



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

EDIELEN FRANÇA DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE GÉIS METAL-ORGÂNICOS (MOGS) PARA O
TRATAMENTO DE CICATRIZES QUELOIDIANAS**

Recife

2019

EDIELEN FRANÇA DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE GÉIS METAL-ORGÂNICOS (MOGS) PARA O
TRATAMENTO DE CICATRIZES QUELOIDIANAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais da UFPE como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciência de Materiais.

Área de concentração: Materiais não metálicos

Orientador: Prof. Dr. Severino Alves Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Sergio de Lemos Campello

Recife
2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB4-2068

S237d Santos, Edielen França dos
Desenvolvimento de géis metal-orgânico (MOGS) para o
tratamento de cicatrizes queloidianas / Edielen França dos
Santos. – 2019.
84 f.: il. fig., tab.

Orientador: Severino Alves Júnior
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCEN. Ciência de Materiais. Recife, 2019.
Inclui referências.

1. MOGs. 2. Quelóide. 3. Reologia. 4. Ácido iminodiacético. I.

620.19 CDD (22. ed.) UFPE-CCEN 2020-54

EDIELEN FRANÇA DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE GÉIS METAL-ORGÂNICOS (MOGS) PARA O
TRATAMENTO DE CICATRIZES QUELOIDIANAS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência de Materiais.

Aprovada em: 05/08/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof.^o. Dr. Severino Alves Júnior (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes (Examinador Externo)
Universidade Federal do Ceará

Prof.^a. Dra. Maria Danielly Lima de Oliveira (Examinadora Externa)
Universidade federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer á Deus pela dádiva da vida e permitir ter chegado até aqui, por não me deixar desistir frente às dificuldades encontradas, fortalecendo-me e enchendo meus caminhos de muita luz e esperança.

Agradeço a minha rainha, meu exemplo de vida, minha força, mainha **Elita França** por todo cuidado, carinho, atenção, amor incondicional e por todos os sacrifícios que sempre fez e faz por mim. Agradeço a minha tia **Ausinete**, minha Vòzinha Anita e a minha querida prima Cintia por todo apoio, por acreditar e apostar no meu potencial.

Agradeço os meus irmãos **Jailton** e **Jailson** por todas as palavras de incentivo, força, carinho e por sempre me fazerem acreditar que sou a melhor irmã do mundo, obrigada por tudo. Quero agradecer aos meus anjos da guarda, **Thiago, Saymohanne, Italcy, Laurertan, Sayonara, Carolzinha** e minha querida e tão amada **Janyfer Ayala** pelas resenhas, por acompanhar minhas lutas diárias, pelo suporte que me deram nos momentos mais complicados e pelo carinho de sempre. Não tenho dúvidas que vocês são presentes de Deus em minha vida.

Agradeço infinitamente ao orientado **Dr. Severino Alves Júnior** pela oportunidade, explicações e boas ideias para meu trabalho.

Agradeço ao grupo família do laboratório BSTR/UFPE em especial Yago, Yuri, Leones, Ciço, Janilson, Roberta por todas as contribuições no meu trabalho.

Agradecer a Tiago pelas análises no Uv-Vis no laboratório de materiais nano (LMnano)

Obrigada aos professores do Departamento ciência de materiais que contribuíram direta ou indiretamente minha formação.

Agradeço a UFPE, pela infraestrutura disponibilizada e a Facepe pela concessão da bolsa.

Muito obrigada a todos!

Se agarres o momento antes que ele esteja maduro, as lágrimas de arrependimento tu decerto colherás; mas, se o mesmo momento certo alguma vez deixares escapar, as lágrimas do pesar tu jamais apagarás.

