura. No entanto, a integração da IA na pesquisa não é isenta de preocupações éticas e desafios práticos. Questões como transparência, interpretabilidade e responsabilidade se tornam cada vez mais urgentes à medida que os algoritmos se tornam mais complexos e fundamentais ao processo científico. Assim, o desenvolvimento de diretrizes claras e padrões éticos é imperativo para assegurar o uso responsável da IA, alinhado aos princípios fundamentais da pesquisa. Além disso, o acesso equitativo à tecnologia e o desenvolvimento de habilidades em IA emergem como fatores críticos que influenciam sua adoção na comunidade científica. É essencial abordar essas lacunas de habilidades e recursos para garantir que todos os cientistas possam aproveitar o potencial da IA em suas pesquisas.

Em última análise, a integridade e a ética devem permanecer no centro de todas as iniciativas envolvendo IA na pesquisa científica. Somente por meio de uma abordagem

responsável e colaborativa podemos alcançar o verdadeiro potencial da IA para impulsionar o progresso científico de maneira ética e sustentável.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos são para a minha orientadora Vera R. L. Constantino, e aos professores, Ataulpa A. C. Braga, Denise F. S. Petri e Paulo R. H. Moreno por todo conhecimento compartilhado.

REFERÊNCIAS

1. Xu, Y.; et al. *The Innovation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100179>
2. Saeidnia, H. R.; Hosseini, E.; Abdoli, S.; Ausloos, M.; *Library Hi Tech* (2024), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2403.18838>
3. Torre-López, A.J.; Ramírez, A.; Romero, J. R.; *Computing* (2023), <https://doi.org/10.1007/s00607-023-01181-x>
4. Cohen, A. M.; Hersh, W. R.; Peterson, K.; Yen, P. Y.; *J. Am. Med. Inform. Assoc.* (2006), doi: 10.1197/jamia.M1929
5. Bannach-Brown, A.; Przybyła, P.; Thomas, J.; Rice, A. S. C.; Ananiadou, S.; Liao, J.; et al.; *Syst Rev* (2019), doi: [10.1186/s13643-019-0942-7](https://doi.org/10.1186/s13643-019-0942-7)
6. Thomas, J.; McDonald, S.; Noel-Storr, A.; Shemilt, I.; Elliott, J.; Mavergames, C.; Marshall, I. J.; *J. Clin. Epidemiol.* (2021), doi: [10.1016/j.jclinepi.2020.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.11.003)
7. Matwin, S.; Kouznetsov, A.; Inkpen, D.; Frunza, O.; O'Brien, P.; *J. Am. Med. Inform. Assoc.* (2010), doi: [10.1136/jamia.2010.004325](https://doi.org/10.1136/jamia.2010.004325)
8. Frunza, O.; Inkpen, D.; Matwin, S.; *Proceedings of the 23rd International Conference on Computational Linguistics*, 2010.

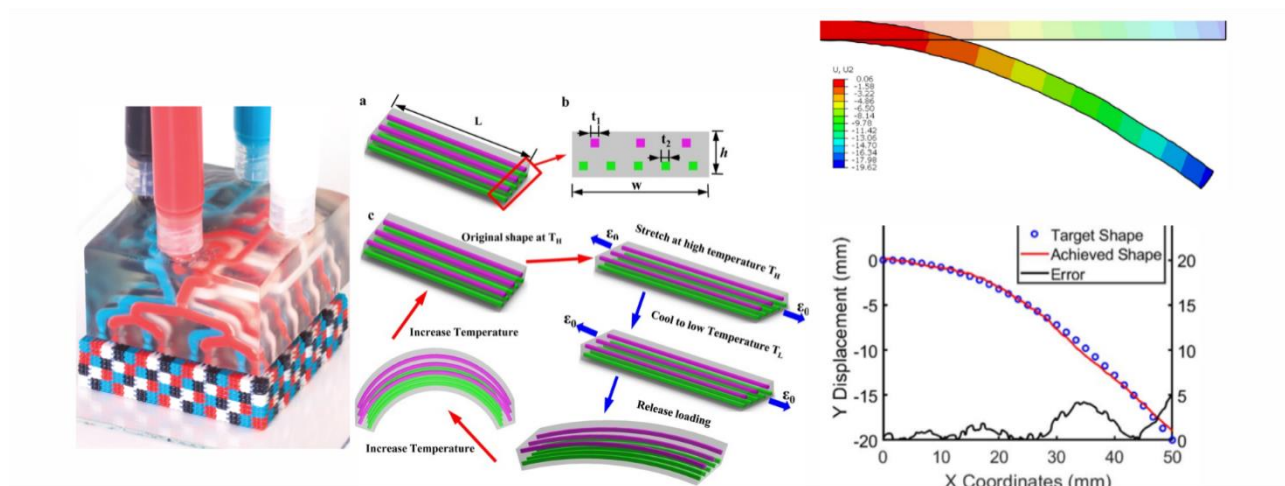
9. Adeva, J. J. G.; et al.; *Expert Syst Appl* (2014),
<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2013.08.047>
10. Wallace, B. C.; Small, K.; Brodley, C. E.; Lau, J.; Trikalinos, T. A.; *Proceedings of the 2nd ACM SIGHIT International Health Informatics Symposium* (2012).
11. Yu, Z.; Kraft, N. A.; Menzies, T.; *Empir Software Eng* (2018), <https://doi.org/10.1007/s10664-017-9587-0>
12. Yu, Z.; Menzies, T.; *Expert Syst Appl* (2019),
<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2018.11.021> [Get rights and content](#)
13. Ros, R.; Bjarnason, E.; Runeson, P.; *Proceedings of the 21st International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering*, 2017.
14. Felizardo, K. R.; Andery, G. F.; Paulovich, F. V.; Minghim, R.; Maldonado, J. C.; *Inf. Softw. Technol.* (2012), <https://doi.org/10.1016/j.infsof.2012.04.003>
15. Alencar, A. B.; de Oliveira, M. C. F.; Paulovich, F. V.; *WIREs Data Mining Knowl. Discov.* (2012), <https://doi.org/10.1002/widm.1071>
16. Octaviano, F. R.; Felizardo, K. R.; Maldonado, J. C.; Fabbri, S. C. P. F.; *Empir Software Eng* (2015), <https://doi.org/10.1007/s10664-014-9342-8>
17. Langlois, A.; Nie, J. Y.; Thomas, J.; Hong, Q. N.; Pluye, P.; *Res. Synth. Methods* (2018), doi: [10.1002/jrsm.1317](https://doi.org/10.1002/jrsm.1317)
18. Bolanos, F.; Salatino, A.; Osborne, F.; Motta, E.; *Artif Intell Rev* (2024),
<https://doi.org/10.1007/s10462-024-10902-3>
19. Schmidt, L.; Olorisade, B. K.; McGuinness, L. A.; Thomas, J.; Higgins, J. P.; *F1000Res* (2021), doi: [10.12688/f1000research.51117.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.51117.2)
20. Marshall, I. J.; Noel-Storr, A.; Kuiper, J.; Thomas, J.; Wallace, B. C.; *Res. Synth. Methods* (2018), doi: [10.1002/jrsm.1287](https://doi.org/10.1002/jrsm.1287)
21. Wu, R.; Stauber, V.; Botev, V.; Elosua, J.; Brede, A.; Ritola, M.; Marinov, K.; *Proceedings of the Eleventh International Conference on Language Resources and Evaluation (LREC 2018)*; Paris, France, 2018.

22. Cheng, S.; et al.; *Conserv. Biol.* (2018), doi: [10.1111/cobi.13117](https://doi.org/10.1111/cobi.13117)
23. Higgins, J. P. T.; Thomas, J.; Chandler, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M. J.; Welch, V. A. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2nd ed., John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2019.
24. Craig, D.; Rice, S. *NHS Economic Evaluation Database Handbook*; Centre for Reviews and Dissemination: York, 2007.
25. La Toile, Q.; *Database of abstracts of reviews of effects (DARE)*. Douleurs 2004, 5.
26. Onan, A.; Korukoğlu, S.; Bulut, H.; *Expert Syst Appl* (2016), <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2016.03.045>
27. Min, B.; et al.; *ACM Comput. Surv.* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2111.01243>
28. Dunn, A.; et al.; *arXiv* (2022), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2212.05238>
29. Xu, D.; et al.; *arXiv* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2312.17617>
30. Ji, Z.; et al.; *ACM Comput. Surv.* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2202.03629>
31. Meloni, A.; et al.; *IEEE Access* (2023), doi: 10.1109/ACCESS.2023.3253388
32. Vladika, J.; Matthes, F. *arXiv* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2305.16859>.
33. Lawrence, J.; Reed, C. *Comput. Linguist.* (2020), doi: [10.1162/coli_a_00364](https://doi.org/10.1162/coli_a_00364).
34. Linardatos, P.; Papastefanopoulos, V.; Kotsiantis, S. *Entropy* (2020), <https://doi.org/10.3390/e23010018>.
35. Wei, J.; et al.; *arXiv* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2201.11903>.
36. Yao, S.; et al.; *arXiv* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2305.10601>.
37. Long, J.; *arXiv* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2305.08291>.
38. Besta, M.; et al.; *arXiv* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2308.09687>.
39. Marshall, C.; Kitchenham, B.; Brereton, P.; *e-Informatica Softw Eng J* (2018), doi: [10.5277/e-Inf180104](https://doi.org/10.5277/e-Inf180104)

-
40. Marshall, C.; et al.; *Proceedings of the 19th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering* (2015), <https://doi.org/10.1145/2745802.2745827>.
41. Van Altena, A.; Spijker, R.; Olabarriaga, S.; *Res. Synth. Methods* (2019), doi: [10.1002/jrsm.1335](https://doi.org/10.1002/jrsm.1335).
42. Scott, A. M.; et al.; *J. Clin. Epidemiol.* (2021), doi: [10.1016/j.jclinepi.2021.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.06.030).
43. Thomas, J.; *BMJ Evid Based Med* (2013), doi: [10.13172/2053-2636-1-2-1109](https://doi.org/10.13172/2053-2636-1-2-1109).
44. Arno, A.; et al.; *Syst. Rev.* (2021), <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01569-2>.
45. O'Connor, A. M.; et al.; *Syst. Rev.* (2019), <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1062-0>.
46. Haddaway, N. R.; et al.; *Syst. Rev.* (2020), <https://doi.org/10.1002/cl2.1129>.
47. Dell, N. A.; et al.; *J. Soc. Social Work Res.* (2021), doi: [10.1086/713525](https://doi.org/10.1086/713525).
48. Lewis, P.; et al.; *arXiv* (2020), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2005.11401>.
49. Ji, Z.; et al.; *arXiv* (2023), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2202.03629>.
50. Nicholson, J. M.; et al.; *Quant. Sci. Stud.* (2021), doi: 10.1162/qss_a_00146.
51. Ding, Y.; et al.; *J. Assoc. Inf. Sci. Technol.* (2014), <https://doi.org/10.1002/asi.23256>.
52. Limongi, R.; *Future Studies Research Journal: Trends and Strategies* (2024), <https://doi.org/10.24023/FutureJournal/2175-5825/2024.v16i1.845>.
53. Williams, N. H.; *Artificial Intelligence and Algorithmic Bias* (2024), doi: 10.1007/978-3-031-48262-5.
54. <https://www.elsevier.com/about/policies-and-standards/the-use-of-generative-ai-and-ai-assisted-technologies-in-writing-for-elsevier>, acessada em junho 2024.
55. <https://newsroom.taylorandfrancisgroup.com/taylor-francis-clarifies-the-responsible-use-of-ai-tools-in-academic-content-creation/>, acessada em junho 2024.
56. <https://authorservices.wiley.com/ethics-guidelines/index.html>, acessada em junho 2024.

57. <https://learningresources.sagepub.com/author-guidelines-on-using-generative-ai-and-large-language-models>, acessada em junho 2024.
58. <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/ai>, acessada em junho 2024.
59. <https://www.cambridge.org/core/services/authors/publishing-ethics/research-publishing-ethics-guidelines-for-journals/authorship-and-contributorship>, acessada em junho 2024.
60. Van Noorden, R.; Perkel, J. M.; *Nature* (2023), doi: 10.1038/d41586-023-02980-0.
61. Hwang, G. J.; Fu, Q. K.; *Interact. Learn. Environ.* (2018), <https://doi.org/10.1080/10494820.2018.1486861>.

Graphical Abstract



4D printing technology creates digital composites with responsive properties. To optimize their design, models using artificial intelligence and pixel/voxel data are being developed.

PLANEJAMENTO RACIONAL DE COMPÓSITOS DIGITAIS POR IMPRESSÃO 4D

Diego M. G. Kamura^a

^a Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade Estadual de São Paulo, 05508-900 São Paulo – SP, Brasil

Resumo:

A Indústria 4.0, caracterizada pela integração de tecnologias digitais avançadas no ambiente de produção industrial, apresenta novas ferramentas criativas para o desenvolvimento de materiais. Entre elas, a manufatura aditiva e a inteligência artificial. A combinação dessas duas ferramentas proporcionou aos pesquisadores uma ampla gama de possibilidades no design de materiais mais complexos, com funcionalidades inovadoras. Materiais digitais são uma classe recente de compósitos, onde as estruturas são pixelizadas/voxelizadas, permitindo a construção de materiais híbridos complexos com uma composição estrutural muito bem definida. Esses materiais podem apresentar um comportamento responsivo previsível e ajustável, graças a algoritmos de aprendizado de máquina.

Palavras-chave: material digital; aprendizado de máquina; manufatura aditiva, compósitos responsivos.

*diegokamura@usp.br

RATIONAL DESIGN OF VIRTUAL COMPOSITES IN INDUSTRY 4.0

Industry 4.0, characterized by the integration of advanced digital technologies in the industrial production environment, presents new creative tools for material development. Among them, additive manufacturing and artificial intelligence. The combination of these two tools has provided researchers with a wide range of possibilities in designing more complex materials with innovative functionalities. Digital materials are a recent class of composites, where structures are pixelated/voxelated, allowing for the construction of complex hybrid materials with a very well-defined structural composition. These materials can exhibit predictable and adjustable responsive behavior thanks to machine learning algorithms.

Keywords: digital material; machine learning; additive manufactory, responsive composites.

INTRODUÇÃO

Ao longo de décadas de pesquisa, os materiais compósitos se tornaram elementos vitais em diversas indústrias, impulsionando os processos de design e fabricação em setores que incluem automotivo, aeroespacial, construção, dispositivos vestíveis e estruturas responsivas.¹ Projetar as características dos compósitos para atender a um alvo específico é a vantagem mais importante.² A essência dos compósitos reside no fato de que dois ou mais materiais base podem ser combinados em arquiteturas específicas para criar um novo material com propriedades distintas e mensuráveis.³ Essas características de desempenho personalizadas superam as dos materiais convencionais como metais, cerâmicas ou polímeros isolados, bem como funcionalidades únicas, como resposta dinâmica a estímulos externos e morfologia responsiva.³ Na medicina, por exemplo, os compósitos de Poliamida-Politetrafluoroetileno (PA-PTFE) são preferíveis as ligas metálicas no tratamento de fratura óssea por fixação interna, devido à proximidade do módulo de resistência do osso, evitando o enfraquecimento ósseo.⁴

Devido à grande possibilidade de mistura de materiais, os compósitos fazem parte de uma classe muito vasta e diversa, sendo possível ser encontrada de forma natural como madeira (matriz de lignina reforçada com fibras celulósicas), osso (matriz mineral reforçada com fibras colágenas), entre outras.⁵ Tipicamente são classificados pelo material que forma a matriz, que é a fase contínua, podendo ser um metal, um polímero ou um cerâmico. Já a fase

dispersa é mais abrangente, podendo ser fibras naturais, nano particulados, outros polímeros etc.

Os métodos tradicionais para descobrir e projetar compósitos costumam ser caros, demorados e dependentes de tentativa e erro. Essas abordagens demandam grande esforço humano, conhecimento específico e, em certa medida, sorte. Como exemplo singular, o projeto de compósitos poliméricos resistentes ao desgaste envolve: Primeiro, a matriz deve ter alta resistência à temperatura e alta resistência coesiva. Para reduzir a adesão e o coeficiente de atrito, lubrificantes internos como politetrafluoretileno e flocos de grafite são frequentemente incorporados. Fibras curtas de aramida, vidro ou carbono são usadas para aumentar a resistência à fluência, a dureza e a resistência à compressão da matriz polimérica, e enchimentos adicionais que aumentam a condutividade térmica também são de grande vantagem. No processo de fabricação, alguns parâmetros-chave, como temperaturas de cura e velocidade de fabricação, que governam a qualidade final dos compósitos, também devem ser analisados.⁵⁻⁷

A correlação entre parâmetros simples e propriedades complexas podem ser descritas por modelos matemáticos derivados de dados experimentais, reduzindo drasticamente o trabalho experimental para o projeto de novos compósitos. Por esse motivo, tornou-se comum o uso de modelo de aprendizado de máquina (ML) de alta capacidade (redes neurais) para interpolar e generalizar todo o espaço de design a partir de um conjunto de dados de amostra rotulado com experimentos ou simulações.⁸ Novas aplicações de ML, capazes de processar grandes volumes de dados, identificar padrões e tomar decisões baseadas em algoritmos,

tornaram-se ferramentas poderosas para engenheiros e pesquisadores que atuam nos campos interdisciplinares da química, engenharia mecânica, ciência dos materiais, engenharia biomédica e manufatura.⁷⁻⁹ Ao utilizar técnicas de ML para avançar na análise de dados e modelagem computacional, o design de materiais compósitos experimentou avanços significativos, resultando em melhorias de desempenho, aumento de eficiência e maior confiabilidade, porém os métodos tradicionais de fabricação limitaram o design de compósitos devido à dificuldade de colar dois ou mais materiais de base com adesão forte.

As técnicas de fabricação de compósitos foram restritas a processos de dispersão ou laminação, nos quais camadas são sobrepostas para formar uma pilha laminada e a resina é aplicada às camadas secas após a laminação estar completa, limitando a complexidade das estruturas de compósitos fabricadas. No entanto, com os avanços da fabricação aditiva, agora é possível imprimir múltiplos materiais, permitindo a fabricação de compósitos que variam em material e propriedade em três direções espaciais, e com praticamente qualquer geometria e combinações complexas de materiais distintos.¹⁰ Esses novos materiais, chamados de materiais inteligentes (SMPs), compõem a nova geração de compósitos na indústria 4.0, em que a digitalização e a integração de tecnologias avançadas estão transformando os processos de fabricação. Esses materiais são projetados para se adaptar dinamicamente ao ambiente ou estímulos específicos, incorporando propriedades responsivas que podem ser controladas remotamente ou automaticamente.^{11,12}

TECNOLOGIA DE IMPRESSÃO 4D: DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO DE COMPÓSITOS REPONSIVOS

Modelagem por deposição fundida (FDM)

A tecnologia de Modelagem por Deposição Fundida (FDM) é uma abordagem de impressão 4D acessível e de fácil utilização, que dispensa reações químicas durante o processo.¹² Neste método, ilustrado pela figura 1, filamentos sólidos termoplásticos são aquecidos e derretidos na extremidade de um bico controlado por computador, movendo-se em uma trajetória predefinida. Entre os materiais frequentemente empregados estão polímeros de ácido poliático (PLA), Policaprolactona (PCL), policarbonato, polietileno tereftalato e polifenilsulfóxido.¹³ Misturas de termoplásticos na extrusão formam compósitos, como succinato de polibutileno com PLA que apresentam propriedade de memória de forma e demonstra-se promissor no campo biomédico devido o processo de embolia em um modelo de aneurisma.¹⁴

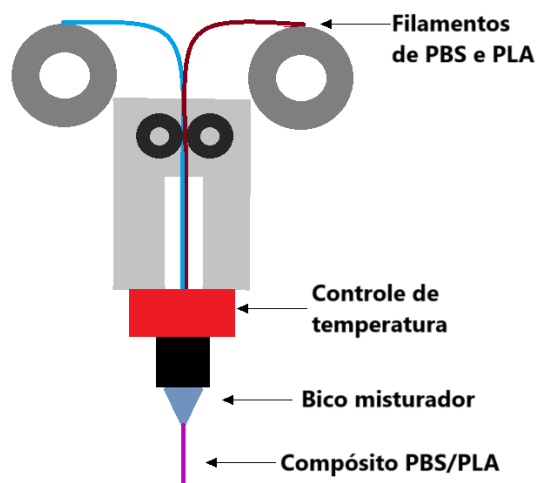


Figura 1. Preparação de filamentos compostos de PBS/PLA e o esquemático da impressão 3D por FDM

Sinterização seletiva a laser (SLS)

A sinterização seletiva a laser (SLS) é uma tecnologia de impressão 4D baseada no processo de fusão em leito de pó. Proposta pela primeira vez por C.R. Dechard em 1989, é uma das tecnologias de AM mais populares. O SLS utiliza dados de modelos 3D para aumentar seletivamente a temperatura de uma área específica no leito de pó usando um laser. Nesse método, ilustrado pela figura 2, um laser é utilizado para aquecer e fundir o material em pó, formando camadas que são sobrepostas até que o objeto esteja completo. Esse processo é mais rápido e permite a criação de peças mais resistentes, mas também é mais caro e requer materiais mais especializados. Compósitos podem ser formados pela mistura de pós de

polímeros com pós de ligas metálicas, como a mistura de neodímio–ferro–boro (NdFeB) e poliuretano (PU) termoplástico, que adquirem propriedade magnética após a SLS.¹⁵

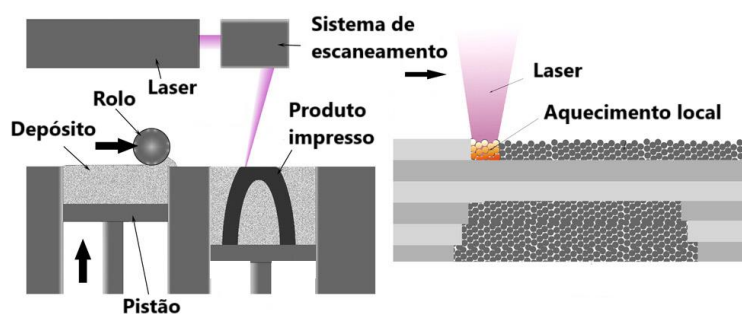


Figura 2. Representação do sistema de sinterização seletiva a laser

Impressão de múltiplos materiais (MM3DP)

Trabalhos recentes demonstram que estruturas digitais formadas por polímeros com diferentes temperaturas de transição vítrea (T_g), apresentam deformação previsível e dependente da temperatura.¹⁵ À medida que a tecnologia de impressão 4D evoluiu, surgiu a prática de combinar múltiplos materiais com sistemas de impressão cada vez mais sofisticados para fabricar estruturas multimateriais em um único processo. Esse avanço permite a criação de compósitos com propriedades únicas, conhecidos como materiais digitais, abrindo novas possibilidades de design e funcionalidade.¹⁶

Uma abordagem comum para a MM3DP envolve a alternância sequencial de bicos para depositar diferentes materiais de impressão. Um desafio significativo no método de alternância de bicos é a taxa lenta de troca de bicos, que prejudica a eficiência de produção.

Para lidar com esse problema, foram desenvolvidos designs de bicos, como bicos de mistura ativa, de canal duplo ou estruturados em núcleo–casca. Recentemente, uma nova abordagem de MM3DP com múltiplos bicos, baseada em extrusão, foi desenvolvida permitindo uma taxa de alternância de materiais de impressão de até 50 Hz. Essa impressora emprega atuadores pneumáticos de alta velocidade para agilizar a troca de materiais, assegurando um controle preciso e evitando qualquer mistura indesejada de tintas.

MATERIAIS DIGITAIS

O conceito de material digital (DM) é empregado para representar compósitos complexos e estruturas em grade de forma pixelada ou voxelizada, geralmente produzidos por meio da impressão 3D. A figura 3 ilustra a correlação entre os conceitos de pixel e voxel. Em estruturas planares 2D, cada pixel, e em estruturas 3D, cada voxel, representa uma grade de um elemento material. A disposição local de diferentes materiais possibilita a obtenção de propriedades materiais extraordinárias nesses compostos. No entanto, a vasta gama de possibilidades de combinação e distribuição de materiais torna a busca por combinações, uma tarefa crucial extremamente desafiadora.^{7,18}

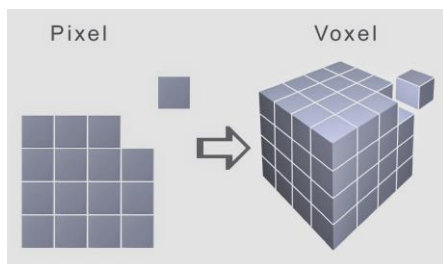


Figura 3. Correlação entre pixel em estruturas 2D e voxel em estruturas 3D

Pesquisadores têm explorado modelos de Inteligência Artificial (IA), onde pixels/voxels são utilizados como características de entrada para otimizar o processo de design de materiais digitais.^{7,16,19,20,24} Diversos modelos, desde regressão linear simples e algoritmos evolutivos até modelos mais complexos de aprendizado profundo em redes neurais, foram aplicados na previsão, otimização e design de propriedades de compósitos de DM, tais como rigidez, resistência e tenacidade.⁷ Abordagens de IA/ML foram empregadas para prever e otimizar compósitos de DM distribuindo seletivamente fases de materiais macios e duros. Diferentes voxels de material são codificados como características de entrada para se adequarem à forma matemática dos modelos. Essa abordagem pode ser estendida para prever a deformação sob várias distribuições de células unitárias, beneficiando o design de atuadores flexíveis.²⁴

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO DESIGN DE MATERIAIS DIGITAIS 4D

A inteligência artificial (IA) é empregada para lidar com tarefas complexas de maneira análoga à forma como os humanos resolvem problemas. A figura 4 demonstra a variedade de métodos dessa área, incluindo machine learning (aprendizado de máquina), deep learning (aprendizado profundo) e ciência e dados. Essas abordagens capacitam os sistemas de IA a aprender e tomar decisões de forma autônoma para realizar tarefas específicas. No machine learning, os modelos de IA são treinados em grandes conjuntos de dados para identificar padrões e fazer previsões ou decisões sem instruções explícitas de programação. A aprendizagem profunda, um subconjunto do aprendizado de máquina, utiliza redes neurais artificiais com múltiplas camadas para processar eficientemente dados complexos. Por outro lado, a ciência de dados baseia-se em programação e com regras tradicionais e requer a definição explícita de um conjunto de regras e condições para os sistemas de IA seguirem. Ao combinar esses métodos diversos, os sistemas de IA podem demonstrar comportamento inteligente e resolver problemas desafiadores.²¹



Figura 4. Relação entre inteligência artificial, aprendizado de máquina e aprendizado profundo

Machine learning (ML)

O aprendizado de máquina (ML) é uma sub área da inteligência artificial (IA) que capacita algoritmos a aprender com dados e experiências anteriores, sem a necessidade de programação explícita. Essa capacidade permite que os algoritmos de ML desenvolvam modelos que se adequem ao conhecimento adquirido dos dados, os quais são posteriormente utilizados para fazer previsões ou tomar decisões. Esses algoritmos destacam-se na identificação de padrões e relacionamentos nos dados, o que lhes permite fazer previsões precisas ou tomar ações apropriadas quando apresentados com novas entradas, previamente não vistas. Essa capacidade de aprender com dados e generalizar para novas instâncias é uma característica chave do aprendizado de máquina, e sua aplicabilidade é vasta em diversos domínios.^{21,22}

Como mencionado na figura 3, os algoritmos de aprendizado de máquina podem ser geralmente classificados em quatro categorias principais: aprendizado supervisionado, aprendizado não supervisionado, aprendizado semi supervisionado e aprendizado por reforço. No aprendizado supervisionado, os algoritmos aprendem a partir de conjuntos de dados categorizados para fazer previsões ou tomar decisões sobre novos dados. As categorias são atribuídas manualmente, por exemplo, em um conjunto de imagens de animais, cada imagem pode ser categorizada com o nome de cada animal, como “cachorro” e “gato”. Essa abordagem é amplamente utilizada em tarefas de regressão e classificação, sendo fundamental na previsão de propriedades de materiais. Por outro lado, no aprendizado não supervisionado, os algoritmos aprendem a identificar padrões nos dados sem a necessidade de dados categorizados prévios, enquanto o aprendizado semi supervisionado combina os dois tipos no processo de treinamento, com um foco maior nos dados não categorizados. Não só isso, o aprendizado por reforço é uma abordagem distinta na qual os algoritmos interagem com ambientes dinâmicos, aprendendo por tentativa e erro para fazer previsões ou tomar decisões. Embora seja menos comum na previsão de propriedades de materiais, o aprendizado por reforço tem aplicações em áreas como robótica e jogos. No contexto da previsão de propriedades de materiais, o foco geralmente recai sobre os modelos de aprendizado supervisionado e não supervisionado, que podem ser adaptados para diversas tarefas, desde a otimização de processos até o desenvolvimento de novos materiais com propriedades específicas. Esses modelos têm impulsionado significativamente o avanço da ciência e da

tecnologia de materiais, permitindo uma abordagem mais ágil e precisa na concepção e na previsão de comportamentos de materiais em ambientes complexos e variáveis.²²

Algoritmo evolutivo (EA)

Os algoritmos evolutivos constituem um método não determinístico que utiliza técnicas biomiméticas baseadas na seleção natural e na evolução para buscar a produção de "indivíduos" cada vez melhores, que correspondem às soluções avaliadas, após cada geração. Além da seleção natural baseada em aptidão, também conhecida como "a sobrevivência do mais apto", conceitos como mutação e cruzamento, bem como populações contendo "pais" e "filhos", são apropriados e adaptados a cada problema. Um EA típico envolve três etapas principais: seleção, mutação e cruzamento. No início do algoritmo, é criada uma população de m soluções candidatas, que são avaliadas com base em um critério de otimização. Cada membro da população é avaliado por meio de uma função de aptidão (F), que representa quão bem o candidato se sai e é comparável a uma função objetivo em métodos de otimização baseados em gradiente tradicionais. Após a avaliação da população inicial, uma nova população é criada selecionando uma parte dos indivíduos com melhor desempenho da população original.²² Este método é especialmente eficaz para encontrar soluções ótimas ou aproximadamente ótimas em espaços de busca complexos ou quando as soluções não podem ser facilmente determinadas por métodos analíticos tradicionais. Ele imita a evolução biológica, permitindo que as soluções evoluam ao longo do tempo para se adaptar melhor às

condições do ambiente de busca. Ao explorar amplamente o espaço de busca e iterativamente melhorar as soluções ao longo de várias gerações, os algoritmos evolutivos demonstram uma capacidade notável de encontrar soluções eficazes para uma ampla gama de problemas de otimização.²³

Em 2019, foi publicada uma proposta de estratégia de design baseada em um algoritmo evolutivo, supervisionado por simulação de elementos finitos, para encontrar a distribuição ótima de um compósito digital constituído por um material termicamente responsivo e um elastômero simples.²² O objetivo do estudo foi atingir uma forma alvo pré determinada colocando os materiais em diferentes locais ao longo da estrutura. As formas pré definidas foram a parabólica e a sinusoidal. Para facilitar os estudos, trabalhou-se com estruturas planares que foram parametrizadas em voxels com dimensões de 0,5 mm x 0,5mm, rotulados com “0” para material passivo e “1” para material responsivo. A estrutura codificada é chamada de genoma. Para a avaliação dos modelos, foram utilizadas simulações de deformações finitas do software ABAQUS, sendo selecionada a expansão térmica para mimetizar o comportamento do material ativo. As mutações foram geradas pelo método de cruzamento de dois pontos bit-flip, que atribui a cada característica no genoma uma probabilidade de ser mutada. Os modelos gerados pelo algoritmo demonstraram que a distribuição das fases ativas não era intuitiva, reforçando a necessidade de um algoritmo para o design desses compósitos.