(CORTELLA, 2018, p 5)

RESUMO

O quelóide é uma doença cicatricial fibroproliferativa que vem aumentando ao longo dos anos de forma significativa, ocupando a 23ª posição no ranking das doenças dermatológicas mais comuns. A busca por nova estratégia para o tratamento dessa afecção cicatricial é almejada. O uso de metais da primeira série de transição em sistemas farmacológicos permite um aumento da biodisponibilidade sendo mais sensível e com redução dos efeitos colaterais. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de metalogéis sintetizados a partir do ácido iminodiacético (ligante), do óxido de gadolínio (Gd_2O_3) e nitratos dos metais de transição (Cu, Fe, Zn) por irradiação micro-ondas. Foram investigados os efeitos das diferentes concentrações (10%, 15% e 20%) dos metais nas propriedades reológicas e físico-químicas como potencial aplicação dos metalogéis através de diversas técnicas de caracterizações como: espectroscopia de infravermelho, espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta (UV-Vis), termogravimetria, difração de raios X, microscopia eletrônica de varredura, reometria, viabilidade e migração celular. Por meio dessas análises, pôde-se concluir que os metalogéis em todas as concentrações apresentam certa similaridade em relação ao gel puro, porém diferenças significativas foram observadas. Através das análises termogravimétricas foi possível verificar que os metalogéis produzidos apresentaram maior estabilidade térmica pela coordenação com os metais de transição. A espectroscopia de infravermelho permitiu observar a coordenação dos ligantes aos íons metálicos através da ausência da banda vibracional de estiramento $\nu_{(C=O)}$ característico do ligante livre. A espectroscopia de absorção no ultravioleta também confirmou que houve a complexação do ligante com os íons metálicos através das bandas de absorção centradas em 285 nm, 265 nm atribuídas a uma transição de transferência de carga ligante-metal. Mediante os testes de escoamento, o comportamento encontrado para os metalogéis foi um fluido não newtoniano, apresentando características de um material pseudoplástico em todas as concentrações dos íons metálicos estudadas, sendo observada maior taxa de deformação com o aumento da concentração. No teste oscilatório as amostras exibiram propriedades mecânicas de sólido viscoelástico, onde os valores de G' foram maiores que G'' . A viabilidade celular mostrou que nenhuma das amostras apresentaram citotoxicidade nas concentrações testadas (10% e 20% de Fe). O resultado do teste de migração celular apresentou dados interessantes, mostrando efeitos antagônicos dependentes da concentração de ambas as amostras, onde em 10 $\mu g/mL$ aumentaram a migração celular e 100 $\mu g/mL$ impediram completamente qualquer migração. Tendo em vista,

a versatilidade de funcionalização e síntese simples configurado pelo caráter original e inovador dos metalogéis obtidos, esses apresentam elevado potencial para uso como sistemas carreadores de fármacos no tratamento do queloide além da exploração de suas propriedades na geração de bioimagem.

Palavras-chave: MOGs. Queloide. Reologia. Ácido iminodiacético. Metais de transição.

ABSTRACT

Keloid is a fibroproliferative scarring disease that has been increasing significantly in the years, occupying the 23rd position in the ranking of the most common dermatological diseases. The search for a new strategy for the treatment of this cicatricial affection, so as to improve its pharmacological bioavailability together with metals of the first transition series, where such ions may act synergistically making it more sensitive with lower side effects are desired. In this sense, the present work aimed to the development of metal-organic gels (MOGs) synthesized from iminodiacetic acid (ligand) such as gadolinium oxide (Gd_2O_3) and nitrates of transition metals (Cu, Fe, Zn) by micro-irradiation. The effects of the different concentrations (10%, 15% and 20%) of the metals on the properties and potential application of the metalogels were investigated through several techniques of characterization such as: infrared spectroscopy, ultraviolet (UV-Vis) electron spectroscopy, thermogravimetry, X-ray diffraction, scanning electron microscopy, rheometry, measurements, cell viability and cytotoxicity. Through the thermogravimetric analyzes it was possible to verify that the produced metalogels presented greater thermal stability by the coordination with the transition metals. Infrared spectroscopy allowed to visualize the coordination of the binders to the metal ions through changes in the energies of the stretching vibrations ν (C = O) at 1710 cm^{-1} . Ultraviolet absorption spectroscopy has been confirmed to have complexed the binder to the metal ions by the absorption bands centered at 285 nm, 265 nm assigning a ligand-metal charge transfer transition. By means of the tests of flow, the behavior found for the metalogels was a non-Newtonian flow, presenting characteristics of a pseudoplastic material in all studied concentrations, being observed a higher rate of deformation with the increase in the concentration of metallic ions. In the oscillatory test the samples exhibited mechanical properties of viscoelastic solid, where the values of G' were greater than G'' . Cell viability showed that none of the samples had cytotoxicity at the tested concentrations (10 and 20% and Fe). The results of the cell migration test presented interesting data showing antagonistic effects depending on the concentration of both samples, where at 10 ug / mL increased cell migration and 100 ug / mL completely abolished any migration. In view of the versatility of functionalization and simple synthesis configured by the original and innovative character of the obtained metalogels, these have high potential for use as a drug carrier system in the treatment of keloids besides the exploitation of their properties in bioimaging generation.