Em 2023, foi divulgada um avanço no modelo, sendo aplicado para dois compósitos constituídos de um material ativo, um utilizou um cristal líquido elastomérico e o outro um

hidrogel, um material passivo e buracos.²³ Os genomas foram construídos utilizando “0” para buraco, “1” para material passivo e “2” para material ativo. Para as simulações no ABAQUS, os parâmetros de expansão térmica e expansão anisotrópica do cristal líquido foram considerados como os de um material elástico, enquanto o hidrogel é considerado como um material neo-Hookeano incompressível. O estudo demonstrou com sucesso, uma estratégia de design simplificada e com maior variedade de aplicação, em que as formas foram definidas manualmente através de pontos de controle, excluindo a necessidade de formas com fórmulas matemáticas definidas, além de considerar os espaços vazios na estrutura.

CONCLUSÃO

A impressão 4D está permitindo a criação de compósitos da nova geração com estruturas extremamente complexas e capacidades funcionais inovadoras. A nova classe de compósitos, possibilitada pela impressão 4D, são os materiais digitais responsivos, que possuem potencial de aplicação pouco explorado devido, principalmente, pelo vasto número de combinações possíveis, tornando o design desses materiais extremamente dependente de modelos gerados por inteligência artificial. Pesquisa contínua e avanços no framework de IA, algoritmos de ML e abordagens de modelagem híbrida irão aprimorar ainda mais nossa capacidade de projetar e desenvolver compósitos para aplicações cada vez mais específicas.

AGRADECIMENTOS

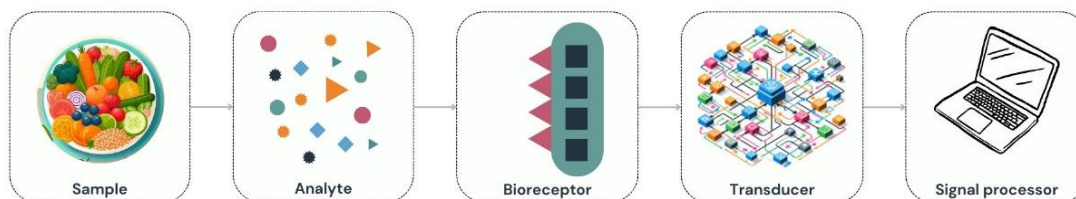
Agradeço aos docentes do Instituto de Química da Universidade de São Paulo Atualpa Albert Carmo Braga, Denise Freitas Siqueira Petri, e Paulo R. H. Moreno, pela oportunidade e orientação no desenvolvimento do presente artigo.

REFERÊNCIAS

1. Zhang, Z.; Friedrich, k.; *Compos Sci Technol* **2003**, *63*, 2029-2044
2. Choi, W. et al.; *MRS Commun* **2023**, *13*, 714-724
3. Chawla, K. K. *Composite materials: Science and engineering*; Springer Science & Business Media, 2012, cap.1
4. Kumar, P. A.; Irudhayam, J. S.; Naviin, D.; *Int J Eng Res Develop* **2012**, *5*, 40-43
5. Ventura, F.M.; Mafalda, A.; *Ciência & Tecnologia dos Materiais* **2009**, *21*, 10-19
6. Chen, C.T.; Gu, G. X.; *Adv Sci* **2020**, *7*, 1902607
7. Gao, C. et al. *Adv. Funct. Mat.* **2022**, *32*, 2108044
8. Zhang, Z; Gu, G. X.; *Theor Appl Mechan Letters* **2021**, *11*, 100220
9. Xu, H. et al.; *J Mechan Des* **2015**, *137*, 051403
10. Wu, H.; Wang, O.; Tian, Y.; Wang, M.; Su, B.; Yan, C.; Zhou, K.; Shi, Y.; *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *13*, 12679–12688
11. Gardan, J.; *Virtual Phys Prototyping* **2018**, *14*, 1-18
12. Jiang, Z. et al.; *Adv Sci* **2020**, *7*, 2001379
13. Yan, S. et al.; *Research* **2023**, *6*, 0234

14. Lin, C. et al.; *Comp Struct* **2022**, 279, 114729
15. Benyahia, K. et al.; *Procedia CIRP* **2023**, 119, 396-401
16. Kuang, X. et al.; *ACS Appl Mater. Interfaces* **2018**, 10, 7381-7388
17. Wu, J. et al.; *Sci Rep* **2016**, 6, 24224
18. Sharma, A.; Tripathi, R.; Kumar, R.; *Arch. Comput. Methods Eng* **2022**, 29, 3341-3385
19. Pahlavani, H.; Liu, Z.; Tan, S.; *Commun. Mater.* **2022**, 3, 46
20. Kim, N.; Lee, D.; Hong, Y.; *ACS Mater. Lett.* **2023**, 5, 730-737
21. Kibrete, F.; Trzepieciński, T.; Gebremedhen, H.; Woldemichael, D.; *J. Compos. Sci.* **2023**, 7, 364
22. Hamel, C. M., et al.; *Smart Mater. Struct.* **2019**, 28, 065005
23. Athinarayanarao, D., et al.; *npj Computat. Mater.* **2023**, 9, 1
24. Gu, G. X.; Wettermark, S.; Buehler, M. J.; *Addit. Manuf.* **2017**, 17, 47-54
25. Ramprasad, R.; Batra, R.; Pilania, G.; *npj Comput. Mater.* **2017**, 3, 54

Graphical Abstract



A biosensor is composed of the following components: Analyte, bioreceptor, transducer, electronic circuit and signal processor

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL APLICADA A BIOSSENSORES NO CONTEXTO DA SEGURANÇA ALIMENTAR

Beatriz Gonçalves Rodrigues^{a*}, Jéssyka Boratti Xigliano^a

^aDepartamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-900, São Paulo - SP, Brasil.

*bgrodri95@usp.br

ARTIFICIAL INTELLIGENCE APPLIED TO BIOSENSORS ON THE CONTEXT OF FOOD SAFETY

Artificial Intelligence (AI) and Machine Learning (ML) have been increasingly integrated into biosensors to enhance food safety. Biosensors, which are instruments capable of detecting chemical or biological reactions by generating signals proportional to the analyte concentration, are used in various applications such as disease monitoring, drug development, detection of pollutants and food safety. ML algorithms such as Support Vector Machine (SVM) and K-Nearest Neighbors (KNN) can process complex biological data, identifying patterns and minimizing noise during the detection. Examples include the use of SVM for the detection of antibiotics in products such as milk, and KNN has been used for identifying the dangerous bacteria *Salmonella* sp. in food samples. Therefore, the integration of AI with biosensors can bring many advantages: improve real-time detection, sensitivity, and efficiency while reducing the need and costs with reagents, skilled personnel, and expensive laboratories. This combination not only enhances the reliability and speed of food safety assessments, but also contributes to the development of smart biosensors connected to the Internet of Things (IoT). The promising advancements in AI and biosensors indicate a significant potential for the improvement of food quality as well as food safety.

Keywords: Artificial Intelligence; Biosensors; Food Safety.

INTRODUÇÃO

Alguns alimentos apresentam grande valor nutricional e/ou econômico, portanto o controle de qualidade precisa atender a determinados padrões para garantir as propriedades sensoriais e nutricionais desses produtos. No entanto, tem sido observado um crescimento na adulteração de alimentos. A fraude alimentar pode ser definida como a atividade ou o ato de enganar o consumidor para a obtenção de ganhos econômicos, seja por meio de falsificação de um produto ou material, ou por meio da adição ou diluição intencional de um alimento. Exemplos de fraudes deste tipo são: adição de corantes para melhoria da qualidade visual e adição de produtos proibidos para o prolongamento da vida útil.^{1,2}

Inúmeras metodologias foram desenvolvidas com o objetivo de proteger o consumidor contra contaminações eventuais ou intencionais, esses métodos incluem técnicas analíticas, físicas, químicas e recentemente técnicas moleculares baseadas em DNA.³ Dentre as técnicas químicas e bioquímicas se destacam a cromatografia gasosa (CG) junto com espectroscopia de massa (MS) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).^{3,4,5} Contudo, essas técnicas requerem muito tempo de análise e uma preparação cuidadosa da amostra. Por isso, novas estratégias têm surgido, como é o caso da associação de biossensores com a Inteligência Artificial (IA) de modo que a análise dos alimentos possa ocorrer de modo mais rápido, eficiente e com menos custos.¹

Dado que a qualidade de um alimento depende de diversos parâmetros, é indispensável que seja possível a identificação de adulterações nos alimentos. Por esse motivo, é de grande interesse tanto para a comunidade científica quanto para os consumidores que novas tecnologias sejam desenvolvidas no contexto da segurança alimentar.^{1,2}

Biossensores

Biossensores são dispositivos capazes de interagir com biomoléculas e assim detectar a presença e/ou a quantidade do analito de interesse. Eles podem ser aplicados em vários

contextos, como por exemplo na detecção de poluentes e microrganismos patogênicos em alimentos, no monitoramento de doenças em pacientes e no desenvolvimento de novos medicamentos. Consequentemente, biossensores são comumente empregados em análises clínicas, no monitoramento ambiental e na segurança alimentar.⁶

De forma geral, biossensores podem ser constituídos pelos seguintes componentes: analito, bioreceptor, transdutor, circuito eletrônico e display. O analito é a substância de interesse que o biossensor é capaz de detectar. O bioreceptor é a molécula que reconhece o analito ao entrar em contato com ele, como por exemplo uma enzima. O bioreceptor é capaz de emitir um sinal, como luz, aquecimento, variação de pH ou massa, que é encaminhado ao transdutor. O transdutor converte este sinal emitido pelo bioreceptor em um sinal mensurável (geralmente óptico ou elétrico), que tem sua intensidade proporcional à quantidade de interações existentes entre o analito e o bioreceptor. O circuito eletrônico prepara este sinal para ser mostrado no display através de amplificações e da conversão do sinal analógico em digital. O display consiste no sistema de interpretação do usuário, ou seja, no tipo de apresentação que será usada para mostrar o resultado da análise para o usuário. Um biossensor pode apresentar o resultado de uma análise de diversas formas, como por exemplo através de curvas, números ou imagens.⁶

Biossensores podem ser divididos de acordo com as biomoléculas como as quais interagem, podendo ser sensores de enzimas, ácidos nucleicos, células e tecidos, além de poderem ser sensores microbianos ou imunossensores.⁷ As seguintes características devem ser apresentadas por um biossensor: seletividade, repetibilidade, estabilidade, sensibilidade, linearidade e resolução. A seletividade de um biossensor é fundamental e existe quando o bioreceptor consegue interagir somente com o analito, mesmo quando a amostra é complexa. A repetibilidade de um biossensor diz respeito à sua habilidade em fornecer uma mesma resposta quando uma mesma análise é realizada repetidamente. Por isso, ela está diretamente relacionada à precisão e à exatidão do transdutor e do circuito eletrônico, de forma a aumentar a confiabilidade no resultado apresentado pelo biossensor. A estabilidade é o grau de

suscetibilidade às perturbações causadas pelo ambiente e à degradação do bioreceptor ao longo do tempo e, por este motivo, também está diretamente relacionada à exatidão e à precisão da análise realizada pelo biossensor. Já a sensibilidade está relacionada à menor quantidade possível de analito que o biossensor é capaz de detectar na amostra. A linearidade é a habilidade do biossensor em dar respostas exatas de acordo com a variação da quantidade de analito medida. Assim, se forem medidas concentrações crescentes do analito nas amostras, as respostas fornecidas pelo biossensor devem ser proporcionalmente crescentes também. Adicionalmente, um biossensor apresenta alta resolução quando é capaz de detectar a menor variação de concentração do analito e gerar uma resposta coerente.⁶ Entretanto, biossensores de forma geral apresentam algumas limitações, pois podem haver interferências no sinal gerado, além de sua vida útil ser tipicamente curta. Por isso, pesquisadores têm procurado alternativas que possam aumentar o desempenho de biossensores.

Inteligência artificial aplicada aos biossensores

Com o desenvolvimento e aprimoramento da tecnologia nas últimas décadas, os biossensores têm sido incorporados à Inteligência Artificial (IA) visando o aumento de seu desempenho. Alguns destes casos são os sensores que podem ser “vestidos” pelo usuário (*wearable biosensors*). A integração da IA aos biossensores têm trazido grandes benefícios, como a identificação e a análise de padrões e algoritmos de classificação que são capazes de melhorar a qualidade das respostas emitidas pelos biossensores. Estes biossensores têm sido amplamente aceitos pelos consumidores já que podem ser usados para o monitoramento de muitos biomarcadores, como os eletrólitos presentes no suor por exemplo, além de estarem se tornando indispensáveis para o uso terapêutico, como no caso de pacientes que precisem controlar o nível de açúcar no sangue ou a quantidade da proteína albumina ingerida, por exemplo.⁷

Um biossensor integrado à IA funciona coletando dados que são convertidos em um sinal que então é processado pela IA. Discute-se também a integração deste sistema

biossensor + IA à Internet das Coisas (*Internet of Things* - IoT) para que o desenvolvimento de sensores cada vez mais inteligentes seja propiciado.⁷

Uma característica fundamental da IA é o Aprendizado de Máquinas (*Machine Learning* - ML), que consiste em uma previsão de resultados utilizando os dados fornecidos. Segundo a definição proposta por Arthur Samuel e posteriormente generalizada, o termo *Machine Learning* é utilizado para descrever o campo de estudos que dá aos computadores a capacidade de aprender sem serem explicitamente programados. O ML faz a extração de padrões significativos de grandes conjuntos de dados por meios computacionais e processa esses dados que são usados para realizar previsões.⁸

O uso de Big Data se popularizou apenas por volta dos anos 1990, beneficiando o crescimento do ML com o aumento exponencial de dados e a possibilidade de novos refinamentos de ferramentas antigas. Assim, alguns marcos já atingidos foram: a classificação de objetos (gatos, cães e aviões), reconhecimento de dígitos manuscritos e da fala, e domínio da jogabilidade sem conhecimento humano no caso do antigo jogo de tabuleiro chamado *Go*. No caso deste jogo, as redes neurais foram treinadas pelo aprendizado supervisionado de movimentos humanos especializados e pelo aprendizado por reforço a partir do auto jogo, de forma que o jogo *AlphaGo* se tornou seu próprio professor.^{9,10}

No contexto dos biossensores, métodos de ML são capazes de inferir relações não lineares que sejam apropriadas para as amostras biológicas complexas, oferecendo assim a possibilidade de resolver desafios urgentes nesta área. Desta forma, os biossensores podem se tornar inteligentes e, conseqüentemente, ser melhor integrados à internet das coisas (IoT), que é um conceito definido como a conexão de pessoas e coisas à internet para garantir a troca de informações. Afinal, métodos de ML são capazes de processar grandes quantidades de dados para matrizes ou amostras complexas. Além disso, eles são capazes de possibilitar a obtenção de resultados analíticos razoáveis mesmo que os dados obtidos apresentem baixa resolução.¹¹

Outra vantagem do emprego dos métodos de ML nos biossensores é que quando eles são apropriadamente implementados, relações ocultas que já existiam, mas ainda não haviam sido identificadas entre as amostras e os sinais gerados, podem ser descobertas e utilizadas a fim de se obter melhores resultados. Dados crus obtidos pelos biossensores podem ser melhor categorizados quando o algoritmo é programado de acordo com o analito, pois assim anomalias oriundas de contaminações da matriz amostral podem ser detectadas. O algoritmo pode ser treinado para corrigir possíveis variações existentes e minimizar ruídos que interferem no resultado das análises. Métodos de ML podem ser programados para identificar objetos e reconhecer padrões, facilitando ainda mais as análises feitas pelos biossensores. Ademais, métodos de ML têm sido utilizados também para o projeto de novos biossensores.¹¹

Uma das possíveis aplicações de biossensores é na segurança alimentar. Nesse caso, sensores são usados em associação com inteligência artificial em atividades como detecção da adulteração de alimentos e a previsão de sua qualidade. Múltiplos algoritmos de aprendizagem de máquina têm sido usados para classificar os dados gerados por biossensores nesse contexto.⁶ Os tipos de aprendizagem de máquina podem ser de quatro tipos: supervisionado, não supervisionado, semi-supervisionado e por reforço. Um exemplo de aprendizagem de máquina supervisionada é chamado de “Support Vector Machine” ou SVM, que é usado para o treinamento e a classificação de um conjunto de dados. Para isso, é traçado um hiperplano no espaço e a partir dele, duas classes de dados plotadas no espaço na forma de pontos, podem ser diferenciadas entre si. Esta forma de aprendizagem de máquina funciona muito bem quando o número de dimensões é maior do que o número de amostras e necessita de pouca memória computacional. Entretanto, algumas desvantagens do SVM são: bastante tempo é necessário para o treinamento quando o conjunto de dados é grande, e baixa eficiência na classificação de dados muito ruidosos, pois as classes de destino poderão ficar sobrepostas, dificultando a classificação dos dados.¹²

Segurança alimentar

Muitos aspectos alimentícios, como a detecção da adulteração de alimentos e a previsão de sua qualidade, têm se mostrado possíveis de serem acessados pela combinação da aprendizagem de máquinas a biossensores. A IA tem sido amplamente aplicada na segurança alimentar através do uso de algoritmos, colaborando para o aumento da consciência sobre o bem-estar individual que cada vez mais tem sido um assunto de grande interesse ao redor do mundo.⁸

A qualidade dos alimentos aos quais a população tem acesso é um fator relevante não só para os governantes, mas também para as indústrias alimentícias e os consumidores. A qualidade deles depende de características como aparência (tamanho, formato, cor, brilho, consistência), textura, sabor, aspectos nutricionais e de segurança.^{13,14} A avaliação da qualidade dos alimentos é usualmente feita através de técnicas cromatográficas, como a cromatografia gasosa e a cromatografia líquida, além de outras técnicas como: as microbiológicas (métodos baseados em cultura), de análise sensorial, reação em cadeia da enzima polimerase, bem como ensaios imunoenzimáticos. Entretanto, todos estes métodos apresentam alta complexidade técnica, podem ser demorados para fornecer os resultados de interesse, exigem pessoal tecnicamente instruído que seja capaz de realizar as análises, reagentes químicos que podem ser tóxicos ao meio ambiente, e equipamentos caros que podem ocupar um grande espaço físico dentro de uma instalação industrial. Por isso, a IA tem sido cada vez mais utilizada para a determinação da qualidade dos alimentos através de biossensores.¹⁴

Nos últimos anos, uma grande quantidade de dados tem sido produzida em todo o mundo em quase todos os setores da sociedade. A tecnologia capaz de lidar com essa grande quantidade de dados estruturados e não estruturados é conhecida como *Big Data* que, quando ligada de forma direta ou indireta ao contexto da segurança alimentar, viabiliza a aplicação de aprendizado de máquina e IA neste contexto. O aprendizado de máquina é um

reconhecimento de padrões orientados por dados, visando identificar modelos discriminativos ou generativos utilizando associações estatísticas entre características.⁸

A combinação de aprendizado de máquina e biossensores pode ser uma ferramenta poderosa para o aprendizado contínuo do monitoramento e avaliação da segurança alimentar. Afinal, os biossensores possuem o potencial de detecção em tempo real da qualidade dos alimentos, facilitando a triagem de amostras suspeitas. Quando comparados aos métodos analíticos tradicionais como as análises cromatográficas, os biossensores podem se destacar por serem mais simplificados, baratos, rápidos, confiáveis e eficientes na avaliação e no monitoramento da segurança alimentar. Afinal, biossensores em geral não são dispositivos tão caros quanto um cromatógrafo por exemplo, além de demandarem menor quantidade de insumos químicos, menor número de pessoal qualificado e menores tempos de análise.⁸

Na literatura há a descrição do uso de Máquinas de Vetores de Suporte (Support Vector Machines - SVM) para a determinação da concentração de antibióticos em leite de origem bovina a partir do espectro de absorção gerado por nanobiossensores.¹⁵ Esses sensores foram projetados e sintetizados ligando-se quimicamente nanopartículas de ouro (AuNPs) com biorreceptores de aptâmeros altamente seletivos a quatro antibióticos amplamente utilizados no campo da medicina veterinária: canamicina, ampicilina, oxitetraciclina e sulfadimetoxina. Quando as moléculas dos antibióticos estavam presentes na amostra de leite, a interação com os aptâmeros induzia a agregação de AuNP. Este fenômeno era responsável por modificar o espectro de absorção inicial da amostra de leite sem antibióticos, produzindo características espectrais que indicavam a presença e a concentração dos antibióticos presentes nas amostras de leite. Os dados espectrais foram fornecidos diretamente a SVM, que deu como saída uma de três possibilidades: sem antibiótico, concentração de antibiótico abaixo do limite residual máximo (MRL) e concentração de antibiótico acima do MRL.¹⁴ Assim, é possível determinar quais amostras estão contaminadas com antibióticos e quais não estão. Além do leite, o estudo com biossensores também foi realizado para outros tipos de alimentos, como a carne, o óleo, frutas, vegetais e bebidas, como os refrigerantes.

Os métodos SVM e KNN foram utilizados para a detecção de *Salmonella* sp., que é um patógeno frequentemente encontrado em carnes cruas, ovos e leite. Os sensores usados foram ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral (LFA), que continham partículas de ouro coloidal, que funcionam como marcadores e permitem que o antígeno alvo se ligue aos anticorpos. Os dados dos sensores foram obtidos através da câmera de um smartphone e foram observados ajustes específicos de distância e angulação para o registro das imagens. As imagens passaram por uma etapa de processamento resultando em um vetor com as intensidades luminosas de cada pixel ao longo da tira de LFA. Esses vetores foram rotulados e separados em dois conjuntos para posterior treinamento do algoritmo e validação. Os métodos de aprendizagem de máquina foram treinados e testados. Ao fim dos testes, os autores obtiveram acurácia de 95,6% na detecção de *Salmonella* sp., o que é uma performance superior à capacidade de inspeção humana que, conseqüentemente, contribuiu para o aumento da segurança alimentar neste caso.¹⁵

CONCLUSÃO

Com o avanço da tecnologia e a implementação da IA nos mais diversos âmbitos de nossa sociedade, muitas áreas poderão sofrer melhorias. Dentre essas áreas encontra-se a Química, que tem como um de seus focos assegurar a qualidade dos alimentos que são oferecidos ao consumidor final, de modo a torná-la cada vez melhor, garantindo à sociedade sua segurança alimentar. Atualmente há várias aplicações de biossensores na segurança alimentar, mas com o aumento da integração entre a Química e os avanços tecnológicos, espera-se cada vez mais que a segurança alimentar possa ser obtida de forma mais eficiente e rápida. Afinal, a combinação de aprendizado de máquina e biossensores é uma inovação que pode trazer relevantes melhorias para a avaliação e o monitoramento da qualidade dos alimentos, aumentando a segurança alimentar da sociedade.

AGRADECIMENTOS

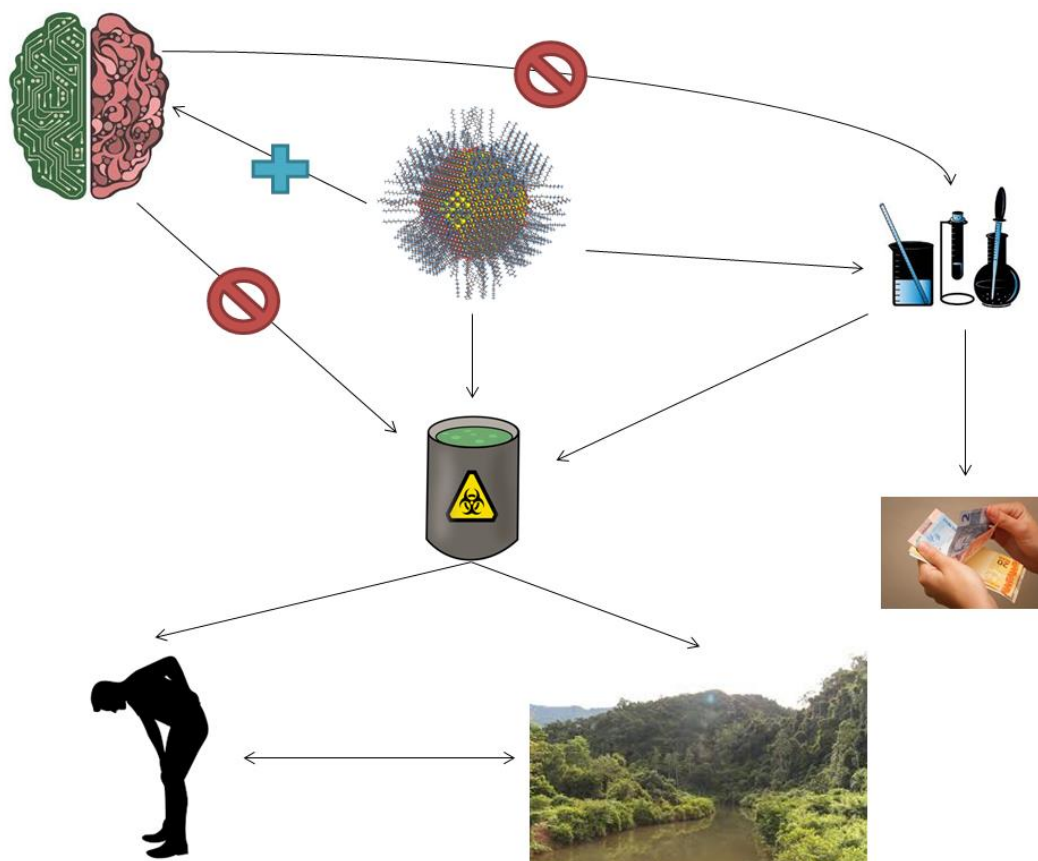
Os autores agradecem aos Profs. Drs. Ataulpa Albert Carmo Braga, Denise Freitas Siqueira Petri, Mauricio da Silva Baptista e Paulo Roberto H. Moreno do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, da empresa SHD Holter Digital e o apoio financeiro oferecido pelas agências de fomento FAPESP e CAPES.

REFERÊNCIAS

1. Campos, D.; Fanalli, S.L.; Pian, L.V.; Gonales, J. L.; Biarzolo, N. P.; Rocha, J. H.; Luchiari Filho, A.; Cesar, A. S. M.; *Fraude em alimentos de origem animal*. Portal de Livros Abertos da USP, 2023. <https://doi.org/10.11606/9786587391489>
2. Folli, G.; Cunha, P. H. P.; Moro, M. K.; Filgueiras, P. R.; *Revista Ifes Ciência* (2023), <https://doi.org/10.36524/ric.v9i1.1868>
3. Bansal, S.; Singh, A.; Mangal, M.; Mangal, A. K.; Kumar, S.; *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (2017), <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.967834>
4. Nogueira, J. M. F.; Nascimento, A. M. D. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (1999), <https://doi.org/10.1021/jf9804490>
5. Artavia, G.; Cortés-Herrera, C.; Granados-Chinchilla, F.; *Foods* (2021), <https://doi.org/10.3390/foods10051081>
6. Bhalla, N.; Jolly P.; Formisano N.; Estrela P.; *Essays in Biochemistry* (2016), DOI: [10.1042/EBC20150001](https://doi.org/10.1042/EBC20150001)
7. Jin, X.; Liu, C.; Xu, T.; Su, T.; Zhang, X.; *Biosensors and Bioelectronics* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112412>

8. Zhou, Z.; Tian, D.; Yang, Y.; Cui, H.; Li, Y.; Ren, S.; Han, T.; Gao, Z.; *Current Research in Food Science* (2024), <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2024.100679>
9. Deng, X.; Cao, S.; Horn, A. L.; *Annual Review of Food Science and Technology* (2021), [doi: 10.1146/annurev-food-071720-024112](https://doi.org/10.1146/annurev-food-071720-024112)
10. Silver, D. *et al.*; *Nature* (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature24270>
11. Cui, F.; Yue, Y.; Zhang, Y.; Zhang, Z.; Zhou, H. S.; *ACS Sensors* (2020), doi: [10.1021/acssensors.0c01424](https://doi.org/10.1021/acssensors.0c01424)
12. Doh, I.-J.; Dowden, B.; Patsekina, V.; Rajwa, B.; Robinson, J.P.; Bae, E.; *Sensors* (2022), <https://doi.org/10.3390/s22072646>
13. Addan, D. *Support Vector Machines* **2019** <https://www.inf.ufpr.br/dagoncalves/IA07.pdf>
- acessada em Junho de 2024.
14. Francis, G. A.; Gallone, A.; Nychas, G. J.; Sofos, J. N.; Colelli, G.; Amodio, M. L.; Spano, G.; *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (2012), <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.503685>
15. Gutiérrez, P.; Godoy, S.E.; Torres, S.; Oyarzún, P.; Sanhueza, I.; Díaz-García, V.; Contreras-Trigo, B.; Coelho, P.; *Sensors* (2020), <https://doi.org/10.3390/s20164552>

Graphical Abstract



Benefits of artificial intelligence use to optimize and predict synthesis and properties of nanoparticles

MACHINE LEARNING NA NANOTECNOLOGIA: COMO A IA TRANSFORMA A SÍNTESE E A SEGURANÇA DE NANOPARTÍCULAS

Camila A. R. Branco^a, João Kazlauckas^{a*} e Lucas G. S. de Oliveira^a

^aDepartamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-900 São Paulo - SP

*e-mail: joaokazlauckas@usp.br

Resumo: Conceito amplo voltado à criação de sistemas computacionais de resolução de problemas, a inteligência artificial (IA) tem avançado especialmente em aprendizado de máquina (machine learning), transformando métodos de síntese e aplicação de nanopartículas tradicionais, antes complexos e custosos. Análises computacionais baseadas em IA vêm sendo utilizadas para tornar a experimentação na área mais eficiente, baseada em dados gerados por pesquisadores e indústrias. Essa capacidade permite a previsão precisa das condições ideais de síntese para nanopartículas com propriedades específicas, acelerando o desenvolvimento de materiais para catálise, medicina, sensores e outras áreas. Técnicas chave de machine learning, como Redes Neurais Artificiais (RNAs) e Random Forests (RFs), destacam-se na captura de padrões não-lineares e na previsão precisa das propriedades das nanopartículas. Além disso, algoritmos genéticos são eficazes na otimização de propriedades alvo de nanomateriais, melhorando simultaneamente múltiplos objetivos, como propriedades ópticas e reatividade. Além disso, a IA desempenha um papel crucial na avaliação da segurança das nanopartículas, integrando dados toxicológicos para prever riscos potenciais à saúde e ao meio ambiente, apoiando decisões regulatórias e garantindo usos comerciais seguros. As IAs estão remodelando a pesquisa e aplicação de nanopartículas, oferecendo caminhos inovadores para otimizar processos de síntese e garantir a segurança nos avanços da nanotecnologia.

Palavras-chave: nanopartículas, inteligência artificial, aprendizado de máquina, redes neurais, Random Forests

MACHINE LEARNING IN NANOTECHNOLOGY: HOW AI TRANSFORMS NANOPARTICLE SYNTHESIS AND SAFETY

A broad concept focused on the creation of computational problem-solving systems, artificial intelligence (AI) has made significant advancements, particularly in machine learning, transforming traditional methods of nanoparticle synthesis and application, which were previously complex and costly. AI-based computational analyses are being utilized to make experimentation in this field more efficient, leveraging data generated by researchers and industries. This capability allows for the precise prediction of optimal synthesis conditions for nanoparticles with specific properties, accelerating the development of materials for catalysis, medicine, sensors, and other areas. Key machine learning techniques, such as Artificial Neural Networks (ANNs) and Random Forests (RFs), stand out in capturing non-linear patterns and accurately predicting nanoparticle properties. Additionally, genetic algorithms are effective in optimizing target properties of nanomaterials, simultaneously improving multiple objectives, such as optical properties and reactivity. Moreover, AI plays a crucial role in evaluating nanoparticle safety by integrating toxicological data to predict potential health and environmental risks, supporting regulatory decisions and ensuring safe commercial use. AI is reshaping nanoparticle research and application, offering innovative pathways to optimize synthesis processes and ensure safety in the advancements of nanotechnology.

Keywords: nanoparticles, artificial intelligence, machine learning, artificial neural networks, Random Forests

INTRODUÇÃO

A síntese de nanopartículas é um processo complexo, com muitas variáveis, como a composição dos reagentes, temperatura, pH e tempo de reação. Normalmente a descoberta e otimização de processos de síntese de nanopartículas envolvem experimentação laboratorial extensa e de alto custo.¹

Nanopartículas são materiais com dimensões em escala pequena, geralmente entre 1 e 100 nanômetros e devido ao seu tamanho, possuem propriedades físicas, químicas e biológicas únicas, tornando-as valiosas em uma ampla gama de aplicações. Segundo Torres Solís et al.,¹ o uso da inteligência artificial, como aprendizado de máquina e modelagem computacional, podem ser usados para analisar grandes conjuntos de dados experimentais e teóricos, identificar padrões e relacionamentos complexos entre as variáveis do processo, e então prever as condições ideais para a síntese de nanopartículas com propriedades desejadas e/ou prever suas características.

Inteligência Artificial (IA) é um conceito amplo da ciência que busca pela criação de sistemas que resolvam problemas, contudo não há uma definição exata e acadêmica para o que venha a ser a IA. O termo surgiu na década de 1950, com a Dartmouth College Conference.² A IA pode ser aplicada para projetar experimentos mais eficientes e econômicos, reduzindo a necessidade de tentativa e erro no laboratório (Figura 1). Isso economiza tempo e recursos, acelerando o desenvolvimento de novas nanopartículas com aplicações específicas, como em catálise, diagnóstico médico, entrega de medicamentos e sensores.

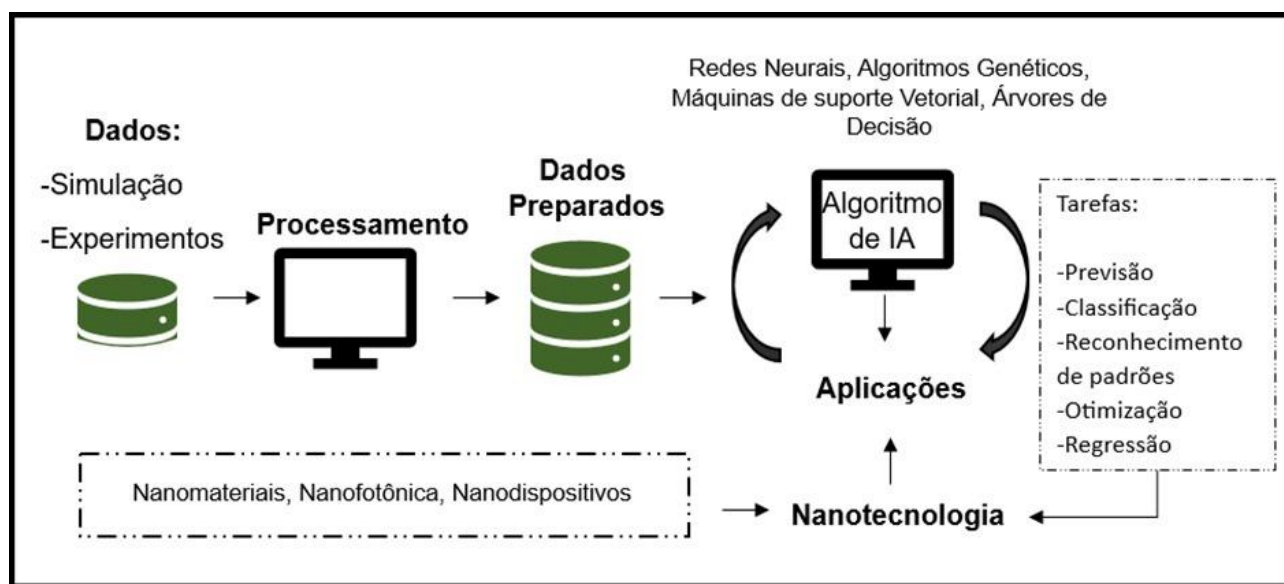


Figura 1. Algoritmos de I.A. na Nanotecnologia, adaptada¹

Lima, J. G. B. A.³ cita os Algoritmos Genéticos (AG) para a solução de problemas complexos em períodos curtos de tempos. Esse tipo de algoritmo é ideal para otimizar materiais nanofotônicos, pois melhoram e avaliam vários objetivos simultaneamente, fundamental para características independentes como propriedades óticas, geométrica, reatividade e aplicações. No entanto, é importante apontar que a eficácia da inteligência artificial na predição de síntese de nanopartículas depende da qualidade e quantidade dos dados disponíveis para treinar os modelos. Além disso, a interpretação dos resultados gerados por esses modelos também é crucial, pois eles podem fornecer insights valiosos para os cientistas entenderem melhor os processos subjacentes e desenvolverem novas estratégias de síntese mais eficientes e sustentáveis.¹

REFERÊNCIAL TEÓRICO

Principais Técnicas de IA para Nanoestruturas

Uma das técnicas de implementação de inteligência artificial na nanotecnologia é a Machine Learning, em que são feitas tarefas por meio de um conjunto de dados, sem que tenha uma programação específica para cada caso.⁴ Segundo Baum, F.,⁴ essa técnica tem se desenvolvido por suas vantagens, pois não há necessidade de grandes ajustes manuais, o que simplifica o processo e melhora a performance. Machine Learning também se destaca na resolução de problemas complexos, nos quais os métodos tradicionais não comportam, além de suportar grandes quantidades de dados.⁴ Os algoritmos podem ser classificados quanto ao tipo de supervisão durante treinamento, são quatro principais:⁴

- **Aprendizado por reforço:** é uma abordagem de aprendizado de máquina inspirada na psicologia comportamental, na qual um agente aprende a tomar decisões sequenciais interagindo com um ambiente, são utilizados em robótica e sistemas de controle.
- **Aprendizado supervisionado:** são necessários dados de entrada e de saída desejada (denominadas de labels) O objetivo do algoritmo é aprender uma função que mapeie as entradas para as saídas corretas, um exemplo são os e-mails. Esses são classificados como spam ou não spam ao chegarem na caixa de entrada.
- **Aprendizado não supervisionado:** Aqui, o algoritmo é treinado em um conjunto de dados que não possui saídas rotuladas. O objetivo é explorar a estrutura oculta nos dados para encontrar padrões ou agrupamentos significativos, como por exemplo clustering espacial baseado em densidade de aplicativos com ruído.
- **Aprendizado semi supervisionado:** o conjunto de dados possui uma pequena quantidade de dados rotulados e uma grande quantidade de dados não rotulados. Exemplos incluem algoritmos que combinam técnicas supervisionadas e não supervisionadas, como Algoritmos de Propagação de Rótulo e Máquinas de Vetores de Suporte Semi-Supervisionadas.

Dentro do escopo do uso da inteligência artificial na nanotecnologia, a área de destaque é o emprego de algoritmos de ML. A principal capacidade desse tipo de algoritmo é que a partir de modelos matemáticos, podem ser executadas tarefas como predição de efeitos a partir da alteração de uma variável ou o agrupamento de conjuntos a partir do reconhecimento de padrões. Considerando o grande número de variáveis que determinam os resultados da síntese de nanomateriais e a predição de suas propriedades, nem sempre todas as interações químicas e físicas são bem estabelecidas para um determinado processo. Sendo os algoritmos de ML baseados em um modelo matemático e não diretamente dependentes da interpretação dos fenômenos físicos e químicos, eles permitem contornar a dificuldade de se interpretar um fenômeno para estabelecer a relação entre as variáveis a fim de se otimizar uma síntese ou prever uma propriedade.⁵

Os algoritmos de ML utilizados com maior frequência na área são algoritmos supervisionados de regressão. Esse tipo de algoritmo é utilizado para prever uma propriedade representada por uma variável contínua a partir de uma ou mais variáveis iniciais, onde essas variáveis de entrada são rotuladas pelo analista⁶. Dois principais algoritmos que serão destacados a seguir são as Redes Neurais Artificiais (RNA) e o algoritmo de Random Forests. As RNAs são baseadas no funcionamento de uma rede neural biológica, sendo analogamente, estruturadas por camadas de neurônios interconectados, como representado na Figura 2.

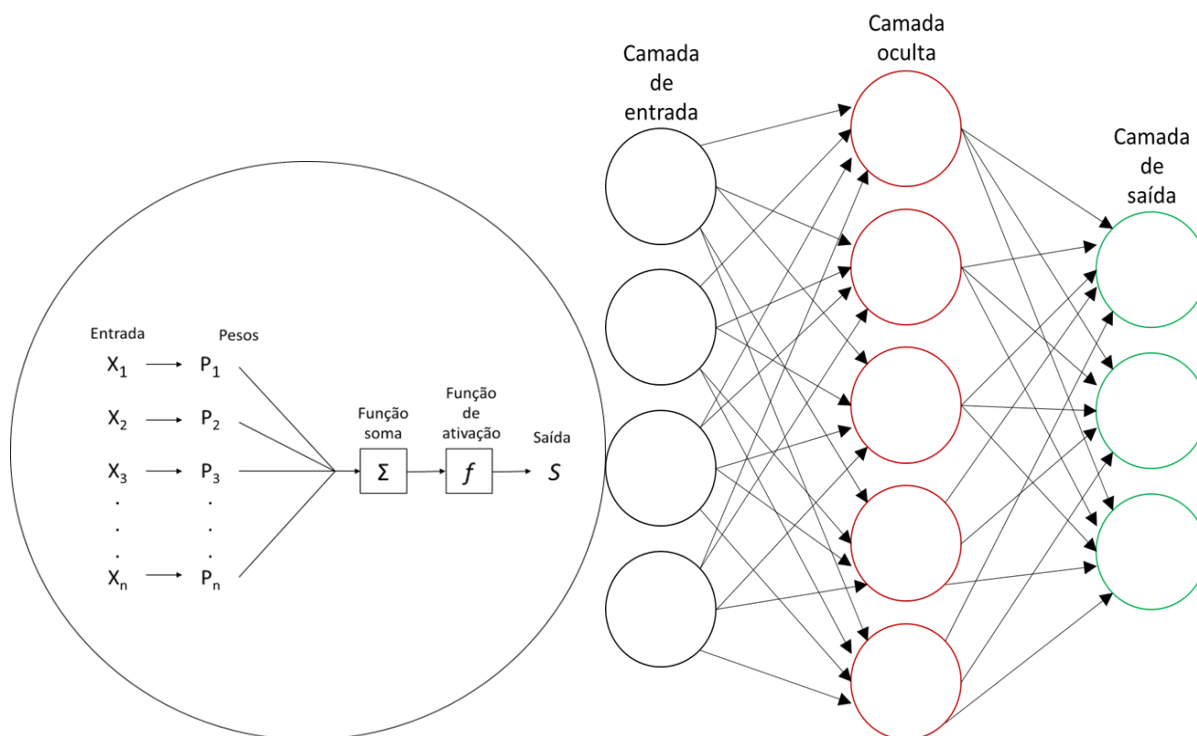


Figura 2. Representação de um neurônio artificial e a estruturação de uma RNA

As camadas essenciais para a construção de uma RNA são: a camada de entrada, as camadas ocultas e a camada de saída. Cada neurônio artificial possui um valor definido como seu viés de ativação, e recebe como entrada uma condição da reação de síntese da nanopartícula; uma função de soma ponderada é responsável por combinar as variáveis de acordo com o peso atribuído a elas e incrementar o viés de ativação do neurônio artificial; a soma será processada por uma função de ativação (análoga ao potencial de ação nos neurônios) que determinará se um neurônio gerará um sinal de saída e atribuirá ao modelo as relações não-lineares entre as condições reacionais da síntese de nanopartículas. A partir do processamento das variáveis de entrada pelos neurônios artificiais da primeira camada, será determinado quais novos neurônios serão ativados na camada seguinte, e assim sucessivamente pelas camadas ocultas, até que na camada de saída, um valor de uma determinada propriedade de uma nanopartícula será atribuído como resposta às condições

inicialmente estabelecidas. A previsão elaborada pelo algoritmo é processada por uma função de perda, que tem como objetivo comparar a predição com o valor real, já conhecido, e determinará se a fase de construção e treinamento foi concluída. Se o valor previsto possuir um erro maior que o aceitável, o processamento da rede será reiniciado com um novo conjunto de pesos e vieses de ativação para os neurônios, afinando o modelo para a nova predição.^{6,7} Para a construção de uma RNA, um conjunto de dados é separado em duas partes: uma para o treinamento, utilizada para refinar o modelo iterativamente; e outra parte para a validação do modelo, a fim de garantir que a RNA é capaz de fazer previsões a partir de novos dados que não fizeram parte do conjunto de treinamento.⁵

Outro algoritmo de ML importante para a tarefa de predição de propriedades de nanomateriais é o algoritmo de Random Forests, que consiste na combinação de predições de um conjunto de árvores de decisão.⁸ A construção de uma RF tem início com um banco de dados que correlaciona as propriedades de interesse com os parâmetros das reações de síntese dos nanomateriais. Desse banco de dados serão extraídas informações para alimentar árvores de decisões individuais pelo método de amostragem bootstrap, que consiste em selecionar amostras de dados aleatoriamente do banco, e permitindo que árvores diferentes possam ser treinadas com os mesmos dados ou que alguns conjuntos possam ser excluídos do conjunto de treinamento do modelo; dessa maneira, o peso que uma predição errada de uma árvore possui é reduzido, pois uma outra árvore pode gerar uma predição diferente a partir da mesma amostra de um conjunto de dados. Para cada amostra composta por um conjunto de dados, uma árvore levará em consideração um parâmetro reacional para subdividir o conjunto em diferentes segmentos como exemplificado na Figura 3.⁶

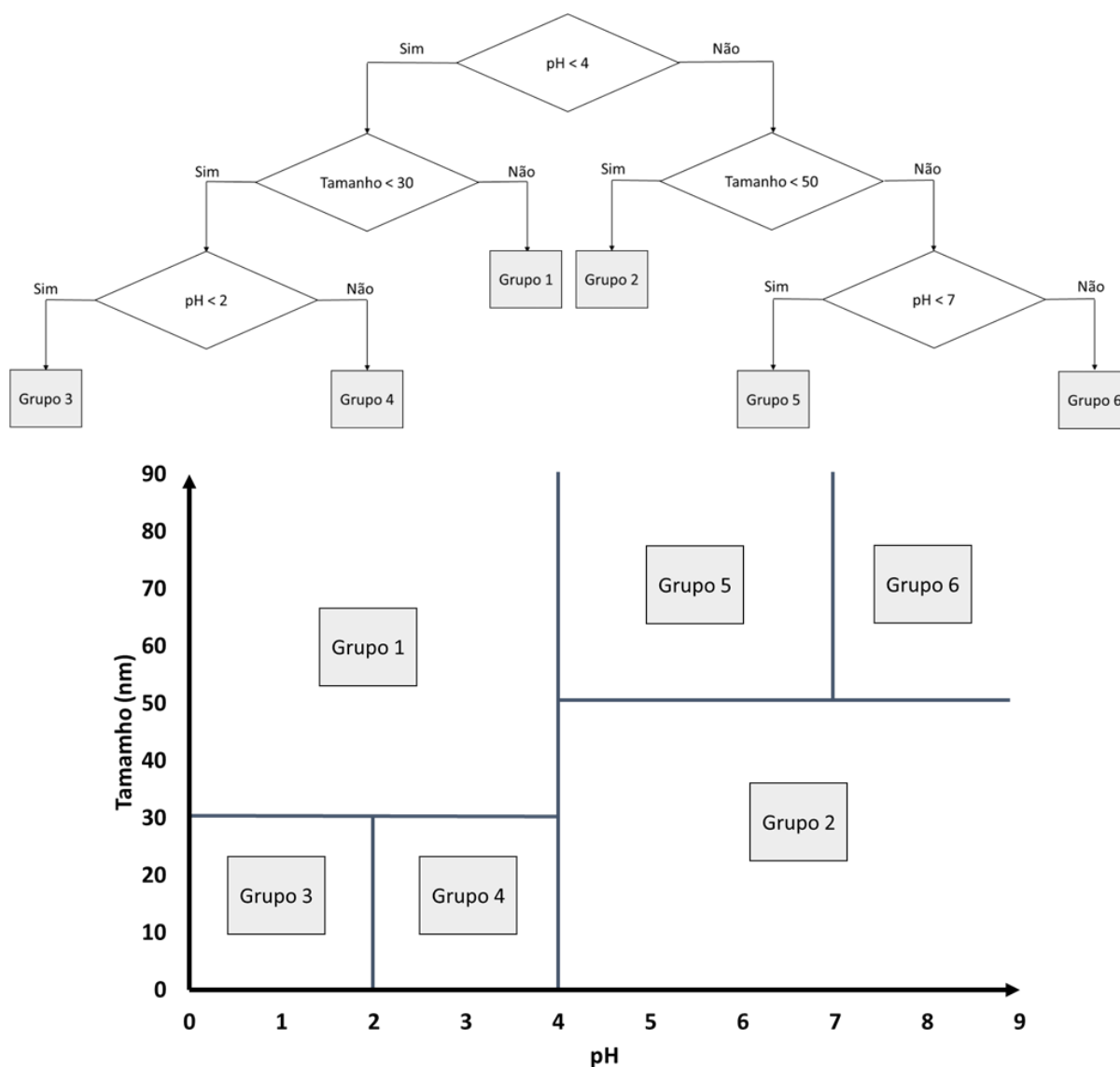


Figura 3. Exemplo de uma árvore de decisão para predição do tamanho de uma nanopartícula, considerando o pH de um meio reacional hipotético

Cada nó intermediário representa um atributo, por exemplo, pH maior que 5, ou temperatura menor que 70 °C. Cada ramo, uma regra de decisão e cada folha um resultado. Dessa maneira, cada árvore será capaz de gerar uma previsão, e a média das previsões do conjunto de diversas árvores será o resultado da previsão do modelo.

Previsão de Estrutura e Propriedades das Nanopartículas

A junção entre inteligência artificial e nanopartículas está se tornando cada vez mais importante devido ao potencial para acelerar seu desenvolvimento e aplicações em diversas áreas. Os algoritmos de IA podem ser usados para projetar e otimizar nanopartículas com propriedades específicas, como tamanho, forma, composição química e funcionalização superficial.¹

Os modelos de aprendizado de máquina podem analisar grandes conjuntos de dados experimentais e teóricos para identificar padrões que relacionam essas variáveis com as propriedades desejadas das nanopartículas, prevendo estrutura,⁹ condutividades elétricas¹⁰ e térmicas,¹¹ características ópticas,¹² magnéticas¹³ e toxicidade.^{14,15} Isso pode levar ao desenvolvimento mais rápido e eficiente de nanopartículas com aplicações em áreas como medicina, catalisação, sensores e materiais avançados.¹

As IAs podem ser usadas para otimizar e controlar os processos de síntese de nanopartículas, garantindo propriedades consistentes e reprodutíveis.^{1,2} Algoritmos de controle avançados podem monitorar e ajustar as condições de síntese em tempo real com base em dados de sensores, permitindo a produção em escala industrial de nanopartículas de alta qualidade.

O aprendizado profundo é uma subárea do aprendizado de máquina que envolve redes neurais profundas com múltiplas camadas de processamento. Ele é frequentemente usado para análise de imagens de microscopia eletrônica de transmissão (TEM) ou microscopia de força atômica (AFM) para identificar características morfológicas das nanopartículas e prever suas propriedades.⁴

De acordo com Lima, J. G. B. A.,³ algoritmos genéticos (AG) e outras técnicas de otimização podem ser usados para a síntese de nanopartículas com propriedades desejadas e para prever suas características. O algoritmo genético, desenvolvido por John Holland na década de 60, é um modelo que se baseia na evolução biológica, principalmente na teoria da

seleção natural criada por Darwin, nele utilizam-se cruzamento ou recombinação, mutação e seleção na escolha de sistemas adaptativos e artificiais.⁴ As principais características são:

- Trabalha com uma codificação do conjunto de parâmetros, e não dos parâmetros em si.
- O algoritmo genético inicia sua busca a partir de uma população de pontos, não de um único ponto.
- O algoritmo genético usa informações de retorno, não de derivativos.
- O algoritmo genético usa regras de transição probabilísticas, não determinísticas.

Em seu artigo, Lima, J. G. B. A.,⁴ exemplificou o uso da AGM, algoritmo genético multiobjetivo, em duas fases. Na primeira fase foi definido os parâmetros de entrada, sendo escolhido o NSGA-II como algoritmo genético de soluções não dominadas. Na fase dois, foi realizado testes de avaliação, com o software de elementos finitos COMSOL Multiphysics como parâmetros de entrada. O autor descreve que o algoritmo operou de forma restrita e com testes de hipóteses estatísticas, mostrando-se efetivo.

Segurança na Exposição

Machine Learning (ML) tem se mostrado uma ferramenta valiosa nas ciências toxicológicas, especialmente em seu papel na análise e interpretação de dados.¹⁶ Esta tecnologia tem transformado a forma como avalia-se a toxicidade de drogas, explorando seus conceitos fundamentais e suas aplicações específicas nesse campo, auxiliando a elucidação de mecanismos biológicos nos quais novas substâncias podem estar envolvidas.

O ML tem uma contribuição valiosa para o desenvolvimento de modelos de avaliação de risco, o que melhora a capacidade dos profissionais da área de compreender e gerenciar os riscos associados às exposições químicas.^{17,18} A integração de grandes conjuntos de dados, como toxicogenômica e triagem de alto rendimento (*in vitro*) com o ML, tem sido

fundamental para desvendar as vias de toxicidade, analisar dados genômicos e examinar grandes conjuntos de dados.^{19,20} Embora a avaliação de riscos ou segurança química dependa muito de uma conjuntura de dados, a aplicação da informática a nível molecular (quimoinformática) também deve ser levada em consideração por sua capacidade de fornecer conclusões confiáveis aos responsáveis pelas políticas de regulamentação.²⁰

Dentro do campo de uso do ML existem diversas técnicas utilizadas para fazê-lo funcionar, são elas: Random Forests (RF), Decision Trees (DT), K-Nearest Neighbor (KNN) e Support Vector Machines (SVM).^{19,20} O principal deles escolhido para testes no campo da toxicologia é o RF, um método de aprendizagem que constrói uma infinidade de árvores de decisão durante o treinamento e classifica as informações em grupos ou prevê dados por regressão. Esse método é conhecido por sua robustez, escalabilidade e capacidade de lidar com dados de diferentes parâmetros, tornando-a uma escolha popular em diversas aplicações.¹⁹

Na literatura é citada a plataforma comercial ChemTunes•ToxGPS®, que se vale da integração de várias bases de dados que incluem parâmetros físico-químicos, metabolismo de xenobióticos, toxicocinética e o banco de dados ToxCast/Tox21,²¹ entre outros, que combina métodos de ML com informações quantitativas relacionadas a estrutura e toxicidade de diversas moléculas, sendo bastante utilizada em estudos in vitro de toxicidade para novas moléculas.^{21,22}

Em relação às nanopartículas (NPs), seu principal envolvimento com temas relacionados à saúde se dá com o chamado Drug Delivery System (DDS), que consiste em utilizar uma NP para melhorar um parâmetro farmacocinético (absorção, solubilidade, distribuição, evitar metabolismos) ou farmacodinâmico (interação fármaco-receptor) de uma molécula.²³ Os tipos de NP são bastante variados, incluem estruturas baseadas em polímeros, metais, estruturas de carbono, lipídeos e emulsões.²⁴ Atualmente, o desenvolvimento de novas NP tem sido focado em possíveis aplicações para tratamento de câncer em função de resultarem em tratamentos mais efetivos que os convencionais, porém seu custo também é

elevado não sendo frequentemente escolhido.²⁵ Por outro lado, apenas garantir que a nanoestrutura promoverá o aumento do desempenho no sistema que está sendo aplicada não justifica a sua liberação para uso comercial. No que diz respeito a esta questão é necessário que haja segurança no seu uso, principalmente nas áreas que envolvem diretamente a saúde humana, como a medicina e o meio ambiente. Nesse contexto, existem diversos questionamentos na literatura²³⁻²⁷ sobre os possíveis efeitos que essas NPs podem causar ao organismo humano, principalmente em seu uso a longo prazo. Testes in vivo e in vitro tem demonstrado acúmulo dessas moléculas em tecidos, como também potencial dano ao DNA e inflamações.²⁷

As NPs também possuem ampla aplicação na agricultura, suas características distintas permitem alterações nas funções genéticas das plantas, redução do uso de fertilizantes, inseticidas e pesticidas e tornam a planta mais resistente ao ambiente.²¹ Por outro lado, estudos apontam que o uso NPs na agricultura também traz impactos ecológicos negativos. A contaminação do solo e da água por essas estruturas acarretam em problemas como inibição do crescimento de outras plantas e organismos que estão inseridas no ecossistema, provocando aumento do estresse oxidativo.²⁸

Desse modo, a inteligência artificial está emergindo como uma ferramenta promissora na predição da toxicidade, revolucionando a forma como moléculas são avaliadas, seus impactos na saúde humana e no meio ambiente. A integração de dados que configuram os mecanismos biológicos envolvidos com técnicas avançadas de machine learning permite uma análise mais precisa e detalhada das vias de toxicidade, proporcionando uma melhor compreensão e auxiliando na avaliação de riscos. O uso da plataforma ChemTunes•ToxGPS® demonstra os benefícios de se combinar diversos bancos de dados e métodos quantitativos para prever a toxicidade de novas moléculas. Em suma, a IA não só otimiza os processos de pesquisa e desenvolvimento, mas também pode contribuir significativamente para a tomada de decisões regulatórias, assegurando que as nanopartículas sejam mais seguras para uso comercial.