Keywords: MOGs. Keloid. Rheology. Iminodiacetic acid. Transition metals.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Representação da pele humana e subdivisões morfológicas (estrato córneo, epiderme e derme).....	21
Figura 2-	Representação esquemática das vias de penetração de fármaco através da pele.....	22
Figura 3-	Queloides com aparência de caranguejo.....	24
Figura 4-	Esquema da produção de fibras colágenas.....	25
Figura 5-	Montagem de várias cicatrizes queloidiana.....	27
Figura 6 -	Diagrama de formação de um gel supramolecular.....	30
Figura 7-	Propriedades dos hidrogéis poliméricos contendo metais.....	31
Figura 8-	Força de cisalhamento aplicada sobre um fluido.....	34
Figura 9-	Representação de comportamento de um fluido newtoniano. (a) curva de viscosidade. (b). curva de escoamento.....	35
Figura 10-	Estrutura do ácido iminodiacético utilizado na síntese dos hidrogéis.....	38
Figura 11-	Esquema de síntese dos metalogéis.....	39
Figura 12-	Magnetômetro de amostra vibrante da LakeShore, do GNMS-UFRN.....	42
Figura 13-	Reator invertido contendo GGd:M. A) GGd:Zn 20% B) GGd:Fe 20%	44
Figura 14-	Espectro de absorção de infravermelho do IDA livre, GGd e metalogéis 10% (Fe, Zn e Cu).....	45
Figura 15-	Espectro de absorção de infravermelho do IDA livre, GGd e metalogéis 15% (Fe, Zn e Cu).....	46
Figura 16-	Espectro de absorção de infravermelho do IDA livre, GGd e metalogéis 20% (Fe, Zn e Cu).....	46
Figura 17-	Coordenação do íon férrico aos grupos carboxílicos.....	47
Figura 18-	Uv-visível sólido: Uv-visível sólido: — Sal IDA — GGd — GGd:Cu 15% — GGd:Zn 15% — GGd:Fe 15%	49
Figura 19-	Uv-visível sólido: Uv-visível sólido: — Sal IDA — GGd — GGd:Cu 20% — GGd:Zn 20% — GGd:Fe 20%.....	49
Figura 20-	Análise Termogravimétrica do IDA, GGd e metalogéis GGd:Cu 10%, 15% e 20%.....	51
Figura 21-	Análise Termogravimétrica do IDA, GGd e metalogéis GGd:Fe 10%, 15% e 20%.....	53

Figura 22-	Análise Termogravimétrica do IDA, GGd e metalogéis GGd:Zn 10%, 15% e 20%.....	53
Figura 23-	GGd:Fe 20% antes e transformado em pó após liofilização.....	54
Figura 24-	Comparação do difratograma do GGd puro seco com os metalogéis GGd:Cu em 10, 15 e 20%.....	55
Figura 25-	Comparação do difratograma do GGd puro seco com os metalogéis GGd:Fe em 10, 15 e 20%.....	55
Figura 26-	Comparação do difratograma do GGd puro seco com os metalogéis GGd:Zn em 10, 15 e 20%.....	56
Figura 27-	Imagem de MEV GGd. a) Magnificação 3 kx. b) Magnificação 5kx.....	57
Figura 28-	Imagem de MEV do metalogel GGd:Fe a) GGd:Fe 10% Magnificação 2 kx b) GGd:Fe 10% Magnificação 13 kx c) GGd:Fe 15% Magnificação 13 kx d) GGd:Fe 15% Magnificação 13 kx e) GGd:Fe 10% Magnificação 9 kx f) GGd:Fe 10% Magnificação 42 kx.....	58
Figura 29-	Curva da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Cu nas diferentes concentrações e o GGd puro.....	59
Figura 30-	Curva da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Zn nas diferentes concentrações e o GGd puro.....	59
Figura 31-	Curva da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Fe nas diferentes concentrações e o GGd puro.....	60
Figura 32-	Curva das viscosidades em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Cu 10%, 15% e 20%.....	61
Figura 33-	Curva das viscosidades em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Fe 10%, 15% e 20%.....	61
Figura 34-	Curva das viscosidades em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Zn 10%, 15% e 20%.....	61
Figura 35-	Módulo de armazenamento G' e módulo de dissipação G'' para GGd e GGd:Cu 10%, 15% e 20%.....	64
Figura 36-	Módulo de armazenamento G' e módulo de dissipação G'' para GGd e GGd:Fe 10%, 15% e 20%.....	64
Figura 37-	Módulo de armazenamento G' e módulo de dissipação G'' para GGd e GGd:Zn 10%, 15% e 20%.....	64

Figura 38-	Varição da $\tan(\delta)$ em função da frequência angular para os GGd:Fe, Zn e Cu 20%. Linha tracejada na horizontal representa as delimitações entre o estado sólido e líquidos viscoelásticos.....	66
Figura 39-	Módulo da viscosidade complexa em função da frequência angular para os metalogéis GGd: Fe, Zn e Cu 20%.....	67
Figura 40-	Efeito dos metalogéis na viabilidade celular dos fibroblastos 3T3.....	69
Figura 41-	Efeito dos metalogéis na migração celular dos fibroblastos 3T3.....	69
Figura 42-	Relaxividade para os géis de GGd e GGd:Fe em função da temperatura.....	71
Figura 43-	Curvas de magnetização em função do campo magnético (M-H) do GGd e metalogéis GGd:Fe, Zn e Cu.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Principais bandas de absorção observadas nos espectros de FTIR do ligante e MOGs obtidos.....	48
Tabela 2-	Valores de T2 obtidos para os géis.....	70
Tabela 3-	Relaxividades dos Géis de Gadolínio e Gadolínio dopado com Ferro em diferentes temperaturas.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A	Área de cisalhamento
Co	Cobalto
Cu	Cobre
DMSO	Dimetil sulfóxido
DO	Densidade óptica
DRX	Difração de raios X
EC	Estrato córneo
F	Força
Fe	Ferro
G'	Módulo de armazenamento
G''	Módulo de perda ou dispersão
Gd	Gadolínio
Gd ₂ O ₃	Óxido de gadolínio
GGd	Gel de gadolínio com IDA
GGd:Cu10%	Gel de gadolínio, IDA e dez por cento em cobre
GGd:Cu15%	Gel de gadolínio, IDA e quinze por cento em cobre
GGd:Cu20%	Gel de gadolínio, IDA e vinte por cento em cobre
GGd:Fe10%	Gel de gadolínio, IDA e dez por cento em ferro
GGd:Fe15%	Gel de gadolínio, IDA e quinze por cento em ferro
GGd:Fe20%	Gel de gadolínio, IDA e vinte por cento em ferro
GGd:M	Gel de gadolínio, IDA e metais de transição
GGd:Zn10%	Gel de gadolínio, IDA e dez por cento em zinco
GGd:Zn15%	Gel de gadolínio, IDA e quinze por cento em zinco
GGd:Zn20%	Gel de gadolínio, IDA e vinte por cento em zinco
H	Viscosidade, Pa.s
IDA	Ácido iminodiacético
MEC	Matriz extracelular
Mn	Manganês
MOGs	metalogênicos ou metalogéis
MTT	Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difenil tetrazólio)
NaOH	Hidróxido de sódio

Ni	Níquel
Pa	Pascal
R2	Velocidade de relaxação
T	Tensão de cisalhamento, N/m ²
TGA	Análise termogravimétrica
UATR	Acessório Universal de Amostragem com o braço de pressão
UV-Vis	Espectroscopia eletônica na região do ultravioleta
W	Watts
∂V	Varição da velocidade entre partículas de um fluido
∂y	Distância entre camadas de um fluido
Zn	Zinco
ΔG	Varição de energia livre
Ω	Frequência angular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	GERAL.....	19
2.2	ESPECÍFICOS.....	19
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
3.1	ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS PELA VIA CUTÂNEA.....	20
3.2	PATOLOGIA: QUELÓIDE.....	23
3.3	GÉIS E HIDROGÉIS.....	28
3.4	CARACTERIZAÇÃO DE GÉIS POR REOLOGIA.....	33
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	REAGENTES.....	38
4.2	PARTE EXPERIMENTAL.....	38
4.2.1	Síntese dos metalogéis de transição (GGd:M)	38
4.2.2	Ensaio biológico	39
4.2.3	Liofilização dos metalogéis	40
4.3	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	41
4.3.1	Caracterização Estrutural	41
4.3.2	Análise Térmica	42
4.4	CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA	42
4.4.1	Caracterização mecânica	42
4.4.2	Caracterização magnética	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER.....	45
5.2	ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA (UV- VIS).....	49
5.3	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA).....	51
5.4	DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	53
5.5	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	56
5.6	PROPRIEDADES REOLÓGICAS DOS HIDROGÉIS.....	58
5.6.1	Propriedades pelos testes rotacionais	58
5.6.2	Propriedades pelos testes oscilatórios	62
6	ENSAIOS BIOLÓGICOS	68