CONCLUSÃO

O uso de IA no desenvolvimento de NP oferece uma forma nova de otimizar pesquisas, além de garantir a segurança e eficácia da nova estrutura proposta. Isto se dá em um primeiro momento com a análise de grandes volumes de dados experimentais e teóricos oriundos de pesquisas já realizadas, podendo ser aplicado na síntese de nanopartículas a fim de modelar a nova estrutura desejada em consonância com a sua aplicação. Além disso, a IA tem se mostrado um aliado poderoso na área da toxicologia, uma vez que é capaz de prever possíveis efeitos biológicos que uma molécula desconhecida possa vir a apresentar. Nesse contexto, pode vir a desempenhar um papel crucial na avaliação da segurança das nanopartículas, principalmente pelo fato de haverem poucos estudos sobre os possíveis danos causados pelo uso destas substâncias. A capacidade de gerar dados mais consistentes na predição pode contribuir significativamente para decisões regulatórias mais seguras, assegurando que as nanopartículas possam ser usadas comercialmente sem comprometer organismos vivos. Por outro lado, vale ressaltar que a eficácia da IA depende da qualidade e quantidade dos dados disponíveis para o treinamento dos modelos, bem como da interpretação precisa dos resultados gerados. Portanto, para maximizar os benefícios desta integração, é essencial investir em pesquisas com dados de alta qualidade.

Em suma, a combinação de inteligência artificial e nanotecnologia se mostra uma combinação com grande potencial, capaz de remodelar o campo da pesquisa e aplicação de nanopartículas, oferecendo caminhos inovadores para otimizar processos de síntese, melhorar propriedades materiais e garantir a segurança nos avanços da nanociência.

REFERÊNCIAS

1. Torres-Solis, C. A.; Quiroz-Juárez, M. A. *Mundo Nano*. (2023), <https://doi.org/10.22201/ceich.24485691e.2023.31.69775>.
2. Sichman, J. S.; *Estudos avançados* (2021), doi: 10.1590/s0103-4014.2021.35101.004.
3. Lima, J. G. B. A. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil, 2023.
4. Baum, F.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2020.
5. Tao, H. et al.; *Nat. Rev. Mater.* **2021**, 6, 701.
6. Chen, X.; LV, H. *NPG Asia Mater.* **2022**, 14, 69.
7. Gasteiger, J.; Zupan, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 503.
8. Ahmadi Azqhandi, M. H. et al., *J. of Colloid and Interfa. Sci.* **2017**, 505, 278.
9. Lignos, I.; Maceiczky, R.; deMello, A. J.; *Acc. Chem. Res.* (2017), doi: 10.1021/acs.accounts.7b00088
10. Reiss, P.; Carrière, M.; Lincheneau, C.; Vaure, L.; Tamang, S.; *Chem. Rev.* (2016), doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00116
11. Cui, W.; Cao, Z.; Li, X.; Lu, L.; Ma, T.; Wang, Q.; *Powder Technol.* (2022), doi: 10.1016/j.powtec.2021.117078.
12. West, J. L.; Halas, N. J.; *Annu. Rev. Biomed. Eng.* (2003), doi: 10.1146/annurev.bioeng.5.011303.120723.
13. He, H.; Wang, Y.; Qi, Y.; Xu, Z.; Li, Y.; Wang, Y.; *Nano Energy* (2023), doi: 10.1016/j.nanoen.2023.108965.
14. Baharifar, H.; Amani, A.; *J. Pharm. Sci.* (2017), doi:10.1016/j.xphs.2016.10.013.
15. Furxhi, I.; Murphy, F.; Mullins, M.; Poland, C. A. *Toxicol. Lett.* (2019), doi: 10.1016/j.toxlet.2019.05.016.
16. Brown, N. et al.; *J. Comput. Aided. Mol.* (2020), doi:10.1007/s10822-020-00317.
17. Jia X.; Wang T.; Zhu H.; *Environ. Sci. Technol.* (2023) doi: 10.1021/acs.est.3c00653.

18. Tonoyan L; Siraki A.G.; *Front. Drug Discov.* (2024), doi:
10.3389/fddsv.2024.1336025.
19. Thi, T. V. T.; Agung, S. W.; Hilal, T.; Kil, T. C.; *J. of Chem. Infor. and Model*
(2023), doi: 10.1021/acs.jcim.3c00200.
20. Grenet, I.; Yonghua Y.; Comet, J.P.; Erol, G. *Inter. Conf. on Artif. Neural Networks*
(2018), doi:10.1007/978-3-030-01418-6_33.
21. David O Onyango et al.; *Toxic. Sci.*, doi:10.1093/toxsci/kfad082.
22. Donghyeon, K.; Jaeseong, J.; Jinhee, C.; *ACS Omega* doi:
10.1021/acsomega.4c04474.
23. Najahi-Missaoui, W.; Robert, D. A.; Cummings, B.S.; *Inter. J. of Mol. Sci.* (2021),
doi:10.3390/ijms22010385.
24. Chávez-García, D.; Juarez-Moreno, Karla; *IntechOpen* (2023),
doi:10.5772/intechopen.111883.
25. Karthikeyan, E.; Sivaneswari; S.; Anandakumar S.; *Biomed. Tec.* (2023),
doi:10.1016/j.bmt.2023.09.001.
26. Egbuna, C. et al.; *J. of Toxic.* (2021), doi:10.1155/2021/9954443.
27. Khalili. F. J; Jafari, S.; Eghbal, M.A.; *Adv Pharm Bull* (2015), doi:
10.15171/apb.2015.061.
28. Muthu, T.; Hee Youn Chi; Seung-Hyun Kim; *Plant Physiol. and Biochem* (2024),
doi:10.1016/j.plaphy.2024.108370.



*Imagem gerada por IA (ChatGPT, OpenAI) para fins ilustrativos

EXEMPLO DE IMPACTO DA IA EM ATIVIDADE ECONÔMICA: INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA OTIMIZAÇÃO DA PROSPECÇÃO DE PETRÓLEO EM RESERVATÓRIOS

João P. Abreu^{1,*}

1- Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

*e-mail: jpabreu@usp.br

Resumo:

Uma etapa que antecede a exploração e produção de campos de petróleo é a descoberta das reservas e a confirmação do seu potencial comercial. Trata-se de uma atividade onerosa e demorada, que envolve a aquisição e interpretação de dados geológicos complexos e da confirmação real, com a perfuração de poços exploratórios, atividade que a depender do campo de petróleo e do conhecimento da empresa envolvida, pode ter taxa de sucesso inferior a 50%. A interpretação de dados sísmicos com a utilização de inteligência artificial tem sido revolucionária nos últimos anos principalmente porque promove maior precisão das atividades de exploração, o que reduz os custos significativamente.

Palavras-chave: Exploração; Petróleo; Inteligência artificial

Artificial intelligence for optimization of oil prospection in reservoirs

Abstract: Before the exploration and production of oil fields, a preceding step in the entire process is the discovery of reserves and the confirmation of their commercial potential. This costly and time-consuming activity involves the acquisition and interpretation of complex geological data and real confirmation through the drilling of exploratory wells. Depending on the oil field and the knowledge of the involved company, the success rate of this activity can be less than 50%. The interpretation of seismic data using artificial intelligence has been revolutionary in recent years and is boosting results, especially with the increased accuracy of exploration activities, which significantly reduces costs.

Keywords: Exploration, Oil, Artificial intelligence

A Inteligência artificial na redução de custos e antecipação de projetos de produção de petróleo

Atualmente na indústria do petróleo são desenvolvidas plataformas inovadoras de análise de dados, cujo objetivo é mapear o potencial de produção de áreas disponíveis para estudos e porções de campos em desenvolvimento. Estas ferramentas integram grandes volumes de dados obtidos dos reservatórios de petróleo, possibilitando análises comparativas e o compartilhamento de informações.^{1,2}

No caso específico da Petrobras, há o programa estratégico CÉOS, que visa desenvolver os melhores modelos de reservatórios já construídos na indústria, com o objetivo de aumentar reservas, acelerar processos, reduzir riscos e custos com aquisição de dados, além

de antecipar a implantação de projetos. Para atingir este objetivo, o programa utiliza metodologias ágeis no desenvolvimento das soluções e tecnologias digitais, como a Inteligência Artificial, para solucionar os problemas associados à modelagem de reservatórios, alguns deles representando o limite do conhecimento. A utilização do CÉOS visa acelerar processos de reservatório e a implantação de projetos, assim reduzindo o tempo entre a declaração de comercialidade e o primeiro volume de óleo produzido para apenas mil dias.³

O resultado das primeiras entregas foi a redução em 80% do tempo da etapa de análise e consumo de dados para a modelagem geológica de reservatórios, contribuindo para a antecipação da fase de produção. Ao se ampliar desta forma e agilizar a oferta de dados sobre os campos, foi elevada a assertividade das decisões, com ganhos significativos para a implantação e a economicidade dos sistemas de produção.³

Inicialmente os ganhos se referem ao compartilhamento de informações. Milhares de dados sobre a dinâmica dos reservatórios são adquiridos diariamente e a proposta é permitir, por meio da Inteligência Artificial, que eles sejam disponibilizados e analisados em tempo real. Isso significa dar aos geólogos e geofísicos acesso a todas as informações existentes sobre os reservatórios mapeados pela empresa. Assim, ao começar a analisar os dados de uma nova área adquirida pela empresa, o especialista, por meio de busca, visualiza quais campos têm características semelhantes, quais soluções foram adotadas e as lições aprendidas.³



Dado Sísmico	Descrição
Localização	Identificação geográfica do ponto de medição.
Profundidade	Distância vertical até o ponto de interesse.
Velocidade Sísmica	Velocidade de propagação das ondas sísmicas através dos materiais.
Amplitude de Reflexão	Intensidade do eco recebido após as ondas sísmicas refletirem nas diferentes camadas geológicas.
Características Geológicas	Descrição das formações rochosas detectadas pelas ondas sísmicas.
Frequência das Ondas	Número de oscilações por segundo das ondas sísmicas, que ajuda na identificação da composição do material geológico.

Figura 1: Principais dados sísmicos obtidos na pesquisa geológica. Imagem gerada por IA (ChatGPT, OpenAI) para fins ilustrativos.

Por meio de algoritmos de Inteligência Artificial, a ferramenta sugere ao geólogo os melhores parâmetros a serem incorporados em sua análise. A ideia é capturar padrões de dados grandes e complexos e, com o uso da ferramenta, processar esse volume de informações, além de entregar resultados de modo mais rápido e assertivo, extraindo o máximo potencial dos dados.³

A atividade de levantamento sísmico constitui-se do uso de equipamentos e análises para que possam ser obtidas informações sobre reservatórios de petróleo e gás natural. É como se fosse uma “ultrassonografia”, visando encontrar e/ou monitorar estruturas com potencial para armazenar óleo e gás. Para realização das atividades de Pesquisa Sísmica são utilizadas fontes sísmicas, equipamentos conhecidos como canhões de ar (airguns), que emitem ondas sonoras, as quais penetram o subsolo marinho.⁴ Os receptores podem ser posicionados próximos à superfície da água, presos por cabos e rebocados pelos navios sísmicos. Esta tecnologia é chamada de streamer ou com cabos conforme a figura 2. As ondas são refletidas e captadas por receptores.⁴

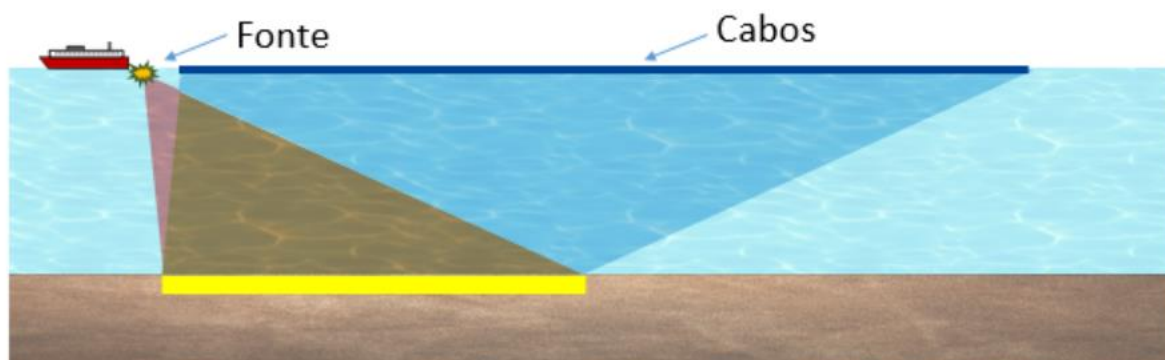


Figura 2: Ilustração da atividade dos navios pesquisadores

É possível também posicionar os receptores no fundo marinho durante a aquisição dos dados sísmicos, através das tecnologias Nodes de Fundo Oceânico (Ocean Bottom Nodes, OBN) (Figura 3a) e Monitoramento Permanente de Reservatório (Figura 3b Permanent Reservoir Monitoring, PRM).⁴

Os sinais captados pelos receptores são processados em computadores, resultando em imagens representativas das estruturas existentes na subsuperfície da Terra. Após análise das imagens por profissionais especializados, é possível verificar se as rochas têm possibilidade de conter reservatórios de petróleo e gás natural.⁴

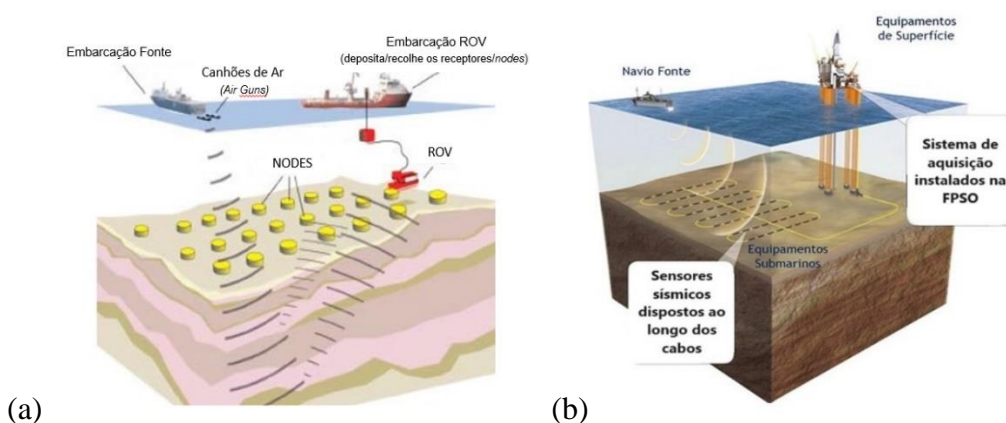


Figura 3. Tipos alternativos de aquisição de dados geológicos

Foi desenvolvido também o programa estratégico EXP100 que visa eliminar a necessidade da perfuração poços exploratórios para confirmar descobertas de petróleo. Os

programas CÉOS e EXP100 possuem grande sinergia pelo uso de inteligência artificial para potencializar a aplicação de dados geocientíficos nos projetos de Exploração e Produção, proporcionando ferramentas disruptivas aos geofísicos, geólogos e engenheiros de reservatórios e aumentando a geração de valor dos projetos.⁴

O funcionamento do CÉOS

O Centro de Excelência em Operações Submarinas (CÉOS) é uma instituição de ponta dedicada à inovação e ao aprimoramento das técnicas de exploração e produção de petróleo em ambientes submarinos. Utilizando avançados sistemas de inteligência artificial (IA), o CÉOS transforma grandes volumes de dados sísmicos em insights valiosos para a descoberta e avaliação de potenciais campos petrolíferos. Esses sistemas de IA incluem redes neurais convolucionais para a interpretação automática de dados sísmicos, aprendizado de máquina para análise preditiva e otimização de operações, além de algoritmos de aprendizado por reforço para planejamento estratégico de perfuração. Através da integração dessas tecnologias, o CÉOS garante maior precisão nas decisões de exploração, maximizando a eficácia operacional e minimizando riscos ambientais e econômicos.⁴

O Sistema emprega inteligência artificial (IA) de várias maneiras inovadoras para potencializar a aplicação de dados geocientíficos nos projetos de Exploração e Produção de petróleo. A seguir alguns exemplos de como a IA é utilizada:⁵

- Interpretação Sísmica Automatizada: A IA é usada para interpretar dados sísmicos, que são cruciais para identificar e avaliar reservatórios potenciais de petróleo e gás subterrâneos. Através de técnicas como aprendizado de máquina e processamento de imagens, a IA pode automatizar a análise de grandes volumes de dados sísmicos, identificando padrões que podem indicar a presença de hidrocarbonetos;
- Otimização de Perfuração: A IA ajuda a otimizar os planos de perfuração analisando dados geocientíficos e operacionais. Isso inclui a seleção de locais de perfuração ideais

e a definição de parâmetros operacionais que maximizam a eficiência e minimizam os riscos durante a perfuração;

- Modelagem e Simulação de Reservatórios: Utilizando técnicas avançadas de IA, o Sistema C pode criar modelos de reservatórios mais precisos e detalhados. Estes modelos permitem simulações que ajudam a prever o comportamento do reservatório sob diferentes cenários de produção, facilitando o planejamento e a gestão eficiente dos recursos.

O Sistema emprega inteligência artificial (IA) tendo como base as seguintes tecnologias:

- Aprendizado de Máquina Supervisionado: Este é um dos métodos mais comuns de IA, onde modelos são treinados usando grandes conjuntos de dados rotulados. No contexto do Sistema C, isso pode ser usado para interpretar dados sísmicos, onde o modelo aprende a identificar padrões associados a diferentes formações geológicas ou acumulações de hidrocarbonetos. Algoritmos como redes neurais convolucionais (CNNs) podem ser particularmente úteis para processar imagens sísmicas.
- Aprendizado de Máquina Não Supervisionado: Este método é usado para analisar dados sem etiquetas pré-definidas. É útil para identificar agrupamentos ou padrões naturais em dados geocientíficos, como a clusterização de propriedades do reservatório ou variações sísmicas que podem não ser imediatamente óbvias.
- Redes Neurais Profundas (Deep Learning): Especialmente útil para o processamento e interpretação automática de grandes conjuntos de dados, como imagens sísmicas e dados de poços. As redes neurais profundas podem ser treinadas para realizar tarefas complexas, como a identificação de zonas de fraturas ou a predição de propriedades do fluido em reservatórios.
- Processamento de Linguagem Natural (PLN): Embora menos comum em aplicações puramente geocientíficas, o PLN pode ser usado no Sistema C para analisar relatórios técnicos, registros de perfuração e outras documentações para extrair informações úteis e tendências históricas que podem informar decisões futuras.

- Reinforcement Learning (Aprendizado por Reforço): Este tipo de IA é particularmente útil para otimizar operações, como a perfuração ou a produção. O modelo aprende a tomar decisões, ajustando suas ações com base em feedbacks de performance, para maximizar um resultado desejado, como minimizar custos ou maximizar a extração de petróleo.⁵

Vejamos um exemplo mais detalhado e específico, incluindo dados fictícios, sobre como o Centro de Excelência em Operações Submarinas (CÉOS) poderia usar dados sísmicos para explorar um campo de petróleo chamado Campo Ômega.

Cenário: Exploração do Campo Ômega

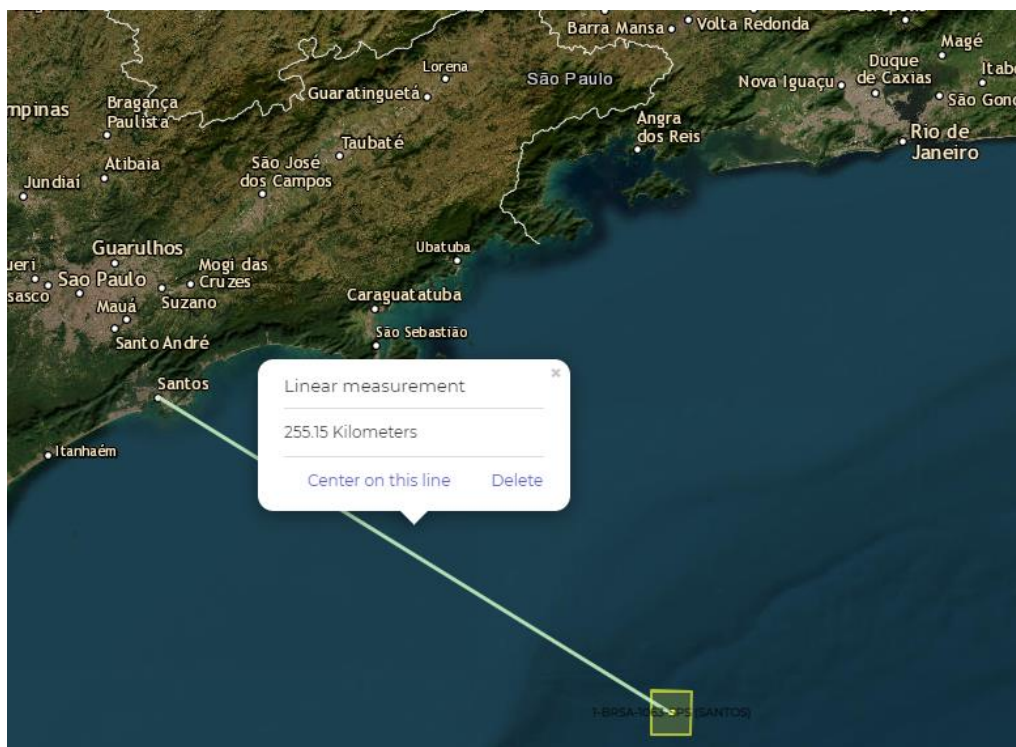


Figura 4: Exemplo de um campo real na Bacia de Santos

Área de interesse: Campo Ômega, localizado na Bacia de Santos.

Objetivo: Investigar e avaliar o potencial petrolífero da formação geológica Ômega, suspeita de conter significativas reservas de petróleo.

Dados Fictícios e Configurações:

- **Área de Interesse:** 50 km²
- **Profundidade do Reservatório:** 2.500 metros abaixo do leito marinho
- **Tecnologia de Aquisição Sísmica:** Sísmica 3D de última geração com um arranjo de 60 sensores oceânicos

Etapas 1: Aquisição e Processamento de Dados Sísmicos

- **Aquisição de Dados:** Utilizando navios equipados com canhões de ar, são emitidos pulsos sonoros que penetram até o subsolo marinho, sendo os ecos captados pelos sensores.
- **Processamento de Dados:** Aplica-se a técnica de migração sísmica pós-empilhamento para construir uma imagem clara da subsuperfície. Os dados são processados para corrigir distorções devido à salinidade da água e variações de temperatura.

Etapas 2: Interpretação Sísmica com IA

- **Dados de Treinamento:** O modelo de rede neural foi treinado usando um banco de dados de mais de 200 campos já explorados, contendo características de estruturas geológicas associadas a reservatórios produtivos.
- **Aplicação do Modelo:** A rede neural processa os dados sísmicos e identifica várias estruturas promissoras no Campo Ômega, incluindo uma grande falha anticlinal, indicativa de uma possível armadilha de petróleo.

Componente	Função
Camada de Entrada	Recebe imagens sísmicas representando cortes do subsolo.
Camadas Convolutivas	Aplicam filtros para detectar características geológicas importantes, como camadas e falhas.
Camadas de Pooling	Reduzem a dimensionalidade dos dados, mantendo apenas as características mais importantes.
Camadas Totalmente Conectadas	Analisa as características extraídas para fazer previsões sobre as propriedades geológicas.
Camada de Saída	Fornece as interpretações finais, como a presença de hidrocarbonetos ou o tipo de rochas.

- **Treinamento do Modelo:** Utiliza dados de campos já explorados para aprender a identificar padrões geológicos.
- **Aplicação do Modelo:** Aplicado a novos conjuntos de dados para prever a localização e a composição de potenciais reservatórios de petróleo.
- **Resultados de IA:** O modelo estima que a estrutura contém aproximadamente 120 milhões de barris de petróleo recuperável, com uma precisão de 85% baseada nas características sísmicas correlatas.

Etapa 3: Planejamento de Perfuração

- **Localização do Poço Exploratório:** Com base na interpretação da IA, é escolhido um local ótimo para a perfuração exploratória no ponto central da falha anticlinal.
- **Planejamento de Perfuração:** Decisões sobre a trajetória do poço, o tipo de broca e os parâmetros de perfuração são otimizados usando algoritmos de aprendizado por reforço para maximizar a probabilidade de sucesso e minimizar custos.

Etapa 4: Avaliação Econômica

- **Estimativas de Custos:** A perfuração do poço exploratório é estimada em \$50 milhões, incluindo os custos de logística e preparação do site.
- **Análise de Viabilidade:** Modelos de previsão econômica são aplicados para avaliar a viabilidade do projeto, assumindo um preço do barril de petróleo a \$60 e uma taxa de retorno esperada de 15% ao ano.

Decisão e Implementação

- **Apresentação ao Comitê Executivo:** Os resultados são compilados em um relatório detalhado, incluindo análises de riscos, potenciais recompensas e recomendações do sistema de IA.
- **Decisão:** Com base nas análises apresentadas, o comitê decide prosseguir com a perfuração exploratória no Campo Ícaro.

Este cenário fictício ilustra como o Sistema C poderia efetivamente utilizar técnicas avançadas de IA para transformar dados sísmicos em insights concretos sobre o potencial petrolífero de uma nova formação, conduzindo a decisões informadas sobre exploração e produção em condições desafiadoras. A IA neste caso pode reduzir os custos de exploração de forma direta reduzindo o número de poços exploratórios e até mesmo viabilizando a prospecção de um campo, com um potencial de milhões de barris e bilhões de reais.

CONCLUSÃO

O exemplo do Sistema CÉOS utilizando inteligência artificial (IA) para explorar o Campo Ômega ilustra claramente o impacto transformador da tecnologia nos processos de exploração de petróleo. A integração de IA na análise de dados sísmicos e no planejamento de operações não só aumenta a eficiência e precisão, mas também possibilita descobertas que podem não ser viáveis através de métodos convencionais. Este avanço tecnológico representa um salto significativo para a indústria petrolífera, promovendo uma exploração mais sustentável e economicamente viável. No entanto, a implementação da IA no mercado de trabalho traz consigo aspectos também negativos, além dos positivos. Por um lado, a automação e a otimização de processos podem reduzir a necessidade de mão de obra para tarefas repetitivas e perigosas, melhorando a segurança e permitindo que os trabalhadores se concentrem em funções mais estratégicas e criativas. Além disso, a necessidade de especialistas em IA e análise de dados está criando oportunidades de emprego, impulsionando a demanda por novas habilidades e conhecimentos. Por outro lado, a rápida adoção da IA pode resultar em desafios significativos, incluindo a desvalorização de certas competências tradicionais e possíveis desempregos em setores menos adaptados à digitalização. Além disso, há o risco de que a concentração de conhecimento técnico e a dependência de sistemas automatizados possam levar a uma perda de expertise prática essencial, especialmente em campos que exigem muito julgamento humano e experiência contextual.

Em conclusão, enquanto o Sistema C e tecnologias similares demonstram o potencial benéfico da IA, é crucial para as empresas e sociedades planejarem cuidadosamente a integração dessa tecnologia no mercado de trabalho. Isso inclui investir em educação e treinamento, adaptar políticas de emprego e desenvolver estratégias para mitigar os impactos negativos, assegurando que o avanço tecnológico beneficie a todos de maneira equitativa.

REFERÊNCIAS

1. Thomas, J. E.; *Fundamentos de Engenharia de Petróleo*, 2ª edição, Interciência, 2004.
2. Bangert, P. *Artificial Intelligence and Data Science in the Petroleum Industry*. Technical Insights, 2020.
3. <https://comunicabaciadesantos.petrobras.com.br/empreendimentos/pesquisa-sismica-maritima>, acessada em Outubro 2024.
4. <https://portal.petrobras.com.br>, acessada em Outubro de 2024. Inteligência Artificial: reduzimos em 80% etapa da modelagem de reservatórios - Portal Petrobras
5. Pandey, Y. N. *Machine Learning in the Oil and Gas Industry*. Apress, 2020.

OTIMIZAÇÃO DE CONEXÕES ELÉTRICAS EM ELETRODOS IMPRESSOS EM 3D

Ivan Verlangieri^{1*}, Thawan G. Oliveira¹, Fernando S. Lopes¹, Ivano G. R. Gutz¹, Lucio Angnes¹, Claudimir L. do Lago¹

1 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

ivanverlangieri@usp.br

Resumo: Embora a resistência elétrica de conectores metal-metal possa geralmente ser desconsiderada devido à sua baixa resistência de contato, isso não é o caso quando materiais semicondutores, polímeros condutores ou compósitos são empregados em sensores eletroquímicos. Este estudo se concentra no comportamento elétrico de trilhas de polímero condutor impressas em 3D e conexões com metais, visando melhorar e compreender suas limitações. O PLA com negro de fumo (CB-PLA) foi escolhido por suas propriedades elétricas favoráveis. Os resultados mostram que as trilhas impressas apresentam resistividade mais alta (17 Ωcm) que o filamento bruto (6 Ωcm). A resistência de contato elétrica (ECR) encontrada entre metais niquelados e CB-PLA foi consideravelmente alta, na ordem de 10^2 a $10^3 \Omega$. As descobertas indicam que, embora os sensores de polímero condutor impressos em 3D mostrem promessa, a consideração cuidadosa do ECR e dos efeitos térmicos é crucial para um desempenho confiável.