6.1	EFEITO DE MIGRAÇÃO E VIABILIDADE CELULAR DO HIDROGEL DE FERRO (GGD:FE) EM FIBROBLASTOS.....	68
7	PESQUISAS MAIS RECENTES.....	70
7.1	ESTUDO DE RELAXIVIDADE DOS GÉIS DE GLU, GGD E GGD:FE.....	70
7.2	ESTUDO MAGNÉTICO.....	73
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74
9	PERSPECTIVAS.....	76
	REFERÊNCIAS	77

1 INTRODUÇÃO

O quelóide é uma doença cicatricial fibroproliferativa benigna de etiopatogenia desconhecida. É caracterizada como uma cicatriz anormal, elevada, que se estende além da incisão ou lesão da pele, devido ao acúmulo excessivo de colágeno na derme, durante o processo de reparação do tecido conjuntivo (GONG *et al.*, 2017). Nos últimos anos a incidência de paciente com diagnóstico da cicatriz proliferativa vem aumentando de forma significativa, sendo responsável por mais de 425.000 casos anualmente nos Estados Unidos, totalizando 11 milhões de pessoas afetadas no mundo (JONES *et al.*, 2017).

A detecção dessa doença hipertrófica da pele em estágio inicial é fundamental para seu tratamento oportuno. Pois, a pele possui um mecanismo de barreira natural e sua estrutura impõe um alto grau de tortuosidade, no qual aumenta o comprimento do caminho de difusão devido ao caráter rico em lipídios da matriz intercelular. As estratégias atuais para o tratamento de queloides incluem drogas anti-proliferativas, excisão cirúrgica, radioterapia, laser terapia e utilização de injeção de esteroides antineoplásicos, como 5-fluorouracil (5-FU) intralesional, entre outras (Ferreira e D'Assumpção, 2006; Guimarães, Parada e Bagatin, 2011). Esses tratamentos têm eficácia limitada e até mesmo alto risco de reincidência do quelóide. Tal dificuldade no tratamento requer o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico mais específicas e sensíveis para sua detecção.

Assim, se faz necessário uma nova estratégia para o tratamento dessa afecção cicatricial, de modo a melhorar sua biodisponibilidade farmacológica com menores efeitos colaterais. Nesse sentido, o uso de materiais que promovam melhor sensibilidade local, reduza problemas relacionados aos aspectos psicológicos estéticos da doença são objetivados. Uma das principais áreas que remetem a estudos são géis, por serem plataformas multifuncionais que possibilitam aplicações nas diversas áreas como química, física, engenharia e medicina (PIEPENBROCK *et al.*, 2010; ZHANG, HU e LI, 2018).

Os hidrogéis são uma classe de géis à base de água e podem ser destacados por serem redes poliméricas hidrofílicas biocompatíveis, que apresentam como principal característica a absorção de grandes quantidades de água em sua estrutura tridimensional. À medida que os hidrogéis intumescem, moléculas de diferentes tamanhos podem difundir através de sua estrutura tridimensional, tornando-o assim um bom carreador (LAI, SUSHI e ROGACH, 2016). A existência da difusão de fluídos e solutos a partir destas matrizes poliméricas permitem ao material seco ou intumescido, sejam utilizados como sistemas de matrizes hospedeiras. Outro benefício, não menos importante, é a sua semelhança física com os

tecidos vivos, devido ao elevado teor de água, tornando um excelente material para aplicações biológicas, como a baixa toxicidade na combinação de hidrogéis e fármaco para uso tópico/transdérmica de doenças cicatriciais (CAMPOS, BORGES-BRANCO e GROTH, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2013; SILVA, da *et al.*, 2014).

Nesse contexto, a combinação entre metal-ligante, classificados como metalogéis ou géis metalorgânicos (MOGs) têm sido alvo de pesquisas devido à incorporação de componentes orgânicos e inorgânicos e formarem estruturas supramoleculares e que permite modificação e ajuste bastante sistemáticos das propriedades químicas e físicas. A inserção dos íons metálicos nesse material é capaz de agregar propriedades únicas e versáteis sendo um dos componentes ideais para a fabricação de hidrogéis funcionais. Propriedades como luminescência, magnetismo, catálise, adsorção, atividade redox, indução da proliferação e migração celular são fornecidas pelos metais (BARBUCCI *et al.*, 2000). Com isso, as aplicações potenciais dos metalogéis são vastas e incluem atividade catalítica (Buhler *et al.*, 2003), géis contendo Gd^{3+} em bioimagem (BULL *et al.*, 2005), mudança induzida por redox do comportamento transicional gel-sol (KAWANO, FUJITA e SHINKAI, 2004) biomedicina, eletrônica e entrega de drogas (WU *et al.*, 2019; ZHANG, HU e LI, 2018).

Nessa perspectiva, o ácido iminodiacético (IDA) possui grupos orgânicos doadores de elétrons capaz de se coordenar com íons metálicos de modo monodentado até tridentado. Tal flexibilidade possibilitam que IDA seja usado em resinas de troca iônica (LEINONEN e LEHTO, 2000), polímero de coordenação, como demonstrados por CAI *et al.*, (2005) como também redes supramoleculares baseados em íons lantanídeos e diversos cátions metálicos (SETH *et al.*, 2011; SILVA, *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2017).

Assim, no presente trabalho é apresentado à síntese de MOGs usando como centros metálicos Gd^{3+} e metais de transição (Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+}) e o composto orgânico, ácido iminodiacético (IDA) como ligante, utilizando o método por micro-ondas. Tal metodologia proporcionou obtenção de hidrogéis com boas propriedades mecânicas, segundo os dados reológicos (viscosidade, os módulos de armazenamento e de perda) e não apresentam efeitos tóxicos para células NIH/3T3. Dados a estas propriedades, pode facilmente compreender a viabilidade na utilização dos MOGs como potencial carreador de fármaco no tratamento do queiloide, além da exploração de suas propriedades na geração de bioimagem.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

O objetivo geral da proposta consiste no desenvolvimento de metalogéis a base de água com íons Gd^{3+} , íon de metais de transição (Fe^{3+} , Cu^{2+} e Zn^{2+}) e o ácido iminodiacético, e estudar suas propriedades reológicas e biológicas dos metais, no controle do crescimento celular, bem como seu potencial na liberação controlada de fármacos para aplicação pré/pós no tratamento de queloides.

2.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Síntese dos metalogéis com diferentes metais de transição (Fe, Zn e Cu).
- ✓ Estudar mudanças na propriedade física dos metalogéis e parâmetros de síntese na produção dos metalogéis nas diferentes concentrações dos metais de transição;
- ✓ Estudar as propriedades reológicas dos metalogéis, analisando como elas podem ser modeladas pela razão gadolínio e metais de transição.
- ✓ Explorar as propriedades biológicas dos metais utilizados na síntese dos hidrogéis;
- ✓ Determinar as propriedades estruturais através das diversas técnicas de caracterização.
- ✓ Determinar se houve formação de poros na estrutura dos metalogéis, para o seu uso como carreador;
- ✓ Determinar a citotoxicidade das metalogéis;
- ✓ Ensaios de crescimento celular nos metalogéis.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS PELA VIA CUTÂNEA

Por muito tempo a via de administração cutânea era desconsiderada pela incompreensão da fisiologia da pele, acreditava-se que a barreira natural representada principalmente pelo estrato córneo era intransponível, a partir de 1966 trabalhos pioneiros de autores como Scheuplein, conseguiu comprovar o comprometimento da integridade dessa barreira criando canais de transporte para penetração cutânea de fármaco, que dependerá tanto da natureza do fármaco (propriedades físicas e químicas) como do veículo utilizado, para garantir sua ação sistêmica (SOBRAL, 2012).