Palavras-chave: sensores eletroquímicos, impressão 3D, resistência de contato elétrica

Optimizing electrical connections in 3D printed electrodes

Abstract: While the electrical resistance of metal-to-metal connectors can usually be disregarded due to their low contact resistance, this is not the case when semiconductor materials, conductive polymers, or composites are employed in electrochemical sensors. This study focuses on the electrical behavior of 3D-printed conductive polymer tracks and connections to metals, aiming to improve and understand their limitations. Carbon black PLA (CB-PLA) was chosen for its favorable electrical properties. Results show that the printed tracks exhibit higher resistivity (17 Ωcm) than the raw filament (6 Ωcm). The electrical contact resistance (ECR) found between nickel-plated metals and CB-PLA was considerably high, in the order of 10^2 to $10^3 \Omega$. The findings indicate that while 3D-printed conductive polymer sensors show promise, careful consideration of ECR and thermal effects is crucial for reliable performance.

Keywords: electrochemical sensors, 3D printing, electrical contact resistance

Introdução

Sensores eletroquímicos, como os voltamétricos e amperométricos, podem ser vistos como três seções principais: a superfície eletroativa, responsável pelo comportamento sensorial desejado; um substrato do eletrodo, cuja superfície é eletroativa ou serve como suporte para a deposição de diferentes materiais ou modificações para alcançar a seletividade e sensibilidade desejadas; e as conexões e trilhas elétricas que ligam ao potenciostato ou outro circuito eletrônico, ao qual os eletrodos de referência e eletrodos auxiliares são conectados separadamente.

A condução da corrente elétrica até e a partir do eletrodo é feita por uma combinação de fios, cabos, trilhas de placas de circuito impresso e outros materiais condutores, referidos coletivamente como "trilha". Normalmente, essas trilhas são feitas de fios e conectores de metais como cobre ou cobre niquelado, conectores banhados a ouro e solda de estanho-chumbo, com resistência muito baixa ($\ll 1 \Omega$). Além disso, quando superfícies condutoras diferentes entram em contato, surge uma resistência adicional chamada resistência de contato elétrico (ECR).

A ECR refere-se à resistência encontrada quando a corrente flui entre duas superfícies condutoras em contato, influenciada por fatores como área de contato, rugosidade, camadas de óxido e umidade. A ECR entre dois segmentos metálicos conectados por solda, crimpagem ou simples pressão é baixa. Assim, o potencial de queda de tensão ôhmica (queda de potencial iR) sobre essa trilha é pequeno e geralmente desprezível para fins práticos, assumindo-se que o potencial no substrato do eletrodo seja o mesmo que no potenciostato. No entanto, o mesmo não se aplica quando materiais semicondutores, polímeros condutores ou compósitos são usados nas trilhas, conectores ou no substrato do eletrodo.

Nos últimos anos, os processos de impressão 3D – especialmente a modelagem por fusão e deposição (FDM) – de materiais puros e compósitos abriram novas possibilidades para a produção de sensores e dispositivos analíticos.¹⁻⁴ Nesse contexto, diversos grupos propuseram o uso de polímeros condutivos para criar tanto o substrato do eletrodo quanto sua fiação e conexões.^{5, 6} Embora reconheçam a importância da resistência elétrica desses novos materiais, os estudos geralmente focam na investigação dos dispositivos como sensores eletroquímicos.

Este estudo muda o foco das possibilidades e do comportamento da superfície eletroativa para as trilhas e conexões, envolvendo materiais impressos em 3D na construção dos dispositivos, visando a uma compreensão mais profunda do comportamento de um polímero condutivo típico.

Experimental

Um corpo de prova foi projetado e construído:

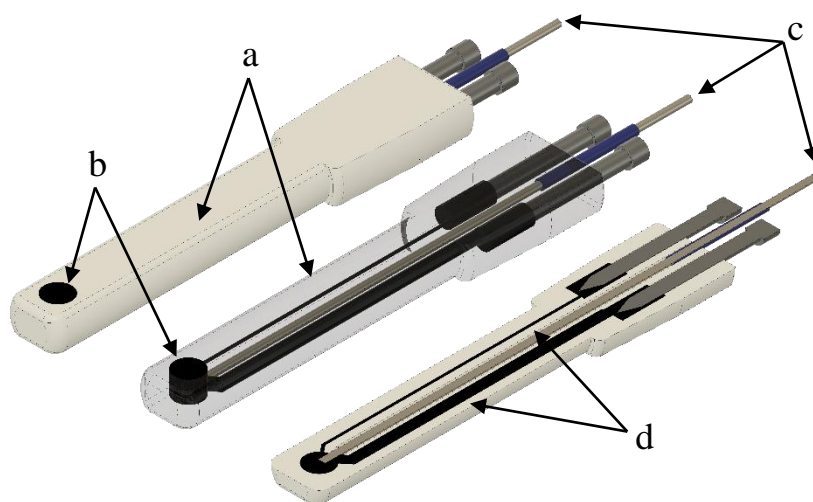


Figura 1. Dispositivo eletroquímico totalmente impresso por FDM (com exceção dos contatos metálicos), em visão completa e em corte transversal: um corpo de PLA não condutivo (a) contendo uma superfície eletroativa de PLA-CB (b) sendo conectada diretamente por uma corda de guitarra (c). Duas trilhas de PLA-CB, uma com diâmetro de 2 mm e outra de 0,5 mm, se apresentam como conexão alternativa (d).

Para os testes foram criadas três conexões diferentes para o mesmo eletrodo: duas com CB-PLA de diâmetros de 0,5 mm e 2,0 mm, terminando a trilha com um furo no diâmetro adequado para a inserção de um terminal metálico, e uma com um condutor inteiramente metálico e ferromagnético

(corda de guitarra). A conexão de 0,5 mm tem alta resistência (44 k Ω), enquanto a de 2,0 mm tem menor resistência (2,7 k Ω). A corda de guitarra apresenta resistência inferior a 1 Ω . Todas as conexões CB-PLA/metal contribuem com uma ECR adicional de cerca de 102 Ω . Assim, é possível avaliar o comportamento do eletrodo – cuja resistência é de cerca de 10 Ω – usando conexões com resistências variando em três ordens de magnitude: 10² Ω (corda), 10³ Ω (2,0 mm) e 10⁴ Ω (0,5 mm). Experimentos de voltametria cíclica (CV) de uma solução 0,6 mmol L⁻¹ de [Ru(NH₃)₆]³⁺ em KCl 0,1 mol L⁻¹ foram inicialmente realizados na faixa entre -0,5 e 0,3 V.

Uma solução inovadora para a conexão metal/semicondutor foi desenvolvida, chamada Contato por Polímero Soldado (WPC). O contato contendo um prego ferromagnético é inserido na bobina de um indutor elétrico (ZVS) que aquece apenas o prego. O filamento então funde uniformemente ao redor deste, melhorando o contato e permitindo conexões reproduzíveis e confiáveis. A Figura 1 demonstra a implementação do WPC em um eletrodo impresso em 3D para avaliar a resistência de suas trilhas e contatos. Após testes, pregos de aço niquelado mostraram-se uma opção robusta e resistente à corrosão. O perfil de entrega de potência do circuito indutor também foi caracterizado (Figura 2), o que possibilitou um melhor posicionamento durante a manufatura dos contatos.

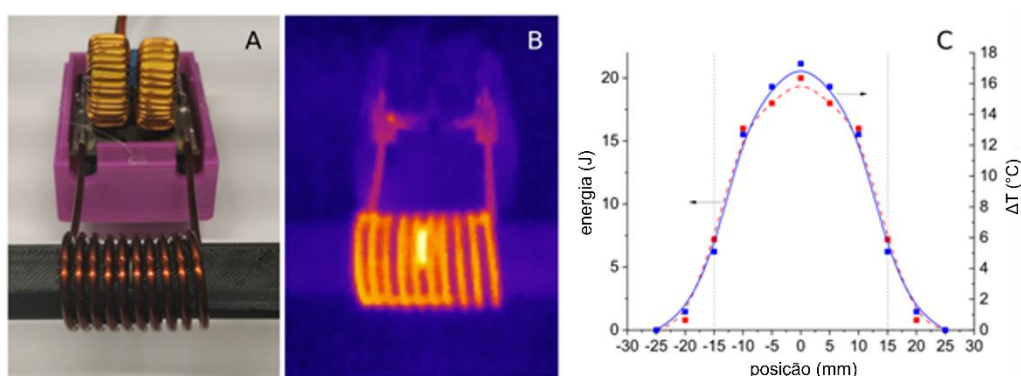


Figura 2. Aquecimento por indução usando um módulo ZVS (A). Quando 8 V são aplicados ao módulo, a bobina transfere energia a uma arruela de aço de 10 mm inserida em um suporte de PLA (B); o que resulta em aumento de temperatura, dependendo da posição da arruela ao longo do eixo da bobina (C). A posição 0 mm está no centro da bobina que se estende até ± 15 mm (linhas pontilhadas verticais em (C)). A energia – e, consequentemente, a temperatura – no centro é aproximadamente três vezes maior do que nas extremidades da bobina. No entanto, algum aquecimento sempre ocorre em partes ferromagnéticas, mesmo a alguns milímetros de distância da bobina.

Resultados e Discussão

Quando estes dispositivos são integrados a um circuito real, a ECR torna-se relevante. Embora a resistência entre metais seja muito baixa ($< 10^{-2}$ Ω) e possa ser desprezada com correntes baixas, o contato entre um polímero condutor e metal tende a ser mais resistivo.^{7,8} Uma forma simples de usar eletrodos impressos em 3D é aplicar pressão para criar o contato entre o polímero e as partes metálicas como parafusos ou presilhas. Contudo, esse contato pode ser instável, gerando variações na ECR e aumentando o nível de ruído ou a irreprodutibilidade.

Para avaliar esse comportamento, um disco impresso em 3D com 5 mm de diâmetro e 4 mm de espessura foi pressionado a 400 kPa entre fitas de aço niquelado:

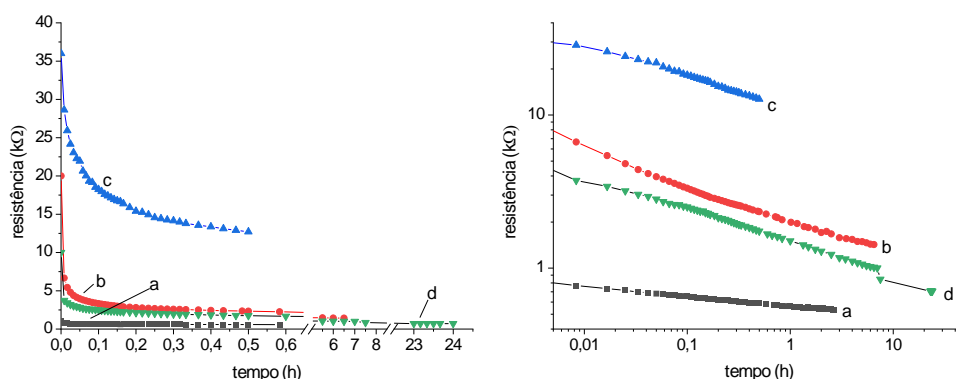


Figura 3. Resistência ao longo do tempo de um disco impresso em 3D com diâmetro de 5 mm e espessura de 4 mm, pressionado a 400 kPa entre duas fitas de aço niquelado. A resistência inicial do conjunto foi de 1 kΩ (a) e, embora parecesse estável, o gráfico logarítmico mostra uma diminuição contínua ao longo das horas. Após lixar as superfícies do disco com lixa grão 500, a resistência subiu para 20 kΩ e, novamente, diminuiu com o tempo (b). Após 6,5 horas, o experimento foi interrompido e o disco descansou por 5 minutos. Ao restabelecer o contato, a resistência voltou a níveis altos (c) – ainda mais altos que no início do experimento (b) – e uma nova diminuição foi observada. O disco foi retirado novamente e desta vez aquecido em uma superfície de vidro a 100°C por 1 minuto de cada lado. Isso resultou em uma redução significativa na ECR, mas a tendência de queda persistiu (d). Durante os experimentos, acomodações mecânicas, como a observada em torno de 7 horas, podem alterar a resistência do conjunto. Ainda assim, a resistência continuou a diminuir após 24 horas de experimento.

Quedas ôhmicas, geralmente desprezíveis, tornam-se relevantes quando materiais com grande resistência como o PLA-CB são utilizados. Foram desenvolvidos parâmetros para compensação matemática da resistência:

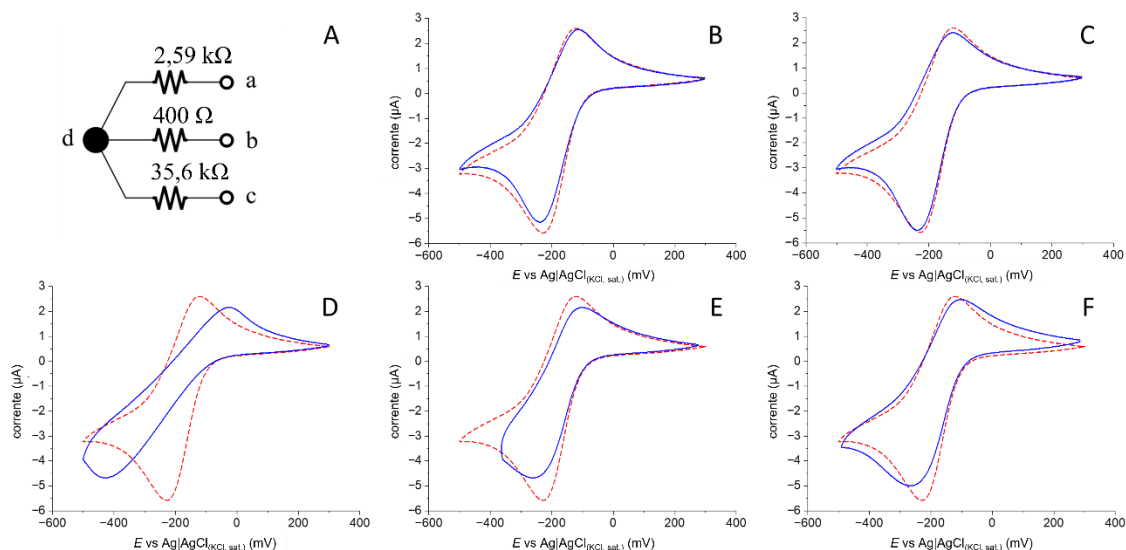


Figura 4. Voltametrias cíclicas de uma solução de $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ 0,6 mmol L⁻¹ em eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ foram realizadas usando o mesmo eletrodo (d) (representado na figura 1), e suas três diferentes trilhas. As resistências no circuito equivalente foram determinadas experimentalmente (A) e usadas para corrigir os voltamogramas. O voltamograma com a conexão de corda de guitarra (b) foi usado como referência (B a F). CVs deformadas foram obtidas com a trilha de 2,0 mm (a) (B) e, mais acentuadamente, com a de 0,5 mm (c) (D), de maior resistência. A correção ponto a ponto do valor de queda ôhmica aproximou os picos ao CV de referência (E). Antecipando a queda de tensão com base nas correntes nos potenciais de comutação, a deformação foi minimizada para as trilhas mais resistivas (C e F).

O comportamento característico de um sensor é determinado por sua superfície eletroativa. Seu substrato, juntamente com qualquer cabeamento ou conexões, não afeta esse perfil. No entanto, dependendo da magnitude da corrente que passa pelo circuito, pode ocorrer uma queda de tensão significativa devido à queda de potencial iR e, conseqüentemente, a superfície eletroativa experimentará um offset de potencial. Portanto, o processo eletroquímico que ocorre corresponderá à diferença de potencial real na interface eletrodo/eletrólito, em vez da aplicada pelo instrumento, que assume que o eletrodo de trabalho está estabilizado em zero volts.

Esse comportamento pode ser claramente explicado pelos experimentos mostrados na Figura 4. O mesmo eletrodo, quando conectado pela trilha de 0,5 mm, exibe uma forma que parece completamente diferente em comparação ao uso da corda de guitarra (D). No entanto, quando o offset de potencial é subtraído do valor de potencial aplicado, os potenciais de pico alinham-se de forma próxima aos valores esperados (E).

Conclusões

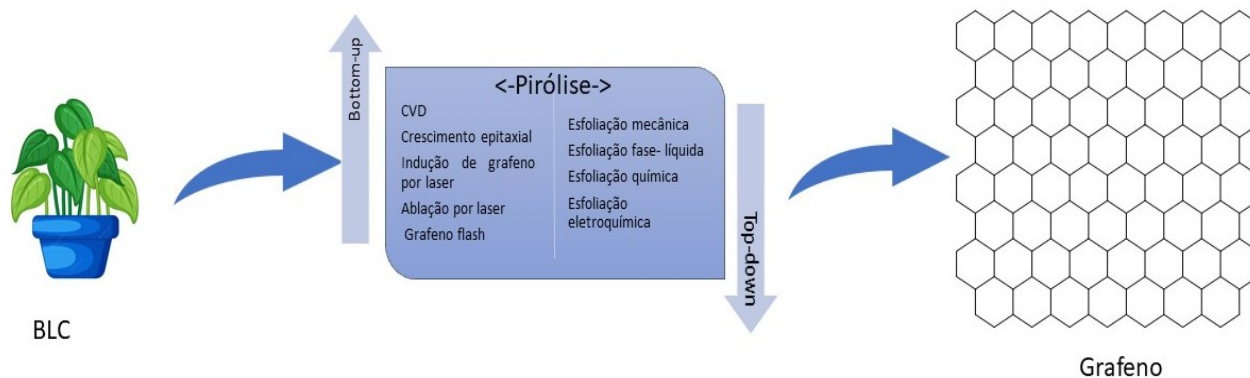
Enquanto a resistência nas trilhas pode contribuir significativamente para a resistência total, foi mostrado que a resistência de contato elétrica (ECR) entre polímero e metal pode ser o fator mais relevante que afeta a estabilidade, reprodutibilidade e ruído nas medições. Nesse contexto, a utilização de WPC é uma estratégia atrativa, pois aumenta a estabilidade, reduz a ECR e é fácil de implementar. A resistência do filamento condutor pode se tornar um fator crucial no uso de eletrodos de trabalho impressos em 3D e na interpretação de resultados voltamétricos. No entanto, demonstramos que o perfil eletroquímico é independente desta resistência nas conexões elétricas.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro da FAPESP (2017/13137-5) e as bolsas concedidas pelo CNPq (307259/2021-8, 180838/2024-5, 308996/2023-2 e 141495/2023-5) e pela FAPESP (2018/13960-6).

Referências

1. Veloso, W. B. et al.; *Electrochim. Acta* **2023**, 449, 142166.
2. Jeon, J. G. et al.; *Sensors* **2021**, 21 (5), 1560.
3. Zheng, Y. L. et al.; *Materials* **2021**, 14 (14).
4. Pradela, L. A. et al.; *Anal. Chem.* **2023**, 95 (28), 10634-10643.
5. Veloso, W. B. et al.; *Anal. Chem.* **2024**.
6. Stefano, J. S. et al.; *Anal. Chem.* **2022**, 94 (17), 6417-6429.
7. Daniel, F. et al.; *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* **2018**, 99 (5-8), 1215-1224.
8. Lange, U. et al.; *J. Electroanal. Chem.* **2008**, 622 (2), 246-251.



Scheme for the conversion of lignocellulosic biomass into graphene

GRAFENO DE RESÍDUOS LIGNOCELULÓSICOS: UMA REVISÃO DOS MÉTODOS DE OBTENÇÃO

Renan H. S. Fernandes^{1,2,*}, Patrícia K. Yasumura², Márcia B. Cardoso², Denise F. S. Petri¹

1- Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

2- Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo (IPT), São Paulo, SP.

*e-mail: renanhenriqued@gmail.com

GRAPHENE FROM LIGNOCELLULOSIC WASTE: A REVIEW OF PRODUCTION METHODS

Abstract: Lignocellulosic biomass has emerged as a promising source for graphene production due to its dense carbon structure and renewable nature. With the application of sufficient heat, its fractions (cellulose, hemicellulose and lignin) can be decomposed by pyrolysis into composites of partially defective carbon sheets with aromatic rings (similar to graphite). This process can be used as a precursor to the synthesis of graphene.

Various techniques are used to synthesize graphene from lignocellulosic biomass, including pyrolysis, mechanical and chemical exfoliation, carbon growth by chemical vapor deposition and epitaxial, and laser induction and flash Joule heating. This review provides an insight into the composition of lignocellulosic biomass and the mechanisms mentioned for the production of graphene-based materials, covering a variety of parameters and results.

Keywords: Lignocellulosic biomass; Graphene derivatives; Top-down methods; Bottom-up methods.

INTRODUÇÃO

O grafeno é um nanomaterial bidimensional (2D) constituído por átomos de carbono com hibridização sp^2 compactados numa estrutura de uma ou poucas camadas em forma de colmeia¹, sendo que estas empilham-se para formar o alótropo cristalino 3D do carbono, chamada de grafite, e outros alótropos de carbono como o nano tubo de carbono e o fulereno (Figura 1).²

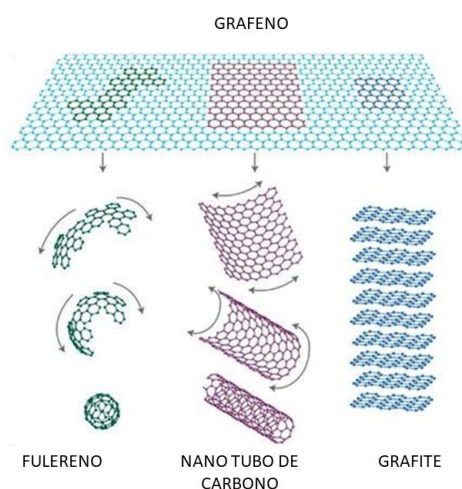


Figura 1. Diversas formas de carbono: Grafeno, fulereno, nano tubo de carbono e grafite
*Adaptado de Geim e Novoselov (2007)*³

Embora o grafeno seja definido como uma monocamada de átomos de carbono, várias estruturas com espessuras superiores continuam a ser estruturas grafíticas 2D e podem ser classificadas da seguinte forma: uma camada grafítica é conhecida como grafeno de monocamada ou de camada única, duas camadas são conhecidas como grafeno de bicamada. O grafeno de poucas camadas (FLG) refere-se a uma estrutura de grafeno com mais de 3 a 10 camadas.⁴

A caracterização do grafeno é crucial para entender suas propriedades e garantir sua aplicabilidade em diversas áreas tecnológicas. Técnicas como espectroscopia Raman, fisissorção de gás pelo método Brunauer-Emmett-Teller (BET), microscopia eletrônica de transmissão (TEM), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia de força atômica (AFM), são empregadas para analisar as propriedades estruturais, químicas e físicas do grafeno.⁴ Em 2021 foi publicada a norma ISO/TS 21356-1:2021, que estabelece diretrizes para a caracterização estrutural do grafeno, garantindo reprodutibilidade e comparabilidade dos resultados.⁵

O grafeno é um material extremamente valioso, com valor de revenda de US\$60.000,00 até US\$200.000,00 por tonelada⁶, e tem atraído muita atenção nos últimos anos devido às suas excelentes propriedades eletrônicas, ópticas, magnéticas, térmicas e mecânicas.⁷

Os grafenos comerciais existentes têm um alto valor de mercado devido à procura excessiva em comparação à sua oferta limitada, reduzindo a probabilidade de sua utilização em várias aplicações.⁸ Como consequência, há um foco global na síntese de grafeno a partir de fontes naturais e ambientalmente benignas para atender à necessidade crescente de produção em massa de grafeno com baixo custo e sustentabilidade a longo prazo.⁹ Estudos recentes focam na utilização de biomassa lignocelulósica para a produção de derivados de grafeno com baixo custo, embora avaliações anteriores indiquem que maior rendimento compromete a qualidade do grafeno, limitando sua comercialização.¹⁰ No entanto, já foi relatado que nanoplaquetas de óxido de grafeno de alta qualidade foram sintetizadas utilizando *biochar* derivado de resíduos lignocelulósicos agroindustriais.

Nos últimos anos, diversas abordagens foram publicadas para a exploração de biomateriais, devido à sua natureza não perigosa, custo relativamente baixo e fácil disponibilidade no mercado. Especial atenção tem sido dada aos derivados de grafeno de alta qualidade, que apresentam rendimentos elevados e serão discutidos com mais detalhes nas próximas seções.¹¹ Esta revisão descreve métodos eficazes para obter derivados de grafeno a partir de biomassa lignocelulósica (BLC), focando nas limitações técnico-econômicas associadas à cada método.

MÉTODOS PARA OBTENÇÃO DO GRAFENO

A síntese de grafeno tem sido foco de muitas pesquisas e diversos métodos foram relatados para transformar grafite em grafeno. Estes métodos podem ser divididos em duas categorias principais: a abordagem *top-down* (do *bulk* para o nano) e a *bottom-up* (de átomos para o nano).¹² Enquanto a abordagem *top-down* inclui métodos como esfoliação mecânica (líquida ou seca), química e eletroquímica; a abordagem *bottom-up* inclui métodos como de: deposição química de vapor (CVD), crescimento epitaxial, indução de grafeno por laser, ablação por laser e grafeno flash.¹²⁻¹⁴ O CVD talvez seja o método mais conhecido de *bottom-up*, enquanto a oxidação do grafite seguida de uma esfoliação química (método de Hummer e suas modificações) é a metodologia mais conhecida de *top-down*.¹⁵

A **Figura 2** exemplifica, de forma simplificada, como ocorrem as abordagens *top-down* e *bottom-up* (Figura 2a) e dá exemplos de algumas rotas para síntese de grafeno (Figura 2b).

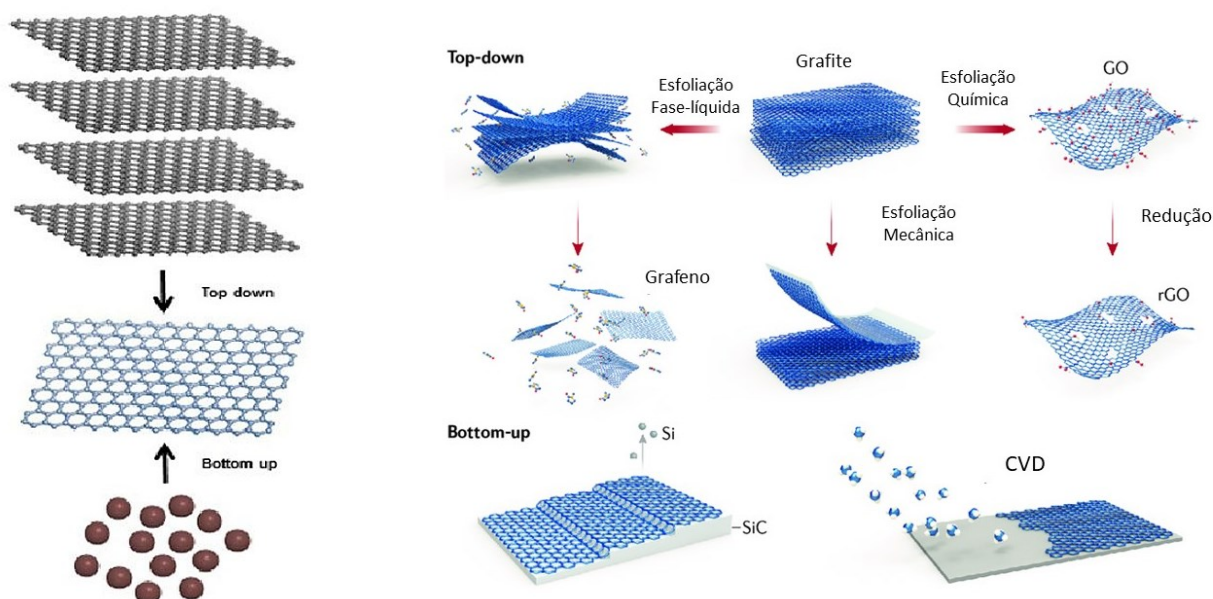


Figura 2. (a) Esquema das abordagens top-down e bottom-up, (b) esquema das rotas de síntese de grafeno – Adaptados de Shams et al., (2015)¹² e Wang et al., (2018)¹⁶

O método que impulsionou a popularização do grafeno, devido à sua simplicidade de implementação, foi a clivagem micromecânica do HOPG (grafite pirolítico altamente orientado).¹⁷ O grafeno rapidamente se tornou disponível em todos os laboratórios de pesquisa, e os cientistas logo perceberam seu potencial devido às suas incríveis propriedades mecânicas, elétricas e térmicas. O grafeno monocamada derivado do HOPG é monocristalino e de alta qualidade. No entanto, a produção e identificação de monocamadas é demorada, com baixo rendimento e cristais de tamanho e forma aleatórios.²⁶ Esses desafios motivaram os cientistas a desenvolver métodos para produzir grafeno de alta qualidade e em grande escala, por meio do crescimento epitaxial ou deposição química de vapor. Se o objetivo não for a produção de filmes de grafeno de grande área, mas de flocos ou plaquetas de grafeno de alto rendimento, outros métodos, como esfoliação química ou eletroquímica, métodos elétricos e técnicas relacionadas a laser, são mais convenientes.^{17,26} A **Tabela 1** apresenta um resumo de técnicas de obtenção de grafeno utilizando as abordagens *top-down* e *bottom-up*, assim como as características dos grafenos obtido por essas técnicas, encontrados na literatura.