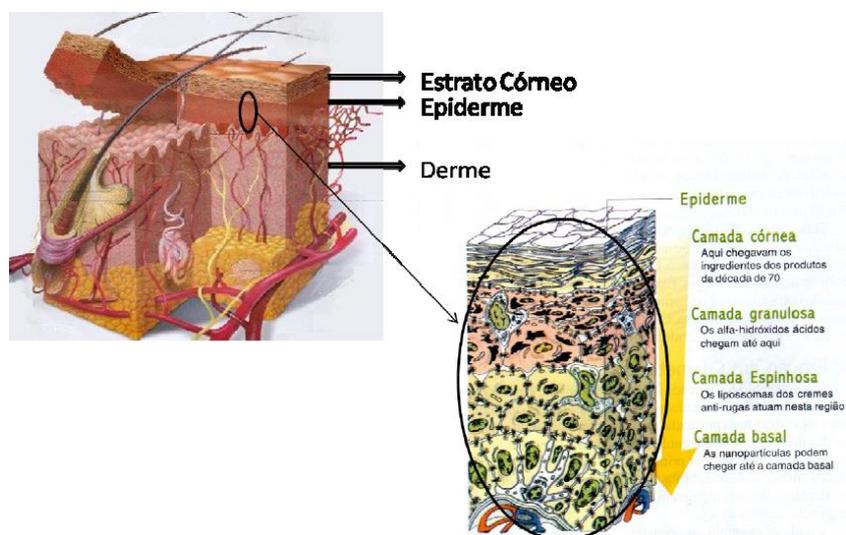
A eficácia no desenvolvimento de formulações administradas via cutânea (local e transdérmica) vem crescendo como forma alternativa às vias tradicionais (parenteral, oral) para transporte de fármaco (FRCA, SAWYER e FIPP, 2007; JIANG *et al.*, 2018; SOBRAL, 2012). Esta abordagem é vantajosa por ser um método não invasivo, eliminar efeitos de primeira passagem hepática, manter de forma sustentada os níveis de droga no plasma, viabilizar períodos prolongados de tratamento em apenas uma aplicação, necessitar de administração em menor dose devido a maior biodisponibilidade, o que leva à redução de efeitos adversos ao organismo, bem como redução de danos sofridos pelo tecido devido à entrega direcionada, possibilitando ao paciente o máximo benefício com menores efeitos colaterais (PAUDEL *et al.*, 2010; SONA DAVE, DEEPA SHRIYAN, 2017). Contudo, a pele possui um mecanismo de barreira natural limitando à aplicação de fármacos (HEATHER A. E. BENSON ADAM C. WATKINSON, 2012; SILVA, *et al.*, 2010; SOBRAL, 2012).

A pele é o maior órgão do ser humano, representando em um indivíduo adulto uma área superficial de cerca de 2 m², correspondendo a 15% do peso corporal total (SALA *et al.*, 2018a), a qual possui funções que torna a vida viável, proporcionando assim, uma proteção contra agentes externos (ataques químicos, físicos e microbiológico) devido às suas propriedades físicas (pH, descamação), o controle da temperatura do corpo e a sua capacidade de evitar a perda de fluidos corporais mediante a sua função como barreira osmótica (água, eletrólitos) (CHIEN, 2001; GELFUSO, CUNHA-FILHO e GRATIERI, 2016; KEWAL, 2008).

Esse órgão é estruturado por multicamada, sendo descrito de forma geral por três camadas distintas: a epiderme estratificada, a derme e a hipoderme, conforme representado na Figura 1, como também por suas estruturas anexas, como a rede de capilares sanguíneos,

folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas (ENGELHARDT, 2015; HEATHER, BENSON, ADAM. e WATKINSON, 2012; WALTERS, 2002).

Figura 1- Representação da pele humana e subdivisões morfológicas (estrato córneo, epiderme e derme).



Fonte: JUNQUEIRA E CARNEIRO. (2004).