Tabela 1. Resumo literário dos métodos de obtenção de grafeno e suas características

Abordagem	Técnica	Método	Descrição do método	Características do grafeno	Ref.
Top-down	Esfoliação a partir de grafite	Clivagem micro mecânica	Delaminação manual de grafite de alta qualidade	Flocos monocamada de baixo rendimento e alta qualidade flocos de camada, cristais simples	17
		Esfoliação em fase líquida	Delaminação de grafite em fase líquida assistida por surfactantes	Larga escala, flocos com poucas camadas, alta qualidade	18
		Esfoliação química	Intercalação e delaminação induzidas quimicamente de grafite	Alto rendimento, flocos de mono e poucas camadas de grafeno, não apresentam alta qualidade	19
		Esfoliação eletroquímica	Expansão e delaminação induzidas eletroquimicamente de grafite	Alto rendimento, flocos irregulares de mono e poucas camadas, baixo custo, não apresentam alta qualidade	20
		Crescimento Epitaxial	Sobre SiC Filme epitaxial crescido termicamente na superfície de carbetto de silício cristalino	Baixo rendimento, película de grafeno monocamada de alta qualidade, custo elevado	21
Bottom-up	CDV	Utilização de catalisadores metálicos	Decomposição térmica de um precursor de carbono e deposição de uma película de grafeno sobre uma película de catalisador	Película de grafeno policristalino de baixo rendimento, película de grafeno de alta qualidade	22
	Laser	Indução de grafeno por Laser	Irradiação laser em camadas ou películas poliméricas	Baixo rendimento, estrutura gráfica tipo espuma, baixa qualidade	23
		Ablação de grafite por laser	Irradiação com laser pulsados bombardeando alvos de grafite	Alto rendimento, flocos de mono e poucas camadas, método verde, baixo custo	24
	Descarga elétrica	Flash grafeno	Aquecimento por efeito de Joule de precursores de carbono sob alta tensão	Flocos de grafeno monocamada de alto rendimento e alto custo	25

Fonte: Adaptado de Gutiérrez-Cruz *et al.* (2022).²⁶

CONVERSÃO DE BLC EM GRAFENO E DERIVADOS

Cerca de 55 % do peso do BLC é composto por moléculas de cadeias longas de carbono, hidrogênio e oxigênio, o que o torna uma matéria-prima alternativa confiável para a conversão de materiais semelhantes ao grafeno, como o óxido de grafeno e o óxido de grafeno reduzido (b-GO e b-rGO, respectivamente), que exigem um material de partida rico em carbono desenvolvida por qualquer método *top-down*.²⁷

O tratamento térmico é conhecido por produzir *biochar* e carvão ativado por meio de torrefação, carbonização e ativação.²⁸ A valorização do BLC como alternativa ao carvão, do qual se obtém o grafite, precisa ser tratada para obter resultados comparáveis, especialmente em termos de composição química e características estruturais. A grafitização organiza o carbono em uma estrutura semelhante à do grafite, removendo outros constituintes em altas temperaturas.

Técnicas de síntese de materiais de grafeno *bio-based* (b-GO e b-rGO) amplamente discutidas na literatura incluem esfoliação e crescimento de carbono. A esfoliação, como a mecânica e o método de Hummers por exemplo, é a técnica mais utilizada para transformação da BLC em derivados de grafeno devido à sua escalabilidade, facilidade de processo, reação em condições brandas e baixo custo. O CVD e o crescimento de carbono usam biomassa degradada para depositar moléculas de gás carbônico em uma superfície metálica, formando grafeno.

No entanto, essas abordagens não foram bem aceitas pelo setor industrial, que busca métodos mais ecológicos e menos onerosos.²⁸

Pirólise

A pirólise converte a biomassa em materiais ricos em carbono, removendo compostos de baixo peso molecular ao expor a matéria-prima ao calor. Esse processo de carbonização em baixa temperatura, seguido de grafitização em alta temperatura, é comumente usado para

produzir bio-grafeno (b-G).²⁹ Durante a pirólise, a biomassa é termicamente decomposta em *biochar*, bio-óleo e gás de síntese na presença de pouco ou nenhum oxigênio. A pirólise pode ser rápida, moderada ou lenta, dependendo do produto final pretendido.²⁶

Em um trabalho desenvolvido por Debbarma et al. (2019), o bagaço de cana-de-açúcar foi convertido em b-rGO usando diferentes temperaturas de pirólise: 250°C, 350°C e 450 °C, com tempo de aquecimento de 60 min, 30 min e 10 min. Anéis poliaromáticos formados a partir de monômeros de glicose decompõem-se em estruturas semelhantes a grafite quando aquecidos a 200 °C.³⁰ De acordo com Tursi (2019), a folha de grafeno foi formada a 350 °C, enquanto temperaturas mais baixas resultaram em estruturas menos aromáticas e temperaturas mais altas mostraram aumento na formação de partículas.³¹

Kusuma *et al.* (2018)³² produziram grafite a partir de bagaço, cascas de coco e cascas de arroz. Primeiro, esses materiais foram lavados com água para remover contaminantes solúveis e secos em estufa por 24 h. Em seguida, foram moídos e peneirados. Os resíduos peneirados foram incinerados em um forno a 550 °C por 3 h sob pressão atmosférica. Como os três materiais contêm grandes quantidades de sílica, esta foi removida com HF. Para isso, 10 g de grafite foram suspensos em 30 mL de HF a 40 %, aquecido e agitado por 3 horas. A suspensão foi então lavada com água destilada e seca. O grafite resultante foi analisado usando XRD e espectroscopia Raman, e posteriormente foi transformado em óxido de grafeno por esfoliação química (Hummers modificado).³³

O foco na carbonização permite que o carbono fixo seja ativado para formar uma estrutura semelhante ao grafite. Embora as altas temperaturas possam ser o método mais eficaz de quebrar as estruturas de biomassa, a desvantagem é um tempo de processamento mais longo.²⁶ Durante o processo de grafitização, o carbono é aquecido por um longo período, resultando em uma estrutura cristalina ordenada característica dos sólidos. Temperaturas de até 3 000 °C são necessárias para o processo.³³ Porém, em estudos anteriores, a grafitização da BLC ocorreu principalmente entre 900 e 1200 °C, possivelmente devido à limitação do equipamento de aquecimento usado em laboratórios. A grafitização acima de 2000 °C pode

ser problemática devido ao ponto de fusão da cerâmica usada para conter a amostra. No entanto, é possível grafitizar em temperaturas muito altas ($> 2\,000\text{ }^{\circ}\text{C}$). Fujisawa et al. (2019)³⁴ e Chen et al. (2016)³⁵ grafitizaram com sucesso casca de arroz e palha de trigo a $2000\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $2400\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando um forno de indução e um forno de grafite, respectivamente.

Em seu trabalho, Tang preparou microcristais de grafeno (GMC) a partir de lignina usando carbonização hidrotérmica a $450\text{ }^{\circ}\text{C}$ e grafitação a $1\,200\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob fluxo de N_2 .³⁸ O GMC resultante tinha um teor de carbono de 93,3 %. O XRD caracterizou as camadas de grafeno, revelando planos de reflexão 002, em $2\theta = 26,5^{\circ}$. Os espectros Raman do GMC mostraram uma banda D a $1\,339\text{ cm}^{-1}$, uma banda G a $1\,591\text{ cm}^{-1}$ e uma banda 2D plana a $2\,655\text{ cm}^{-1}$. Esses resultados são consistentes com o rGO, indicando a presença de grupos de oxigênio nas folhas de grafeno das amostras de GMC.

O produto final da pirólise é influenciado pela temperatura, taxa de aquecimento e tempo de permanência. Temperaturas mais altas produzem materiais com aparência queimada, enquanto temperaturas mais baixas causam repolimerização, resultando em mais *biochar*. Essa flexibilidade torna a pirólise útil para produzir grafeno, seus derivados e também seus precursores.²⁶

Esfoliação mecânica

O grafite é composto por camadas empilhadas de folhas de grafeno mantidas juntas por forças de van der Waals. A princípio, é possível produzir grafeno a partir de uma folha de grafite de alta pureza se essas ligações forem quebradas. A esfoliação e a clivagem usam energia mecânica ou química para romper essas ligações e separar folhas individuais de grafeno.³⁷

Em 2008, Hernandez e colaboradores descreveram a síntese de grandes quantidades de filmes de grafeno por esfoliação de grafite em fase líquida, apresentando pela primeira vez o método de sonicação para esfoliação mecânica. Devido à forte interação entre o solvente e as camadas de grafeno, a esfoliação e a solvatação subsequente têm uma quantidade de energia necessária para promover um processo mais baixa que a energia gerada.³⁹

Em outro estudo, Shams *et al.* (2015) usaram sonicação para esfoliar o *biochar* das folhas de cânfora. Os resultados mostraram que, após grafitação da biomassa a 1200 °C e 15 min de sonicação, as folhas de grafeno foram suspensas, resultando em qualidade de grafeno comparável à do grafeno puro.¹¹

A **Figura 3** ilustra alguns processos de esfoliação de óxido de grafite (GtO) por fase-líquida utilizados por Park *et al.*, (2017). No trabalho, o GtO foi preparado sob as mesmas condições experimentais e o tempo de esfoliação foi mantido constante em todos os casos para a obtenção de GO.³⁹

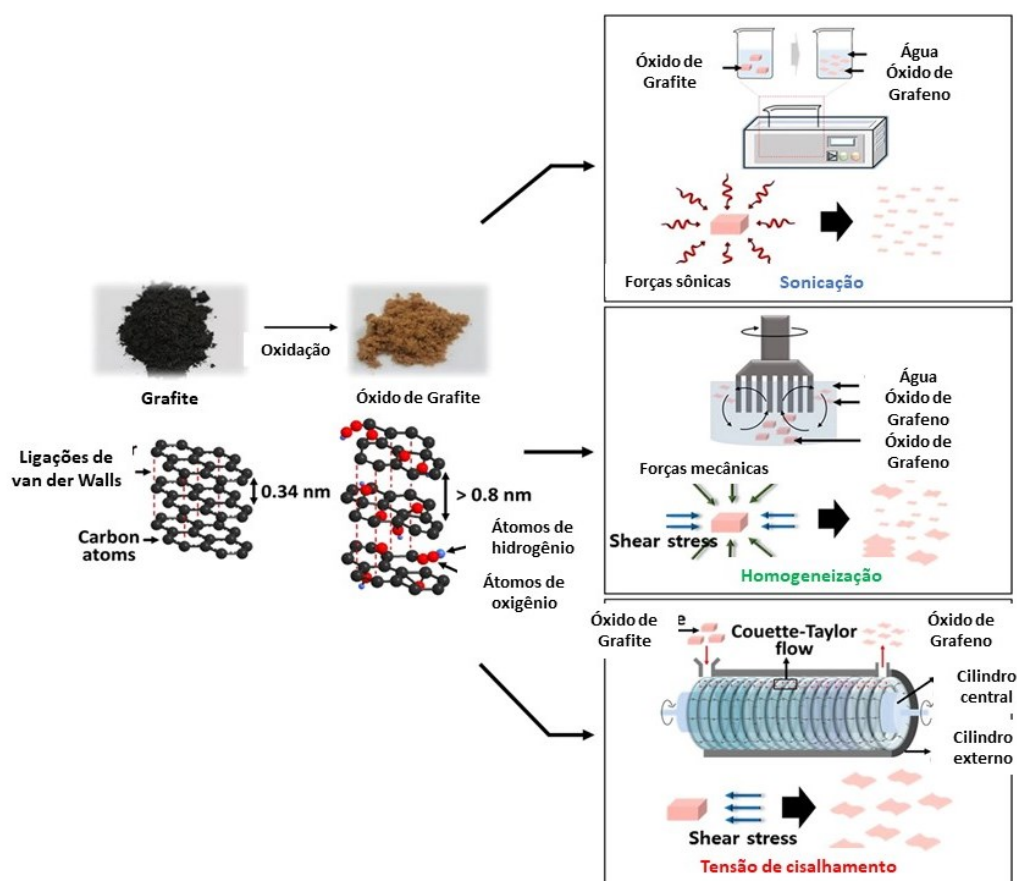


Figura 3. Esquema de vários métodos de esfoliação do GtO (sonicação, homogeneização e tensão de cisalhamento) para produzir GO – Adaptado de Park *et al.*, 2017³⁹

Esfoliação química

O processo de esfoliação química produz uma solução coloidal que modifica o grafeno a partir do grafite, gerando compostos de intercalação de grafite. Esse mecanismo envolve duas etapas: primeiro, as forças de van der Waals entre as camadas de grafite são reduzidas, aumentando o espaçamento entre as camadas e criando lacunas. Em seguida, ocorre a formação de compostos intercalados de grafeno.⁴⁰

A segunda fase envolve o aquecimento rápido ou dispersão do grafite sólido em um solvente para esfoliar o grafeno em uma ou poucas camadas. Isso pode ser feito modificando quimicamente o grafite e, em seguida, separando-o quimicamente ou intercalando fisicamente pequenas moléculas entre as camadas. Íons grandes são inseridos entre as camadas de grafite para esfoliar o grafite disperso em solução.⁴¹

O método de esfoliação química mais utilizado para produzir derivados de grafeno é o "método Hummers", estabelecido por William S. Hummers Jr. e Richard E. Offeman, e publicado em 1958. Eles realizaram a oxidação do grafite em óxido grafítico tratando o grafite com uma mistura de NaNO_3 , H_2SO_4 e KMnO_4 .⁴²

Seitzhanova *et al.* (2019) usaram a técnica para produzir b-GO a partir de casca de arroz, usando NaNO_3 , H_2SO_4 e KMnO_4 como agentes oxidantes. Ao usar *biochar* em vez de pó de grafite, o processo de oxidação teve o tempo significativamente reduzido.⁴³ Li *et al.* (2019) encontraram um resultado comparável com 1 hora de oxidação. Em termos de morfologia, o b-GO tinha dimensão lateral menor que a do grafite.⁴⁴

Atualmente, vários autores demonstraram a utilização do método de Hummers com algumas alterações, como o método de Hummers modificado com variações na quantidade de KMnO_4 e na proporção dos reagentes; e o método de Hummers aprimorado (**Figura 4**), que melhora o processo de obtenção de óxido de grafeno, visando maior desempenho e menor geração de resíduos químicos.⁴⁵

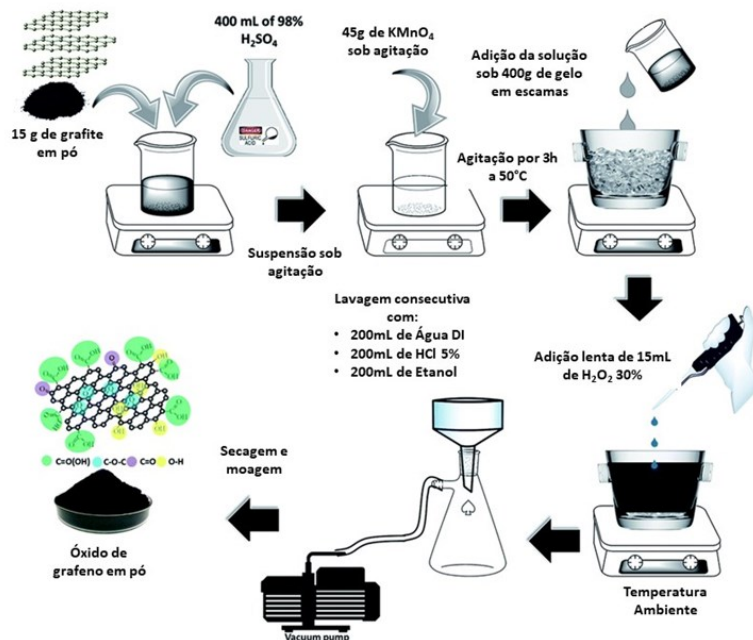


Figura 4. Esquema de obtenção de óxido de grafeno por meio do método de Hummers aprimorado - Adaptado de Phasuksom et al., 2020⁴⁵

Crescimento epitaxial

O grafeno pode ser crescido epitaxialmente sobre substratos de carbeto de silício (SiC), ideal para transistores e circuitos devido aos filmes finos ($> 50 \mu m$) obtidos. Nesse método, o grafeno é formado pelo tratamento térmico do carbeto de silício (SiC) a $1100^\circ C$. Isso resulta em grafeno epitaxial, com o tamanho dos flocos dependendo das pastilhas de SiC.¹⁴

Essa técnica pode ser aplicada a precursores baseados em biomassa, desde que a biomassa inicial seja convertida em uma forma adequada de carbono. Por exemplo, a produção de nSiC/C a partir de biomassa por meio de redução magnésiotérmica pode ser utilizada diretamente para a síntese epitaxial de grafeno descrita por Lähde et al., 2020.⁴⁶

Deposição de vapor químico (CVD)

A deposição de vapor químico (CVD) é uma técnica na qual um filme sólido é depositado em um substrato por meio de uma reação química de espécies de vapor de um precursor. Esse

processo requer um forno tubular específico, que normalmente consiste em um sistema, um reator e um sistema de exaustão.¹⁴

Para a síntese de grafeno, o processo geralmente começa com a introdução de uma certa quantidade de gases misturados na câmara, consistindo no precursor de carbono (por exemplo, metano (CH_4)), os transportadores de gás (por exemplo, N_2 ou Ar) e, em alguns casos, H_2 como gás ativador. O precursor é então decomposto pela ação do calor e reage no substrato para formar grafeno em sua superfície, geralmente em folha ou filme de cobre (Cu). Por fim, o processo termina com a descarga dos subprodutos e dos gases que não reagiram durante um processo de resfriamento.⁴⁷

A técnica mais comum de CVD é a de parede quente, onde um forno aquece toda a câmara de reação, facilitando o recozimento do substrato de crescimento e a decomposição da matéria-prima. Outro método é o CVD aprimorado por plasma, no qual uma tensão de alta frequência inflama o plasma em um gás de baixa pressão (matéria-prima de hidrocarboneto). No ambiente do reator, as colisões inelásticas geram espécies reativas essenciais para a deposição de grafeno (**Figura 5**).⁴⁸

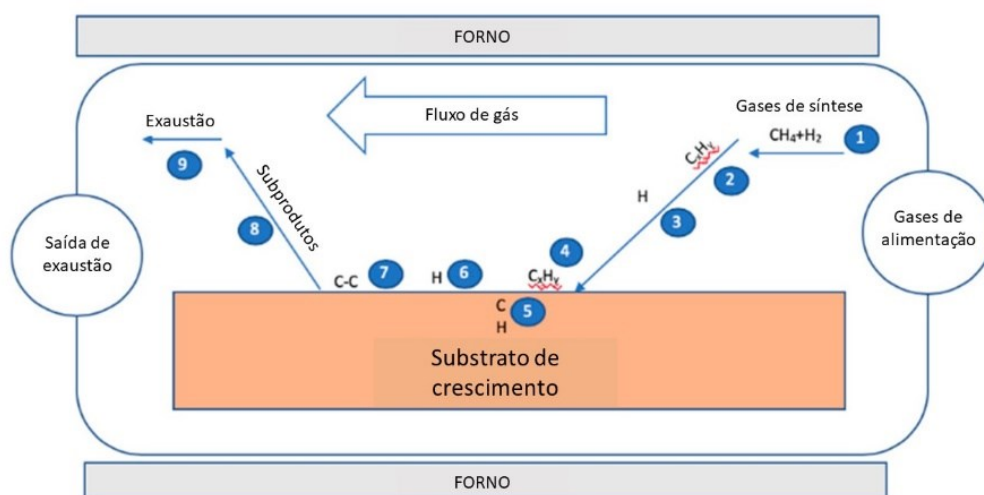


Figura 5. Esquema de obtenção de grafeno através do método de CVD - Adaptado de Saeed et al., 2020⁴⁸

Infelizmente, o uso de CVD é limitado a matérias-primas gasosas, o que inviabiliza a extensão para outras fontes de hidrocarbonetos, como a BLC. Porém, pode-se fazer um crescimento de carbono semelhante ao CVD, gerando gás carbônico por degradação da biomassa e depositando esses gases em uma superfície metálica para o desenvolvimento do grafeno.⁴⁹

Os gases de hidrocarbonetos liberados durante a pirólise podem ser transformados em grafeno em uma superfície metálica por CVD. Catalisadores de metal fornecem mais área de superfície para altas taxas de conversão. Fontes alternativas de carbono são úteis para a produção em massa de grafeno, apesar dos custos e desafios industriais da matéria-prima gasosa. A BLC pode ser financeiramente vantajosa a longo prazo, mas pode reduzir o volume de produção.⁵⁰

Em seu trabalho, Mamat *et al.* (2018) utilizaram o método de pirólise da seguinte forma: Primeiro, uma fonte de carbono gasoso foi gerada pela pirólise de óleo de palma e, em seguida, o material resultante foi depositado em superfícies de Ni. Uma estrutura de grafeno densamente compactada se forma quando uma grande quantidade de carbono é depositada na superfície de Ni. Com CVD, obtém-se grafeno de alta qualidade ou uma liga de grafeno/metal.⁵¹

A biomassa pode atuar como fonte de carbono, mas devido à sua estrutura complexa, garantir a eficiência do processo pode ser difícil. Em 2018, Yan *et al.* investigaram o efeito de diferentes condições atmosféricas⁵², assim como diferentes catalisadores metálicos (Ni, Cu, Fe e Mo)⁵³ na formação de grafeno durante a pirólise de lignina Kraft.

Grafeno induzido por laser

Grafeno induzido por laser (LIG) é uma espuma de grafeno multifuncional criada pela inscrição de um material precursor à base de carbono com um laser infravermelho. Esse método unifica a preparação e modelagem de grafeno 3D em uma única etapa, evitando a necessidade de procedimentos químicos úmidos. O laser gera uma transição fotoquímica e

fototérmica em substratos com precisão difícil de obter com técnicas térmicas convencionais.⁵⁴

O primeiro trabalho de grafeno induzido por laser foi publicado em 2014 pelo *Tour Research Group*. Grafeno poroso foi sintetizado pela irradiação de um filme comercial de poliimida isolante (PI) com um laser infravermelho de CO₂ de comprimento de onda longo (10,6 µm) em condições ambientais. O LIG foi produzido no substrato usando irradiação a laser controlada por computador com uma potência de 3,6 W e pulsos longos de 14 µs.⁵⁵

Kulyk *et al.* (2021) usaram irradiação com laser de CO₂ em papel de filtro para sintetizar LIG em materiais celulósicos. Eles investigaram o impacto de parâmetros como potência do laser, velocidade de varredura e distância entre o substrato e o foco. A criação de LIG em papel envolve duas etapas de irradiação: a primeira com o feixe desfocado, convertendo a celulose em carvão; a segunda com o feixe focado, transformando o carvão em LIG. Seis amostras de papel de filtro de 9,6 mm² e 290 µm de espessura foram tratadas com retardante de chamas para evitar a volatilização dos blocos de construção da celulose. Potências entre 600 e 800 mW foram usadas com sucesso sem danificar o substrato, enquanto 1,1 W causou danos significativos. Todas as amostras mostraram boa integridade morfológica e poucas falhas aparentes, mantendo a estrutura fibrosa.⁵⁶

Em seu trabalho, Yongjiu *et al.* (2020), apresentaram um novo processo de padronização para grafeno dopado com nitrogênio. A gravação a laser com CO₂ em condições ambientais produziu eletrodos de grafeno poroso a partir de lignina, conforme demonstrado na **Figura 6**. O grafeno dopado com nitrogênio (N-LSG) resultante mostrou-se condutivo e hierárquico, exibindo alta atividade eletroquímica devido à sua alta condutividade e abundantes sítios ativos. Os eletrodos de N-LSG foram revestidos com um compósito de MXene/Azul da Prússia (Ti₃C₂Tx/PB) para detecção sensível de analitos. Estes eletrodos, funcionalizados com enzimas catalíticas, exibiram atividade eletroquímica aprimorada para detecção de glicose, lactato e álcool, com desempenho comparável a biossensores baseados em carbono.⁵⁷

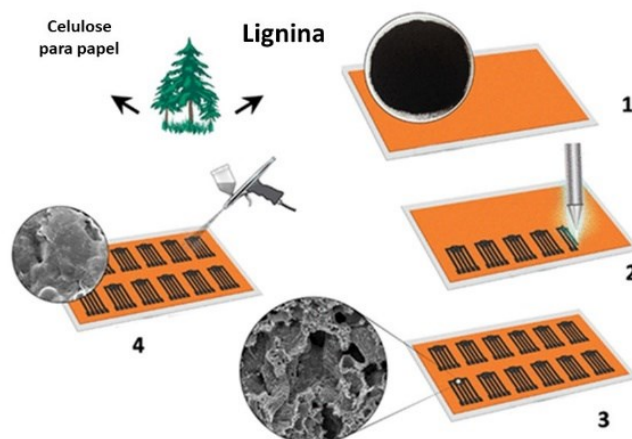


Figura 6. Esquema de obtenção de sensores produzidos com de grafeno induzido por laser
Adaptado de Yongjiu et al. (2020)⁵⁹

Grafeno flash

Nos últimos anos, a síntese de grafeno de alta qualidade teve destaque, exemplificada pelo surgimento do grafeno *flash*, um método promissor para produção em grande escala e baixo custo.¹⁴

Relatado pela primeira vez em 2020 pelo *Tour Research Group*, este método utiliza o aquecimento por Flash Joule (FJH) e possibilita transformar qualquer fonte de carbono em grafeno *flash* (FG). Foram utilizados precursores sólidos de carbono, como carvão, coque de petróleo, *biochar*, entre outros. A técnica envolve uma alta descarga elétrica em um material de carbono amorfo entre dois eletrodos dentro de um tubo de cerâmica, atingindo temperaturas acima de 2700 °C em menos de 100 ms, convertendo o precursor em FG turboestrático. Essa técnica não requer solventes nem gases reativos e produz grafeno com poucos defeitos, sendo um dos melhores sintetizados até hoje.⁵⁸

A produção contínua de FG de biomassa enfrenta desafios devido à ausência de dispositivos integrados e à alta pegada de carbono. Zhu *et al.* (2024) desenvolveram um sistema automático integrado com alocação de energia orientada, reduzindo a pegada de carbono,

onde um controlador lógico programável permitiu a coordenação dos componentes modulares do FJH, viabilizando a produção contínua de FG. A técnica envolveu a liberação de voláteis pirolíticos usando lignina como substrato e a reação FJH para otimizar a estrutura do FG. Segundo os autores, este sistema integrado mostrou tem potencial para ampliar o uso do FG em várias aplicações.⁵⁹

A FG demonstra ser uma técnica emergente com grande potencial. Apesar de ainda estar em evolução e refinamento, os resultados já obtidos são promissores e despertaram uma significativa expectativa para seus futuros desenvolvimento.

CONCLUSÃO

O uso de biomassa pode reduzir o custo e o impacto ambiental da produção de grafeno. Pesquisadores preferem metodologias *top-down* em vez de *bottom-up* (CVD e plasma). A esfoliação química é eficiente e o processo de crescimento de carbono produz grafeno de alta qualidade. No entanto, métodos de crescimento são menos atrativos devido aos altos custos. O grafeno induzido por laser usa precursores ricos em carbono para criar padrões condutores, mas sua escalabilidade é um desafio. A técnica de grafeno *flash* converte precursores de carbono em grafeno de poucas camadas via aquecimento Joule, ideal para grandes quantidades. Embora o grafeno de biomassa lignocelulósica não seja de qualidade superior, em comparação aos métodos que utilizam o grafite natural, este permite produção em larga escala de derivados de grafeno.

REFERÊNCIAS

1. Chen, J. H.; Jang, C.; Xiao, S.; Ishigami, M.; Fuhrer, M. S. *Nature Nanotech* **2008**, v. 3, p. 206.
2. Boehm, H. P.; Setton, R.; Stumpp, E. *Carbon* **1986**, v. 24, n. 2, p. 241-245.
3. Geim, A.; Novoselov, K. *Nature Mater* (2007). doi:10.1038/nmat1849.

4. ISO/TS 8000413:2017. Genebra: *ISO*, **2017**.
5. Clifford, C. A.; Martins Ferreira, E. H.; Fujimoto, T. et al. *Nat Rev Phys* (2021) v. 3, p. 233-235. doi:10.1038/s42254-021-00278-6.
6. Wyss, K. M.; De Kleine, R. D.; Couvreur, R. L. et al. *Commun Eng* (2022). doi:10.1038/s44172-022-00006-7.
7. Bhuyan, M. S. A.; Uddin, M. N.; Islam, M. M.; Bipasha, F. A.; Hossain, S. S. *Int Nano Lett* **2016**. v. 6, p. 65-83.
8. Farid, M. A. A.; Andou, Y. *Journal of Cleaner Production* **2022**. v. 380, parte 2.
9. Al-Ahmed, A.; Inamuddin. Graphene from Natural Sources. CRC Press. (2022). doi:10.1201/9781003169741.
10. Abd Elkodous, M.; Hamad, H. A.; Abdel Maksound, M. I. A.; Ali, G. A. M.; El Abboubi, M.; Bedir, A. G. et al. *Nanotechnol* (2022). doi:10.1515/ntrev-2022-0129..
11. Goswami, S.; Banerjee, P.; Datta, S.; Mukhopadhyay, A.; Das, P. *Process Saf Environ. Protect* (2017). doi:10.1016/j.psep.2017.01.003.
12. Shams, S. S.; Zhang, R.; Zhu, J. *Materials Science-Poland*, **2015**, v. 33, n. 3, p. 566-578.
13. Choi, W.; Lahiri, I.; Seelaboyina, R.; Kang, Y. S. *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences* (2010). doi:10.1080/10408430903505036.
14. Gutiérrez-Cruz, A.; Ruiz-Hernández, A. R.; Vega-Clemente, J. F. et al. *J Mater Sci* (2022). doi:10.1007/s10853-022-07514-z.
15. Trikkaliotis, D. G.; Christoforidis, A. K.; Mitropoulos, A. C.; Kyzas, G. Z. *ChemEngineering* (2021). doi:10.3390/chemengineering5030064.
16. Wang, X. Y.; Narita, A.; Müllen, K. *Nat Rev Chem* (2018). doi:10.1038/s41570-017-0100.
17. Novoselov, K. S.; Geim, A.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A. *Science* (2004). doi:10.1126/science.1102896.

18. Shams, S. S.; Zhang, L. S.; Hu, R.; Zhang, R.; Zhu, J. *Mater. Lett.* (2015). doi:10.1016/j.matlet.2015.09.022.
19. Parvez, K.; Yang, S.; Feng, X.; Mullen, K. *Synth Met* (2015). doi:10.1016/j.synthmet.2015.07.014.
20. Liu, N.; Luo, F.; Wu, H.; Liu, Y.; Zhang, C.; Chen, J. *Adv Funct Mater* (2008). doi:10.1002/adfm.200700797.
21. Berger, C.; Song, Z.; Li, T.; Li, X.; Ogbazghi, A. Y.; Feng, R.; Dai, Z.; Marchenkov, A. N.; Conrad, E. H.; First, P. N.; De Heer, W. A. *J Phys Chem B* (2004). doi:10.1021/jp040650f.
22. Reina, A.; Jia, X.; Ho, J.; Nezich, D.; Son, H.; Bulovic, V.; Dresselhaus, M. S.; Kong, J. *Nano Lett* (2009). doi:10.1021/nl801827v.
23. Lin, J.; Peng, Z.; Liu, Y.; Ruiz-Zepeda, F.; Ye, R.; Samuel, E. L. G.; Yacaman, M. J.; Yakobson, B. I.; Tour, J. M. *Nat Commun* (2014). doi:10.1038/ncomms6714.
24. Qian, M.; Zhou, Y. S.; Gao, Y.; Park, J. B.; Feng, T.; Huang, S. M.; Sun, Z.; Jiang, L.; Lu, Y. F. *Appl Phys. Lett.* (2011). doi:10.1063/1.3584021.
25. LUONG, D. X. et al. Gram-scale bottom-up flash graphene synthesis. *Nature*, v. 577, p. 647-651, 2020. doi:10.1038/s41586-020-1938-0.
26. Gutiérrez-Cruz, A.; Ruiz-Hernández, A. R.; Vega-Clemente, J. F. et al. *J Mater Sci* (2022). doi:10.1007/s10853-022-07514-z.
27. Xie, X.; Goodell, B. *ACS Symp. Ser.* (2014). doi:10.1021/bk-2014-1158.ch008.
28. Farid, M. A. A.; Andou, Y. *Journal of Cleaner Production*, **2022**, v. 380, p. 135090.
29. Widiatmoko, P.; Sukmana, I. F.; Nurdin, I.; Prakoso, T.; Devianto, H. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* (2019). doi:10.1088/1757-899X/543/1/012032.
30. Debbarma, J.; Naik, M. J. P.; Saha, M. *Carbon Nanostruct.* (2019). doi:10.1080/1536383X.2019.1601086.
31. Tursi, A. *Biofuel Res. J.* (2019). doi:10.18331/BRJ2019.6.2.3.
32. Kusuma, H. et al. *Bioresources* (2018). doi:10.15376/biores.13.3.4832-4840.

33. Delhaes, P.; *Carbon Science and Technology: From Energy to Materials*, 1st ed. John Wiley & Sons, 2012.
34. Fujisawa, K.; Lei, Y.; De Tomas, C.; Suarez-Martinez, I.; Zhou, C.; Lin, Y. C.; Subramanian, S.; Elías, A. L.; Fujishige, M.; Takeuchi, K.; Robinson, J. A.; Marks, N. A.; Endo, M. *Carbon N. Y.* (2019). doi:10.1016/j.carbon.2018.10.032.
35. Chen, F.; Yang, J.; Bai, T.; Long, B.; Zhou, X. *J. Electroanal. Chem.* (2016). doi:10.1016/j.jelechem.2016.02.03.
36. Tang, P. D.; Du, Q. S.; Li, D. P.; Dai, J.; Li, Y. M.; Du, F. L.; Long, S. Y.; Xie, N. Z.; Wang, Q. Y.; Huang, R. B. *Nanomaterials* (2018). doi:10.3390/nano8080565.
37. Viculis, L. M.; Mack, J. J.; Kaner, R. B. *Science* **2003**, v. 299, p. 1361.
38. Hernandez, Y. et al. *Nat Nanotechnol* (2008). doi:10.1038/nnano.2008.215.
39. Park, W. K.; Yoon, Y.; Song, Y. H.; Choi, S. Y.; Kim, S.; Do, Y.; Lee, J.; Park, H.; Yoon, D. H.; Yang, W. S. *Sci. Rep.* (2017). doi:10.1038/s41598-017-16649-y.
40. Raji, M.; Zari, N.; Bouhfid, R. *Amsterdam: Elsevier* (2019). doi:10.1016/B978-0-12-814548-7.00001-5.
41. Seekeaw, Y.; Arayawut, O.; Timsorn, K.; Wongchoosuk, C. *Amsterdam: Elsevier* (2019). doi:10.1016/B978-0-12-813248-7.00009-2.
42. Hummers, W. S.; Offeman, R. E. *J Am Chem Soc.* (1958). doi:10.1021/ja01539a017.
43. Seitzhanova, M. A.; Mansurov, Z. A.; Yeleuov, M.; Roviello, V.; Di Capua, R. *Eurasian Chem. J.* (2019). doi:10.18321/ectj825.
44. Li, J.; Yan, Q.; Zhang, X.; Zhang, J.; Cai, Z. *Polymers* (2019). doi:10.3390/polym11040623.
45. Phasuksom, K.; Prissanaroon-Ouajai, W.; Sirivat, A. *RSC Adv.* (2020). doi:10.1039/d0ra00158a.
46. Lähde, A.; Haluska, O.; Alatalo, S.-M.; Sippula, O.; Mesceriakovas, A.; Lappalainen, R.; Nissinen, T.; Riikonen, J.; Lehto, V. P. *Nano Express* (2020). doi:10.1088/2632-959x/ab82e5.

47. Miao, C. *Dissertação de Mestrado* - University of California, Los Angeles, EUA, 2020.
48. Saeed, M.; Alshammari, Y.; Majeed, S. A.; Al-Nasrallah, E. *Molecules* (2020). doi:10.3390/molecules25173856.
49. Arifin, N. F. T.; Yusof, N.; Ismail, A. F.; Jaafar, J.; Aziz, F.; Wan Salleh, W. N. *Malaysian J. Fundam. Appl. Sci.* (2020). doi:10.11113/mjfas.v16n3.1491.
50. Safian, M. T.; Haron, U. S.; Mohamad Ibrahim, M. N. *Bioresources* **2020**, v. 15, p. 9756–9785.
51. Mamat, R. H.; Hamzah, F.; Hashim, A.; Abdullah, S.; Alrokayan, S. A. H.; Khan, H. A.; Safiay, M.; Jafar, S. M.; Asli, A.; Khusaimi, Z.; Rusop, M. *Influence of volume variety of waste cooking palm oil as carbon source on graphene growth through double thermal chemical vapor deposition, IEEE Int. Conf. Semicond. Electron*, Kaula Lumpur, Malásia, 2018.
52. Yan, Q.; Zhang, X.; Li, J. et al. *J Mater Sci* (2018). doi:10.1007/s10853-018-2172-0.
53. Yan, Q. et al. *J Nanopart Res.* (2018). doi:10.1007/s11051-018-4317-0.
54. Ye, R.; James, D. K.; Tour, J. M. *Adv Mater* (2019). doi:10.1002/adma.201803621.
55. Lin, J.; Peng, Z.; Liu, Y.; Ruiz-Zepeda, F.; Ye, R.; Samuel, E. L. G.; Yacaman, M. J.; Yakobson, B. I.; Tour, J. M. Laser-induced porous graphene films from commercial polymers. *Nat Commun* (2014). doi:10.1038/ncomms6714.
56. Kulyk, B.; Silva, B. F. R.; Carvalho, A. F.; Silvestre, S.; Fernandes, A. J. S.; Martins, R.; Fortunato, E.; Costa, F. M. *ACS Appl Mater Interfaces* (2021). doi:10.1021/acsami.0c20270.
57. Lei, Y.; Alshareef, A. H.; Zhao, W.; Inal, S. *ACS Applied Nano Materials* (2020). doi:10.1021/acsanm.9b01795.
58. Luong, D. X. et al. *Nature* (2020). doi:10.1038/s41586-020-1938-0.
59. Zhu, X., Lin, L., Pang, M. et al. *Nat Commun* (2024). doi.org/10.1038/s41467-024-47603-y.



PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E APLICAÇÕES DE COPOLÍMEROS ALCOXILADOS

Miguel Manuel Cassoma^{a,*} Leandro Schafranski Blachechen^b e Denise F. S. Petri^a

^aInstituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

^bIndorama Ventures, São Paulo, SP

*e-mail: cassoma@usp.br, leandro.blachechen@br.indorama.net, dfsp@iq.usp.br

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E APLICAÇÕES DE COPOLÍMEROS ALCOXILADOS

Resumo:

Os poloxâmeros são copolímeros triblocos formados por um bloco central hidrofóbico de óxido de polipropileno (PPO), posicionado entre dois blocos hidrofílicos de óxido de polietileno (PEO), resultando em uma estrutura anfifílica. Essa configuração molecular confere aos poloxâmeros propriedades especiais, como sensibilidade térmica e capacidade de formar micelas, tornando-os amplamente utilizados em indústrias como a farmacêutica, cosmética, agrícola e alimentícia. A produção comercial desses copolímeros teve início na década de 1950 pela BASF e se expandiu internacionalmente, sendo vendidos sob diferentes nomes, como por exemplo Pluronic®, Synperonic®, Tetronic® e Ultraric® PE. A solubilidade dos poloxâmeros em água varia de acordo com a proporção entre PEO e PPO. Em temperaturas mais baixas, a solubilidade é favorecida, mas com o aumento da temperatura, o sistema atinge um ponto de turvação. Entre as propriedades mais notáveis dos poloxâmeros está a capacidade de formar géis termorreversíveis, característica explorada em uma ampla gama de aplicações, desde aditivos alimentares até carreadores de fármacos.

Palavra-chave: Polímeros; Copolímeros triblocos; Poloxâmero.

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND APPLICATIONS OF ALKOXYLATED COPOLYMERS

Abstract:

Poloxamers are triblock copolymers formed by a central hydrophobic polypropylene oxide (PPO) block between two hydrophilic polyethylene oxide (PEO) blocks, resulting in an amphiphilic structure. This molecular configuration gives poloxamers special properties, such as thermal sensitivity and the ability to form micelles, making them widely used in industries such as pharmaceuticals, cosmetics, agriculture, and food. Commercial production of these copolymers began in the 1950s by BASF and expanded internationally, being sold under different names, such as Pluronic®, Synperonic®, Tetronic® and Ultrarich® PE. The solubility of poloxamers in water varies according to the proportion between PEO and PPO. At lower temperatures, solubility is favored, but as the temperature increases, the system reaches a cloud point. Among the most notable properties of poloxamers is their ability to form thermoreversible gels, characteristics that are exploited in a wide range of applications, from food additives to drug carriers in cosmetics.

Keywords: Polymers; Triblock copolymers; Poloxamers

INTRODUÇÃO

Os poloxâmeros são copolímeros triblocos compostos por um bloco hidrofóbico de óxido de polipropileno (PPO) posicionado entre dois blocos hidrofílicos de óxido de polietileno (PEO). Com a estrutura $EO_x-PO_y-EO_x$ os poloxâmeros resultam em um copolímero anfifílico, onde o bloco central de óxido de polipropileno $PO_{(y)}$ é hidrofóbico e os blocos de óxido de polietileno $EO_{(x)}$ nas extremidades são hidrofílicas. Sua obtenção se dá através da polimerização sequencial de monômeros de óxido de propileno (PO) e óxido de etileno (EO) na presença de catalisadores alcalinos, como hidróxido de sódio ou potássio.¹ Esse processo gera diferentes poloxâmeros, que possuem uma variação no número de unidades EO hidrofílicas e PO hidrofóbicas, a qual confere valor distinto de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB).

A produção comercial dos poloxâmeros teve início em 1950, pela BASF Corporation nos Estados Unidos, e atualmente são fabricados por diversas empresas e em diversos países, sendo comercializados sob diferentes nomes, como Pluronic®, Synperonic®, Lutrol®, Kolliphor® e Tetronic (BASF),² Synperonic® (Croda), AntaroX® (Rhodia), Makon® (Stepan), Teric® PE e Ultraric® PE.^{3,4}

Os poloxâmeros são surfactantes não iônicos considerados biocompatíveis. A estrutura em três blocos combinando segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos proporciona características especiais, como sensibilidade à temperatura, capacidade de formar micelas, promotores de solubilidade, agentes estabilizadores de emulsões/suspensões. Essas características os tornam vantajosos para diversas aplicações,⁵ tais como tintas e revestimentos, aplicação de defensivos agrícolas, perfuração para exploração de petróleo, produtos para cuidados pessoais, entre outros.^{4,6} Além disso, há uma estrutura invertida, composta pela sequência PPO–PEO–PPO, conhecida como poloxâmeros reversos, disponíveis no mercado sob as marcas Pluronic® R, AntaroX® R, Makon® R e Surfonic® POA, usados como agentes umectantes e antiespumantes em processos industriais.

Um exemplo de produto comercial é o poloxâmero 188, que é vendido como poloxâmero P188, mas também como Pluronic® F68 e Kolliphor® P188, que é utilizado em cultura de células de mamíferos, insetos e plantas porque pode controlar forças de cisalhamento e conferir crioproteção em culturas em suspensão.⁶ Os poloxâmeros são conhecidos pelas suas características anfifílicas, mas

também pela sua sensibilidade à temperatura, sendo capazes de produzir géis termorreversíveis, que servem para diversas aplicações, como aditivos alimentares, carreadores de fármacos em cosméticos, ingredientes farmacêuticos e engenharia de tecidos.⁷

Os poloxâmeros podem ser encontrados em diferentes estados físicos, como líquidos, pastas e sólidos, dependendo de sua massa molar que varia entre 1.100 e 14.000 g mol⁻¹. Esses materiais anfífilos, solúveis em água e com propriedades polimórficas, formam uma série com mais de 50 variações. A solubilidade dos poloxâmeros em água é influenciada pela proporção entre as cadeias de óxido de propileno (PO) e óxido de etileno (EO), com características hidrofóbicas e hidrofílicas, respectivamente, variando em proporções de PO:EO de 1:9 a 8:2.⁸

O fabricante original BASF introduziu uma nomenclatura exclusiva para os poloxâmeros, que compreende três dígitos, onde os dois primeiros dígitos representam a massa molar aproximada (g mol⁻¹) do bloco de PPO dividido por 100, enquanto o terceiro dígito representa a porcentagem em peso aproximada do PEO dividida por 10. Em contraste, os Pluronic[®] são identificados por uma letra que indica seu estado físico, seguida de um número de três dígitos que reflete a proporção em peso de PEO (óxido de polietileno) para PPO (óxido de polipropileno). Os Pluronic[®] recebem uma letra (L) para líquido, (P) para pasta e (F) para flocos. Os dois primeiros dígitos representam a massa molar aproximada do bloco de PPO dividido por 300, enquanto o terceiro dígito representa a porcentagem de peso aproximada do PEO dividida por 10.⁹

O ponto de turvação ou ponto de névoa (*cloud-point*) representa a temperatura em que a solução separa fases. No caso de soluções aquosas de poloxâmeros, a solubilidade é favorecida em temperaturas mais baixas, onde a entropia do sistema é menor. Ao aquecer o sistema, as moléculas de água ganham energia cinética e deixam de hidratar os segmentos de polímero, levando à separação de fases. O ponto de turvação do PO é sempre maior que quinze (>15 °C) e do EO o seu ponto de turvação varia de 0 a 100 °C, isso justifica o comportamento anfífilo desses copolímeros em bloco, que está relacionado a propriedades tensoativas conforme mostra a Tabela 1.⁷

Tabela 1: Exemplos de poloxâmeros comerciais, concentração micelar crítica (CMC), massa molar (g mol^{-1}), ponto de turvação, balanço hidrofílico-lipofílico (HLB), números médios de unidades EO e PO calculados, aplicações típicas, e referências correspondentes. ^a Dados fornecidos pelo fabricante. ^b Os valores de CMC foram determinados usando sonda de pireno ¹

Poloxâmeros	CMC ^a (molL^{-1})	Massa molar ^b (g mol^{-1})	Ponto de turvação ^b (°C)	HLB ^b	EO	PO	Aplicação	Referência
L43	$2,2 \times 10^{-3}$	1850	42	12	12,61	22,33	Encapsulamento de fármacos	2
L44	$3,6 \times 10^{-3}$	2200	65	16	20,00	22,76	Ajuda a melhorar a eficiência de pesticidas em culturas agrícolas.	1
L61	$1,1 \times 10^{-4}$	2000	24	3	4,55	31,03	Efeito inibitório, auxilia na administração medicamento	1
L62	$4,0 \times 10^{-4}$	2500	32	7	11,36	34,48	Surfactante não iônico, sistema de entrega	1
L64	$4,8 \times 10^{-4}$	2900	58	15	26,36	30,00	Surfactante	
F68	$4,8 \times 10^{-4}$	8400	>100	29	152,73	28,97	Aumento da estabilidade de emulsões e agroquímicos	10
P81	$2,3 \times 10^{-5}$	2750	20	2	6,25	42,67	Inibição da proteína, resistência a múltiplos fármacos	1
P234	$7,1 \times 10^{-5}$	4200	74	14	38,18	43,45	Protege o ambiente contra a sobrecarga de substâncias químicas	2

P235	$6,5 \times 10^{-5}$	4600	85	16	38,18	43,45	Utilizado em revestimentos se mentes.	2
L92	$8,8 \times 10^{-5}$	3650	26	6	52,27	39,66	Surfactante, aditivo, entrega de genes	1
F98	$7,7 \times 10^{-5}$	13000	>100	28	16,59	50,34	Modulação da agregação de glóbulos vermelhos	1
P101	$2,1 \times 10^{-6}$	3800	15	1	236,36	44,83	Entrega de medicamento	1
P103	$6,1 \times 10^{-6}$	4950	86	9	33,75	59,74	Liberção controlada de medicamento	1
P104	$3,4 \times 10^{-6}$	5900	81	13	53,64	61,03	Estabilização de emulsões de limpeza	1
P105	$6,2 \times 10^{-6}$	6500	91	15	73,86	56,03	Cosméticos e Cuidados Pessoais	1
F108	$2,2 \times 10^{-5}$	14600	>100	27	265,45	50,34	Encapsular fertilizantes e pesticidas	1
L121	$1,0 \times 10^{-6}$	4400	14	1	10,00	68,28	Engenharia de nanopartícula	1
P123	$4,4 \times 10^{-6}$	5750	90	8	39,20	69,40	Múltiplos fármacos, administração de fármacos	1
P407	$2,8 \times 10^{-6}$	12600	>100	12	200,45	65,17	Formulação de fertilizantes, liberação controlada de pesticidas.	10

Os poloxâmeros têm uma característica muito importante, chamada temperatura micelar crítica (CMT), que é a temperatura mínima necessária para que eles formem micelas. Essa temperatura é influenciada por três fatores principais: a massa molar, a quantidade de óxido de etileno (EO) e óxido de propileno (PO).¹¹ Os poloxâmeros com menor massa molar e maior quantidade de

óxido de etileno (EO) precisam de uma temperatura mais alta para formar micelas. Já os poloxâmeros com maior quantidade de óxido de propileno (PO) formam micelas mais facilmente, em concentrações e temperaturas mais baixas.¹²

Um copolímero mais hidrofílico terá um ponto de turvação mais alto, enquanto um copolímero mais hidrofóbico terá um ponto de turvação mais baixo conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Relação entre a massa molar de EO e PO com as propriedades de CMC e ponto de turvação

Propriedade	Aumento da massa molar de EO (hidrofílico)	Aumento da massa molar de PO (hidrofóbico)
CMC	Aumenta	Diminui
Ponto de Turvação	Aumenta	Diminui

O aumento da massa molar do bloco hidrofílico (EO) resulta em uma maior CMC e um ponto de turvação mais elevado, uma vez que o copolímero se torna mais solúvel em água. O aumento da massa molar do bloco hidrofóbico (PO) diminui a CMC e reduz o ponto de turvação, pois o copolímero se torna mais propenso à agregação e à separação de fases em temperaturas mais baixas.

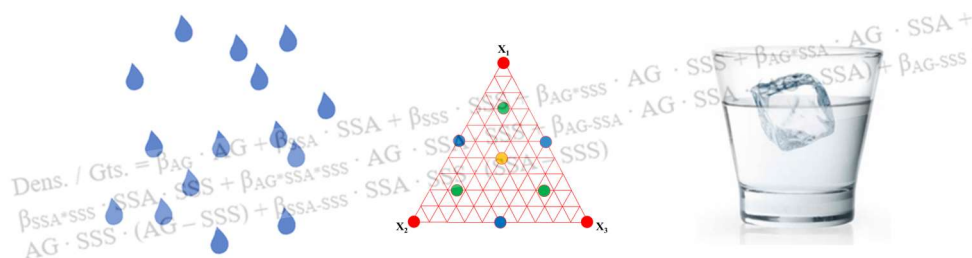
CONSIDERAÇÕES FINAIS.

Os poloxâmeros, devido às suas características estruturais e propriedades anfifílicas e termorreversíveis, são amplamente utilizados em várias aplicações industriais e biomédicas. Sua capacidade de formar micelas e emulsificar substâncias hidrofílicas e hidrofóbicas faz com que eles sejam ferramentas poderosas na formulação de produtos que requerem alta estabilidade e controle de fases. Além disso, a sua capacidade de formação de géis e emulsões resulta em resposta a mudanças de temperatura que é benéfico em sistemas de liberação de fármacos e em biotecnologia. A flexibilidade de suas características físico-químicas e a capacidade de ajustar o equilíbrio entre as partes hidrofóbicas e hidrofílicas, os tornam versáteis para diferentes setores. O estudo contínuo dessas moléculas pode abrir caminho para novos usos, como em nanotecnologia, sistemas de entrega de fármacos e não só, contribuindo também para avanços na área de ciência dos materiais e na medicina.

REFERÊNCIAS

1. Fakhari, A.; Corcoran, M.; Schwarz, A. *Heliyon*, 2017, **3**, 90.
2. Zarrintaj, P.; Ramsey, J. D.; Samadi, A.; Atoufi, Z.; Yazdi, M. K.; Ganjali, M. R.; Amirabad L. M.; Zangene, E.; Farokhi, M.; Formela, K.; Saeb, M. R.; Mozafari, M.; Thomas, S. *Acta Biomater.*, 2020, **110**, 37–67.
3. <https://www.cdn.oxiteno.com>, acessado outubro 2024.,
4. <https://www.indoramaventures.com>, acessado outubro 2024.
5. Kabanov, A. V.; Batrakova, E. V.; Alakhov, V. Y. *J. Controlled Release*, 2002, **82**, 189–212.
6. <https://www.indovinya.indoramaventures.com/pt-br/> acessado outubro 2024
7. Almeida, M.; Magalhães, M.; Veiga, F.; Figueiras, A. *J. Polym. Res.*, 2017, **25**, 31.
8. Russo, E.; Villa, C. *Pharmaceutic*, 2019, **11**, 671.
9. Karim, S. A.; Ullah, K.; Shah, A. A.; Jones, D. S.; Singh, T. R. R. *Drug Discov. Today*, 2019, **24**, 1575–1586.
10. Fañani, A.; Arcos-Álvarez, B.; Banegas, P.; Rocha, L.; Monge-Corredor, J.; Rubio, R. G.; Guzmán, E.; Lucia, A. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, 2025, **704**, 135474.
11. Mansur, C. R. E.; González, G.; Lucas E. F. *Polímeros*, 1999, **9**, 45–53.
12. Alexandridis, P.; Holzwarth, J. F.; Hatton, T. A. *Macromolecules*, 1994, **27**, 2414–2425.

Graphical Abstract



Experiments are essential for human life to generate knowledge.
Well planned Mixture DoE assure the best way to run chemical practices.
Modelling assure the interpretation of lab data in terms of molecular interactions.

DELINEAMENTO DE EXPERIMENTOS DE MISTURA (DDEM) AVALIANDO O COMPORTAMENTO DE DENSIDADE E O NÚMERO DE GOTAS DE SOLUÇÕES AQUOSAS DE AÇÚCAR E SAL, PARA APRIMORAR O APRENDIZADO DE DDEM*

Abel de Oliveira

OGSC Consultoria, Rua Ministro Godoi, 1186, Perdizes, São Paulo – SP, 05015-001, Brasil

aoliveiraquiet@gmail.com

*Resenha resultante da disciplina MPT6006: Delineamento e Análise Planejada de Experimentos

Resumo:

Delineamento de Experimento (DdE) é particularmente útil no desenvolvimento planejado e organizado de uma avaliação experimental de algo novo. Na disciplina MPT6006 do Programa de Mestrado Profissional do IQ-USP esta técnica é oferecida de modo a tornar os alunos conhecedores dos conceitos e detalhes do DdE. Um caso particular de DdE, o de Misturas, é importante em química, sendo que a maioria dos participantes do MPT6006 são químicos. Dessa forma complementando os aspectos teóricos e conceituais fornecidos no curso, um experimento foi desenvolvido para a confecção de uma prática de misturas e obtenção de resultados que permita aos alunos, exercitar a aplicação do DdE desde sua a montagem até a análise estatística dos resultados obtidos experimentalmente.

Palavras-chave: análise estatística, delineamento de experimentos, desenho de experimentos, planejamento experimental, DoE, DdE, DdE Misturas, Quimiometria

DESIGN OF MIXING EXPERIMENTS (DDEM) EVALUATING THE DENSITY BEHAVIOR AND DROPS COUNTS OF AQUEOUS SUGAR AND SALT SOLUTIONS, TO IMPROVE DDEM LEARNING

Abstract:

Design of Experiment (DoE) is particularly useful in the planned and organized development of an experimental evaluation of something new. In the MPT6006 discipline of the Professional Master's Program of IQ-USP, this technique is offered in order to make students familiar with the concepts and details of DoE. A particular case of DoE, Mixtures, is important in chemical science, and most of the participants of MPT6006 are chemists. Thus, complementing the theoretical and conceptual

aspects provided in the course, an experiment was developed to create a practice of mixtures and obtaining results that allows students to practice the application of DoE from its assembly to the statistical analysis of the results obtained experimentally.

Keywords: statistical analysis, design of experiments, design of experiments, experimental planning, DoE, DdE, Chemometrics

INTRODUÇÃO

Delineamento de Experimentos (DdE) é uma técnica de planejamento de experimentos estatisticamente arquitetados, para que seja viável uma análise estatística subsequente ao planejamento e à realização dos ensaios, de modo que seja feita a quantidade indispensável de experimentos. É extremamente aplicável no desenvolvimento de um conhecimento, investigação ou pesquisa de um evento novo ou pouco conhecido. Permite o planejamento experimental em uma ou mais etapas proporcionando no final do estudo uma visão organizada, simples, abrangente, progressiva e cíclica na busca de um conhecimento científico. Possibilita a formulação de um modelo de como se comporta o objeto de estudo. Neste artigo tratamos mais especificamente de DdE de misturas, com ampla aplicação na química.

Breve histórico do DdE

George Box, no final da década de 30 do século XX, foi um dos mais produtivos construtores do DdE¹. Até o advento dos computadores eletrônicos, um dos maiores obstáculos ao uso amplo de DdE, foi o montante elevado de cálculos exigidos, preponderantemente nos cálculos da análise estatística e o ajuste de modelos usando o método dos assim chamados mínimos quadrados. A partir dos anos 80 houve um avanço significativo nesse particular, porém, só depois do anos 90 e no começo do século XXI quando programas amigáveis²⁻⁶ foi que o uso de técnicas de DdE difundiu-se mais plenamente. Algumas outras referências⁷⁻¹⁶ propiciam mais informações históricas e detalhes da teoria do DdE. Para o caso específico de misturas veja a publicação⁹.

Fundamentos básicos do DdE

A construção planejada de um experimento requer basicamente o estabelecimento de fatores (ou seja, os parâmetros em investigação que são variados nas experiências) e as respostas (os resultados obtidos e determinados experimentalmente). A replicação de experimentos para determinar-se o erro experimental também é uma condição fundamental e obrigatória. Aparentemente contraintuitivo é o estabelecimento prévio de critérios de confiança, ou seja, antes de se fazer um conjunto de experimentos por DdE temos que propor que nível de confiança é desejado, 99, 95, 90 % ou outro. Para resolver esta questão, basta realizar-se alguns experimentos dentro do espaço experimental em várias réplicas e a partir desta medida de erro – usualmente por cálculo de variância – estabelece-se o critério de confiança. No caso de DdEM, aqui considerado, duas situações especiais ocorrem:

1. Em qualquer ponto do espaço experimental a soma dos componentes é 1 ou 100%
2. Em função desta peculiaridade das misturas as equações (chamadas de formas canônicas de Scheffé) que modelam misturas são do tipo abaixo representado, onde não ocorre o intercepto e tão pouco componentes elevados ao quadrado, cubo, etc.

MODELOS DE SCHEFFE (ilustrado para três componentes apenas)

LINEAR: $Y = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \text{erro}$

QUADRÁTICO: $Y = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_{12} \cdot X_1 \cdot X_2 + \beta_{13} \cdot X_1 \cdot X_3 + \beta_{23} \cdot X_2 \cdot X_3 + \text{erro}$

CÚBICO ESPECIAL: $Y = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_{12} \cdot X_1 \cdot X_2 + \beta_{13} \cdot X_1 \cdot X_3 + \beta_{23} \cdot X_2 \cdot X_3 + \beta_{123} \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot X_3 + \text{erro}$

CÚBICO: $Y = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_{12} \cdot X_1 \cdot X_2 + \beta_{13} \cdot X_1 \cdot X_3 + \beta_{23} \cdot X_2 \cdot X_3 + \beta_{123} \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot X_3 + \beta_{1-2} \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot (X_1 - X_2) + \beta_{1-3} \cdot X_1 \cdot X_3 \cdot (X_1 - X_3) + \beta_{2-3} \cdot X_2 \cdot X_3 \cdot (X_2 - X_3) + \text{erro}$

Os delineamentos de mistura foram propostos com 10 experimentos (ou 10 misturas) chamado de **simplex**, **de rede**, **grade** e **centróide**, como abaixo ilustrado na figura 1. De fato, são realizados 13 experimentos no total, sendo que o centróide considera três réplicas adicionais.

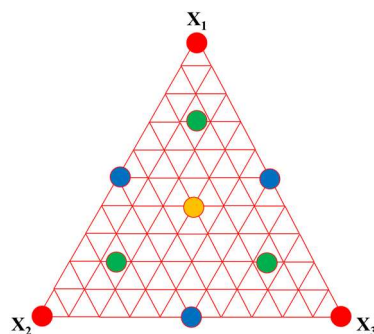


Figura 1 – Ilustração geométrica (gráfico ternário) do DdEM para o exercício prático

Esta estrutura de DdEM suporta o modelo cúbico, sendo 10 misturas para estimar 10 parâmetros β_n .

Seleção da montagem dos experimentos do DdEM e resultados experimentais obtidos

1. DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

Avaliar como se comporta a densidade e o número de gotas de soluções de açúcar e sal em água

2. PROPOSIÇÃO DE UM MODELO

Densidade e número de gotas dependem da concentração de sal e açúcar e suas mistura na água.

3. DEFINIÇÃO DA MEDIDA DE DESEMPENHO

Densidade (g/ml) e número de gotas, portanto duas respostas a serem avaliadas

4. CONFIRMAÇÃO DA CONFIABILIDADE METROLÓGICA

A Densidade será determinada em um tubo de centrífuga grande de 100 ml (ver figura) com escala mínima de 1 ml por pesagem em uma balança de carga total 10 kg com um mínimo de 1 grama.

O número de gotas usa um conta-gotas (vide figura) para completar 25% de um tubo de centrífuga pequeno (vide figura) com capacidade total de 12 ml, as divisões são de 2%

5. DEFINIÇÃO DA VARIÁVEIS DE CONTROLE

Serão utilizados como componentes açúcar refinado comum, sal de cozinha comum e água de torneira. Os componentes puros são água AG, solução saturada de açúcar SSA (cerca de 65% de açúcar) e solução saturada de sal SSS (adicionou-se 35% em água e utilizou-se a porção líquida homogênea com sal em excesso depositado no fundo do recipiente, aproximadamente de 30 a 33% de sal a depender da temperatura).

6. ESCOLHA DAS VARIÁVEIS DE RUÍDO

Como a temperatura ambiente não é controlada durante o experimento e as experiências foram efetuadas em dias diferentes, as temperaturas foram registradas.

Outra fonte de ruído é a contaminação cruzada dos tubos de centrífuga e do conta-gotas, o procedimento praticado consistiu em lavar todos as vidrarias com água de torneira de 3 a 4 vezes e secar com papel absorvente antes de adicionar o fluído do teste. Deste modo evitou-se a contaminação com detergentes que afetariam o número de gotas e o tipo de contaminação cruzada foi mínima e constante (água da torneira)

7. DEFINIÇÃO DE BLOCAGEM E REPLICAÇÃO

Nos experimentos foram realizadas 4 replicações no centróide.

Não foram consideradas blocagens nos experimentos. Foram anotadas as temperaturas ambientes e dias dos ensaios.

8. NÍVEL DAS VARIÁVEIS

AG de 0 a 1 SSA de 0 a 1 SSS de 0 a 1

9. ESCOLHA DA ESTRUTURA DO DELINEAMENTO

Delineamento de misturas Simplex Centroide Grade Rede:

Ordem Padrão	Descrição do tipo de DdE de Mistura	Componentes		
		AG	SSA	SSS
1	Componentes Puros Simplex	1	0	0
2		0	1	0
3		0	0	1
4	Simplex Grade	0,5	0,5	0
5		0,5	0	0,5
6		0	0,5	0,5
7	Centróide	0,333	0,333	0,333
8	Rede	0,667	0,167	0,167
9		0,167	0,667	0,167
10		0,167	0,167	0,667
11	Centróide (réplicas)	0,333	0,333	0,333
12		0,333	0,333	0,333
13		0,333	0,333	0,333

Vide figura 3 do diagrama ternário no final deste documento. Deve acomodar um modelo cúbico especial que por ANOVA pode-se determinar quais componentes e interações podem ser eliminadas.

10. ESTABELECIMENTO DOS CUIDADOS

Aleatorização foi feita parcialmente, na seguinte ordem:

1, 2 e 3 7, 10, 8 e 9 11, 12 e 13

Identificação: os frascos foram etiquetados indicando a ordem padrão, a proporção e os componentes respectivos. Anotações: pesos dos frascos vazios e completos, número de gotas, temperatura ambiente.

Equipamentos: balanças e vidrarias acima descritas. As soluções SSA, SSS e a AG, e as misturas foram acondicionadas em frasco de PET devidamente lavados com água de torneira e etanol 70% e posteriormente secados ao tempo.

Formulários: tabelas com pesos para execução dos ensaios e campos para anotar as respostas resultantes densidade e número de gotas

Cálculos: densidade em g/ml

11. EXECUÇÃO DA EXPERIÊNCIA

Resultados obtidos: note que o Número de Gotas foi realizado com uma réplica por mistura além das tetra réplicas do centróide

Ordem Padrão	Descrição do tipo de DdE de Mistura	Componentes e Proporções			Densidade	Número de gotas
		AG	SSA	SSS	g/ml	
1	Componentes Puros Simplex	1	0	0	1,06	31/31
2		0	1	0	1,17	35/35
3		0	0	1	1,30	36/37
4	Grade	0,5	0,5	0	1,13	32/34
5		0,5	0	0,5	1,10	30/31
6		0	0,5	0,5	1,25	35/36
7	Centróide	0,333	0,333	0,333	1,13	34/34
8	Rede	0,667	0,167	0,167	1,10	31/31
9		0,167	0,667	0,167	1,22	34/36
10		0,167	0,167	0,667	1,16	32/32
11	Centróide (réplicas)	0,333	0,333	0,333	1,15	32/34
12		0,333	0,333	0,333	1,14	34/32
13		0,333	0,333	0,333	1,15	33/32

12. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Foi utilizado o software JMP

13. EXPERIMENTOS CONFIRMATÓRIOS

Não foram realizados

14. OTIMIZAÇÃO

Não se aplica

15. VALIDAÇÃO

Em planilhas com pesagens e respostas

Tubo de centrífuga grande

Tubo de centrífuga pequeno

Conta-gotas

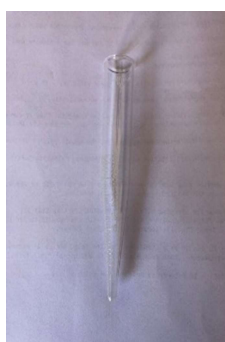


Figura 2 – Vidraria empregada

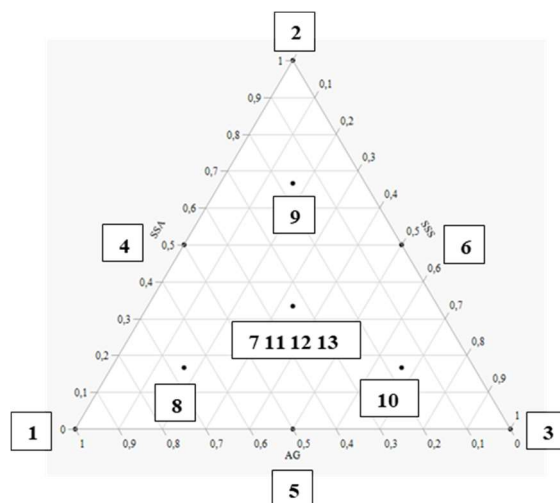


Figura 3 – Gráfico ternário dos experimentos com indicação das misturas empregadas

Discussão dos resultados das análises estatísticas e modelos selecionados

Com o emprego do software JMP, obtivemos os resultados apresentados na tabela 1.

Item	Detalhe	Densidade			Gotas		
		Cúbico Especial	Cúbico	Cúbico Saturado	Cúbico Especial	Cúbico	Cúbico Saturado
Falta de Ajuste	Prob > F	0,9946	0,9946	0,9946	0,8692	0,8692	0,9313
Resumo do Ajuste	R ²	0,9128	0,9855	0,99302	0,7795	0,8434	0,9006
	R ² Aj	0,8837	0,9783	0,9791	0,7494	0,8043	0,7018
	Desvio Padrão	0,02	0,01	0,01	1,0	0,9	1,00
ANOVA do modelo	Prob > F	0,0001	0,0001	0,0005	0,0001	0,0001	0,0806
Parâmetros Estimados	β_{AG}	1,0704	1,0678	1,0608	31,10	31,03	30,91
	β_{SSA}	1,1935	1,1777	1,1708	35,38	34,93	34,91
	β_{SSS}	1,2904	1,3036	1,3008	35,93	36,31	35,91
	β_{AG*SSA}			0,0630			-4,370
	β_{AG*SSS}	-0,3618		-0,3170	-12,49	-11,82	-14,370
	$\beta_{SSA*SSS}$			0,06300		-0,01119	-2,370
	$\beta_{AG*SSA*SSS}$			-0,7600			-10,00
	β_{AG*SSS}		-0,3384	0,9200			20,00
	$\beta_{AG*SSA*SSS}$			-0,3242			39,96
	$\beta_{SSA*SSS}$		0,8525			24,35	
Prob > F	β_{AG}	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	β_{SSA}	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	β_{SSS}	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	β_{AG*SSA}			0,2434			0,04200
	β_{AG*SSS}	0,0038		0,002300	0,0003	0,0002	0,4205
	$\beta_{SSA*SSS}$			0,2434		0,9966	0,6521
	β_{AG*SSA}			0,007700			0,5704
	β_{AG*SSS}		0,0001	0,003900			0,2845
	$\beta_{AG*SSA*SSS}$			0,2461			0,1886
	$\beta_{SSA*SSS}$		0,0002			0,0097	
VIF	β_{AG}	1,80	1,80	2,43	1,80	1,81	2,43
	β_{SSA}	1,27	1,44	2,43	1,27	1,96	2,43
	β_{SSS}	1,80	1,91	2,43	1,80	2,34	2,43
	β_{AG*SSA}			3,28			3,28
	β_{AG*SSS}	2,44		3,28	2,44	2,48	3,28
	$\beta_{SSA*SSS}$			3,28		2,46	3,28
	β_{AG*SSA}			1,63			1,63
	β_{AG*SSS}		2,46	1,63			1,63
	$\beta_{AG*SSA*SSS}$			4,18			4,18
	$\beta_{SSA*SSS}$		1,21			1,21	

Tabela 1 – Resultados da análise estatística

Os modelos (equações polinomiais) foram avaliados buscando o melhor resultado estatístico a um nível de confiança maior do que 90% (ou nível de significância menor do que 10% ou 0,10), o valor de $\text{Prob} > F$ de 0,001 ou menor, serviu de critério de seleção do parâmetro β_n seja considerado significativamente $\neq 0$ e seja incluído na equação. Foi observado também a questão da hierarquia dos parâmetros, que foi mantida mesmo que $\text{Prob} > F$ seja maior do que 0,001, ou o nível de confiança seja menor do que 90%, de modo que se obtenha uma equação robusta que permita uma descrição mais detalhada do comportamento de densidade e número de gotas das soluções avaliadas; é o caso do $\beta_{SSA*SSS}$ do modelo Cúbico para Gotas que apresenta $\text{Prob} > F$ de 0,9966.

Como já mencionado os modelos escolhidos foram:

CÚBICO ESPECIAL:

$$Y = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_{12} \cdot X_1 \cdot X_2 + \beta_{13} \cdot X_1 \cdot X_3 + \beta_{23} \cdot X_2 \cdot X_3 + \beta_{123} \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot X_3$$

No caso presente:

$$\text{Dens. ou Gts.} = \beta_{AG} \cdot AG + \beta_{SSA} \cdot SSA + \beta_{SSS} \cdot SSS + \beta_{AG*SSS} \cdot AG \cdot SSS + \beta_{AG*SSA} \cdot AG \cdot SSA + \beta_{SSA*SSS} \cdot SSA \cdot SSS + \beta_{AG*SSA*SSS} \cdot AG \cdot SSA \cdot SSS$$

CÚBICO:

$$Y = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_{12} \cdot X_1 \cdot X_2 + \beta_{13} \cdot X_1 \cdot X_3 + \beta_{23} \cdot X_2 \cdot X_3 + \beta_{123} \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot X_3 + \beta_{1-2} \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot (X_1 - X_2) + \beta_{1-3} \cdot X_1 \cdot X_3 \cdot (X_1 - X_3) + \beta_{2-3} \cdot X_2 \cdot X_3 \cdot (X_2 - X_3)$$

No caso presente:

$$\text{Dens. ou Gts.} = \beta_{AG} \cdot AG + \beta_{SSA} \cdot SSA + \beta_{SSS} \cdot SSS + \beta_{AG*SSS} \cdot AG \cdot SSS + \beta_{AG*SSA} \cdot AG \cdot SSA + \beta_{SSA*SSS} \cdot SSA \cdot SSS + \beta_{AG*SSA*SSS} \cdot AG \cdot SSA \cdot SSS + \beta_{AG-SSA} \cdot AG \cdot SSA \cdot (AG - SSA) + \beta_{AG-SSS} \cdot AG \cdot SSS \cdot (AG - SSS) + \beta_{SSA-SSS} \cdot SSA \cdot SSS \cdot (SSA - SSS)$$

Na tabela 1 acima o indicado como Cúbico usou o modelo cúbico de 7 parâmetros e os parâmetros β_n foram avaliados para atender os 90% de nível de confiança ou $\text{Prob} > F$ de 0,001 no máximo.

Na tabela 1 acima o indicado como Cúbico Especial usou o modelo cúbico especial de 10 parâmetros e os parâmetros β_n foram avaliados para atender os 90% de nível de confiança ou $\text{Prob} > F$ de 0,001 no máximo. Na tabela 1 acima o indicado como Cúbico Saturado usou o modelo cúbico de 10 parâmetros e todos os parâmetros β_n foram calculados sem se ater aos 90% de nível de confiança ou $\text{Prob} > F$ de 0,001 no máximo.

Os fatores de expansão da variância (VIF) indicam a qualidade dos modelos, segundo as regras práticas:

VIF < 5	<u>sem problemas</u>
5 < VIF < 10	problemas <u>podem estar</u> presentes
VIF > 10	os coeficientes <u>não estão bem</u> estimados, <u>modifique o modelo!</u>

Nota-se que os VIF calculados estão abaixo de 5, o que indica que os modelos estão bem ajustados aos resultados experimentais.

A seguir apresentamos os gráficos ternários com as curvas de nível para cada propriedade e cada tipo de modelo

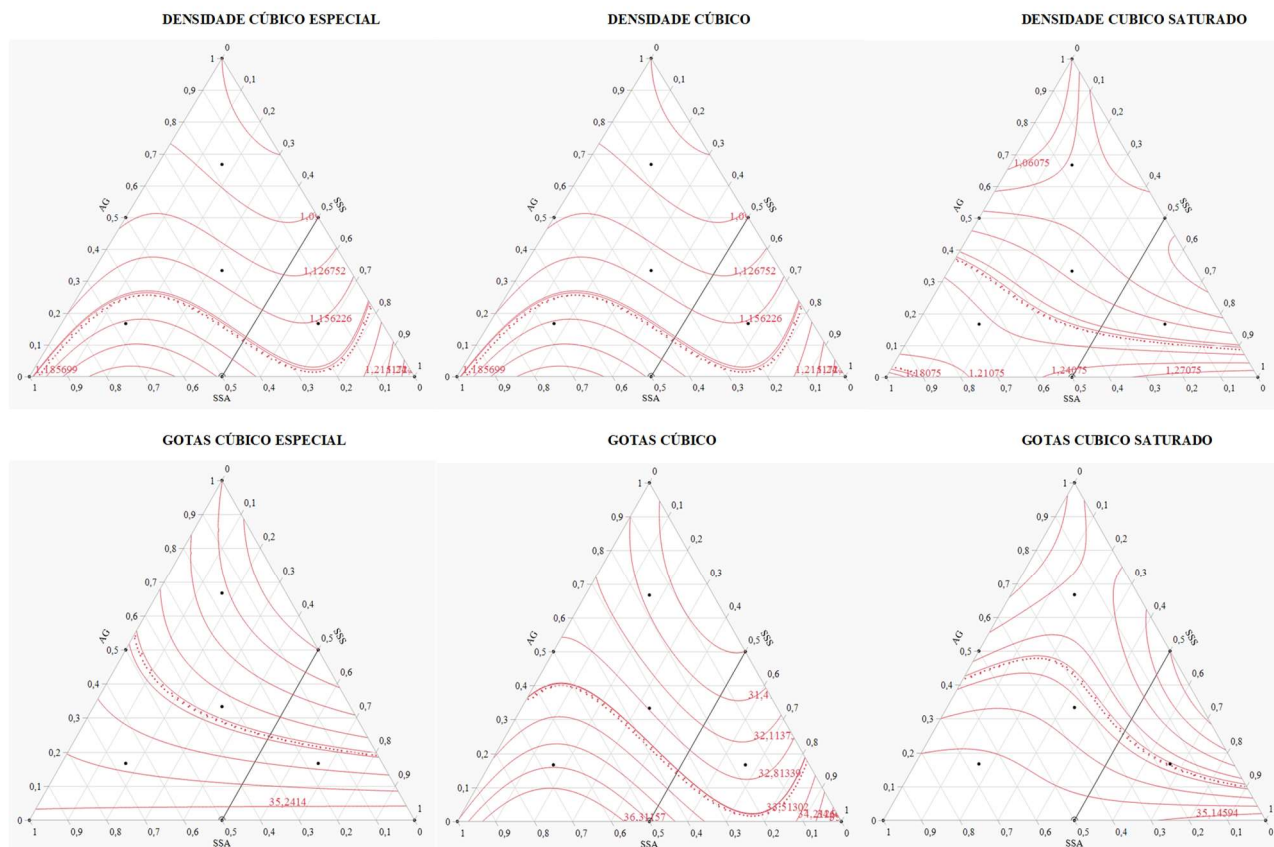


Figura 4 – Gráfico ternário para Densidade e Gotas para os modelos investigados

A tabela 2 ilustra a diferença de resultados para cada propriedade e para cada modelo comparados com os resultados experimentais.

Densidade	AG	SSA	SSS	Cúbico Especial	Cúbico	Cúbico Saturado	Experimental	Obs.
Mist. 1	1	0	0	1,07	1,07	1,06	1,06	0 repetições
Mist. 2	0	1	0	1,19	1,18	1,17	1,17	0 repetições
Mist. 3	0	0	1	1,29	1,30	1,30	1,30	0 repetições
Mist. 4	0,5	0,5	0	1,13	1,12	1,13	1,13	0 repetições
Mist. 5	0,5	0	0,5	1,09	1,10	1,10	1,10	0 repetições
Mist. 6	0	0,5	0,5	1,24	1,24	1,25	1,25	0 repetições
Mist. 7	0,333	0,333	0,333	1,14	1,15	1,14	1,14	4 repetições
Mist. 8	0,667	0,167	0,167	1,09	1,10	1,10	1,10	0 repetições
Mist. 9	0,167	0,667	0,167	1,18	1,22	1,22	1,22	0 repetições
Mist. 10	0,167	0,167	0,667	1,20	1,16	1,16	1,16	0 repetições

Gotas	AG	SSA	SSS	Cúbico Especial	Cúbico	Cúbico Saturado	Experimental	Obs.
Mist. 1	1	0	0	31	31	31	31	2 repetições
Mist. 2	0	1	0	35	35	35	35	2 repetições
Mist. 3	0	0	1	36	36	36	37	2 repetições
Mist. 4	0,5	0,5	0	33	33	32	33	2 repetições
Mist. 5	0,5	0	0,5	30	31	30	31	2 repetições
Mist. 6	0	0,5	0,5	36	36	35	36	2 repetições
Mist. 7	0,333	0,333	0,333	33	33	33	33	8 repetições
Mist. 8	0,667	0,167	0,167	31	31	32	31	2 repetições
Mist. 9	0,167	0,667	0,167	34	36	35	35	2 repetições
Mist. 10	0,167	0,167	0,667	34	33	33	32	2 repetições

Tabela 2 – Resultados Densidade e Gotas para os modelos investigados, comparados com os resultados experimentais

Conclusões e interpretações

Interessante notar que:

1. Apesar das diferenças nos parâmetros das equações dos modelos (tabela 1) os resultados calculados não apresentam grande diferenças e estão bem próximos dos resultados experimentais (tabela 2)
2. Isto evidencia que um modelo mais completo e complexo (ou complicado) como o caso do Cúbico e do Cúbico Saturado não leva a um melhor modelo
3. O modelo pela equação do Cúbico Especial é mais simples e atende muito bem a interpretação das propriedades em função das misturas
4. Tanto a Densidade como o Número de Gotas para o modelo Cúbico Especial aparece o termo de interação β_{AG*SSS} que tem valor < 0 , indicando que soluções salinas em alta concentração levam a Densidades e Número de Gotas menores, como não há evidências que haja interação $AG*SSA$ (não se verifica estatisticamente que β_{AG*SSA} seja $\neq 0$) é o caso de se supor que o sal ao gerar íons na mistura interaja com a água, o que não ocorre com o açúcar dissolvido que não gera íons.
5. No caso do modelo Cúbico as interações que aparecem são de interpretação mais complexa, curiosamente SSS está presente nestas interações. No caso da Densidade $\beta_{AG*SSS} < 0$ e $\beta_{SSA*SSS} > 0$ o que indicaria que a presença de sal e os íons gerados interagem com a água e o açúcar de uma forma mais complexa que o indicado pelo modelo Cúbico Especial, e dependendo das concentrações e substâncias presentes ocorre uma compensação e os efeitos podem se anular em determinadas concentrações. No caso do Número de Gotas aparecem as interações $\beta_{AG*SSS} < 0$, $\beta_{SSA*SSS} < 0$ e $\beta_{SSA*SSS} > 0$, diferentes das da Densidade, mas indicando que a formação de íons do sal em concentrações elevadas leva a um comportamento mais complexo e não linear do Número de Gotas ocorrendo algum tipo de efeito tanto com a água como com o açúcar, que não foi evidenciado no modelo Cúbico Especial.
6. Vale ressaltar que tanto Densidade como Número de Gotas (em função da Tensão Interfacial) são bastante ligadas a forças de agregação, o que aparentemente se revelou nos coeficientes e equações obtidas.

REFERÊNCIAS

1. Box, G. E. P., Hunter, W. G., Hunter, J. S., Statistics for Experimenters, John Wiley & Sons, New York, 2005.
2. Design-Expert, Stat-Ease Inc., <http://www.statease.com>.
3. JMP 15.2.1, SAS Institute Inc. <http://www.sas.com>.
4. MINITAB, Minitab Inc., <http://www.minitab.com>.
5. Statgraphics, Stat point Technologies, <http://www.statgraphics.com>.
6. STATISTICA, StatSoft, <http://www.statsoft.com.br>.
7. Bruns, R. E., Scarminio, I. S. and Barros Neto, B., Eds., Statistical Design – Chemometrics, Elsevier, Amsterdam, 2006.

8. Cochran, W. G., Cox, G. M., Experimental Designs, John Wiley & Sons, New York, 2nd edition, 1957.
9. Cornell, J. A., Experiments with Mixtures, Models, and the Analysis of Mixture Data, Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 2002.
10. Cornell, J. A., How to Apply Response Surface Methodology: Volume 8, The ASQC Basic References in Quality Control: Statistical Technics, 1984.
11. Cox, D. R., Planning of Experiments, John Wiley & Sons, New York, 1958.
12. Cox, D. R., Snell, J., Applied Statistics, Chapman and Hall, London, 1984.
13. Khuri, A. I. - Response surface methodology and related topics - World Scientific Publishing Company 2006.
14. Montgomery, D. C., Design and Analysis of Experiments, John Wiley & Sons, New York, 1984.
15. Morgan, E., Chemometrics: Experimental Design, John Wiley & Sons, New York, 1991.
16. Snee, R., Hoerl, R., "Strategies for Formulations Development_ A Step-by-step Guide Using JMP", SAS Institute, 2016.
17. Pereira-Filho, E. R., Pereira, F. M. V., Lemos, S. G., Chem. Educator, Vol. 14, No. 4, 2009.

ANEXO: EQUAÇÕES OBTIDAS PARA DENSIDADE E NÚMERO DE GOTAS COM OS RESPECTIVOS COEFICIENTES

Densidade

Cúbico Especial

$$\text{Densidade} = 1,07036474640785 * AG + 1,19350183118252 * SSA + 1,29036474640785 * SSS - 0,361766056144979 * AG * SSS$$

Cúbico

$$\text{Densidade} = 1,06780566376267 * AG + 1,17774860565422 * SSA + 1,30359212548235 * SSS - 0,338435198281336 * AG * SSS + 0,852466801694953 * SSA * SSS * (SSA - SSS)$$

Cúbico Saturado

$$\begin{aligned} \text{Densidade} = & 1,06075022192002 * AG + 1,17075022192002 * SSA + 1,30075022192002 * SSS + \\ & 0,0630009146882561 * AG * SSA - 0,316999085311751 * AG * SSS + 0,063000914688247 * \\ & SSA * SSS - 0,759997340005891 * AG * SSA * (AG - SSA) + 0,919997320005789 * AG * SSS * \\ & (AG - SSS) + 0 * SSA * SSS * (SSA - SSS) - 0,324157886946562 * AG * SSA * SSS \end{aligned}$$

Número de Gotas

Cúbico Especial

$$\text{Gotas} = 31,1003469428464 * AG + 35,3796509409164 * SSA + 35,9336802761798 * SSS - 12,486257774241 * AG * SSS$$

Cúbico

$$\text{Gotas} = 31,0272368685906 * AG + 34,9295992435588 * SSA + 36,3115714193858 * SSS - 11,819721758269 * AG * SSS + 24,3540048579004 * SSA * SSS * (SSA - SSS)$$

Cúbico Saturado

$$\begin{aligned} \text{Gotas} = & 30,9074989129451 * AG + 34,9074989129451 * SSA + 35,9074989129451 * SSS - \\ & 4,37000767828149 * AG * SSA - 14,3700076782815 * AG * SSS - 2,37000767828167 * SSA * \\ & SSS - 9,99995300010749 * AG * SSA * (AG - SSA) + 19,9999420001251 * AG * SSS * (AG - \\ & SSS) + 0 * SSA * SSS * (SSA - SSS) + 39,958981843171 * AG * SSA * SSS \end{aligned}$$

PATROCÍNIO

3M Do Brasil LTDA
ABL Antibióticos Do Brasil
ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Agilent Technologies Brasil Ltda
Analytics Soluções Administrativas Ltda.
Archroma
ASTRO34 - Advanced Scientific Technologies
Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Bracell SP Celulose Ltda.
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A
BTX Geologia e meio Ambiente Ltda.
Bunttech - Tecnologia em Insumos
CH5 Comércio e Serviços em Análise Instrumental Ltda.
Chromatox Laboratórios
Cia. Nitro Química Brasileira
Clariant S/A
Clínica Médica Spazio S/C Ltda.
Colgate-Palmolive Industrial Ltda.
Compass Minerals América do Sul
Criar Pesquisas e Projetos Laboratoriais Ltda
Diversey Brasil Indústria Química
Dow Brasil Sudeste Industrial Ltda
Dynatech
EMS Pharma
ETEC Cidade Tiradentes - Centro Paula Souza
Eurofarma Laboratórios S/A
Farma Service Bioextract
Fundação de Apoio ao Instituto de Pesquisas Tecnológicas
Givaudan do Brasil Ltda.
ICL América do Sul S.A.
IFF Essências e Fragrâncias Ltda
Indorama Ventures
Instituto Butantan
Intercientífica
Kluber Lubrications
LDR Industria e Comercio de Produtos Cosméticos Ltda.
Libbs Farmacêutica
Lorene
Metrohm Brasil
Nova Analítica Importação e Exportação Ltda.
Nutriplant Indústria e Comércio S.A.
One Up Industria de Moda LTDA.
Oxiten S/A Indústria E Comércio
Petróleo Brasileiro S/A - PETROBRAS
PMESP - Corpo De Bombeiros
Produquímica Indústria & Comércio S/A
Reichold do Brasil
Rhodia Solvay Group

Servmar Serviços Técnicos Ambientais Ltda.

SHD Holter Digital LTDA.

Shift Gestão de Serviços LTDA.

Siegwerk

SM Consultoria em Poliuretanos Ltda

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein

United States Farmacopeia Brasil Ltda.

Volkswagen Do Brasil

Waterflows

Waters Technologies do Brasil Ltda.