A epiderme é a camada mais externa da pele, subdividida em camadas, na qual a mais superficial é a camada córnea ou considerada por alguns autores como estrato córneo não viável, no entanto, quimicamente ativa (10-15 μm) (ALEXANDER *et al.*, 2012; SALA *et al.*, 2018a; SILVA, *et al.*, 2010), seguida pela epiderme viável (50–100 μm) que conecta firmemente as camadas de dentro para fora constituída pelos estratos basal, espinhoso e granuloso. A epiderme é composta por um epitélio estratificado pavimentoso majoritariamente queratinizado, cuja célula principal é o queratinócito, que confere resistência e impermeabilização à pele devido a sua autorrenovação (HEATHER, BENSON, ADAM, WATKINSON, 2012; MARTINS E VEIGA, 2002; SALA *et al.*, 2018A; SILVA, DA *et al.*, 2010).

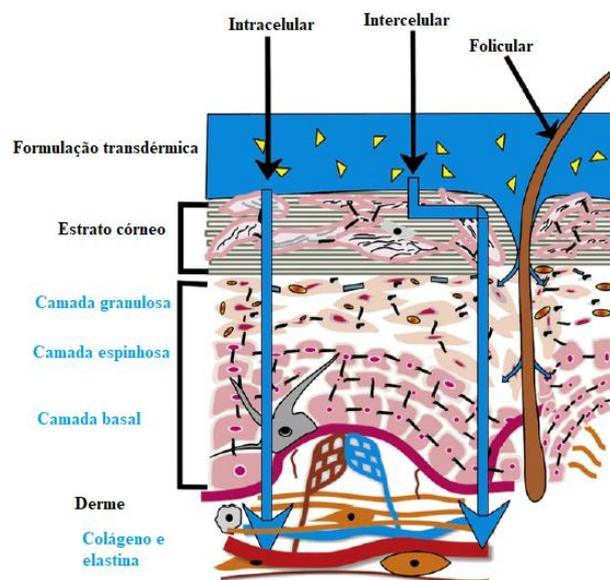
Os queratinócitos localizados na camada basal se proliferam para a superfície da epiderme, durante essa migração as células colidem umas com as outras perdendo seus núcleos, sofrendo diferenciação a corneócitos (BOUWSTRA e PONEC, 2006). Os corneócitos são células mortas, planas e ricas com queratina e água e embebidas por uma matriz hidrofóbica (cimento intercelular) composta por vários lipídios, ceramidas, colesterol, ésteres de colesterol e ácidos graxos (ALEXANDER *et al.*, 2012). Além dos queratinócitos, a epiderme apresenta em menor quantidade os melanócitos, células de

Langerhans e de Merkel. Os melanócitos produzem melanina que confere coloração à pele, além da proteção a absorção dos raios ultravioleta. As Células de Langerhans são originárias na medula óssea. São células dendríticas abundantes na epiderme responsável pela imunovigilância cutânea, por sua vez, têm a função de captar, processar e apresentar os antígenos aos linfócitos T. E as células de Merkel responsáveis pela percepção sensorial do tato, juntamente com os discos tácteis (ENGELHARDT, 2015; WALTERS, 2002).

O transporte de fármaco através do estrato córneo (EC) constitui o passo limitante da velocidade para a administração por via cutânea, devido a seu alto grau de tortuosidade conferido pelas células achatadas desprovidas de núcleo, denominadas de corneócitos e o caráter rico em lipídios (colesterol, ácidos graxos livres, ceramidas, etc) da matriz intercelular que promovem uma barreira natural e aumenta o comprimento do caminho a penetração do fármaco (MARTIN., 2008; SINGHAL *et al.*, 2016).

Portanto, para comprometer a integridade do estrato córneo e criar canais para que o fármaco seja transportado e exerça sua atividade nas diferentes camadas da pele, três vias podem ser consideradas: via transcelular, onde através dos corneócitos e matriz lipídica intercelular o fármaco permeia; via intercelular, o fármaco contorna ao redor dos corneócitos, permanecendo na matriz lipídica; e via transnexal, em que a penetração do fármaco ocorre através dos anexos da pele, folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas (Figura 2) (SALA *et al.*, 2018a).

Figura 2- Representação esquemática das vias de penetração de fármaco através da pele.



Fonte: SALA *et al.* (2018).

A derme é a camada da pele que se encontra abaixo da epiderme, possuindo matriz celular mais espessa (1–4 milímetros). É composta principalmente por fibroblastos, que são células que sintetizam duas proteínas fibrosas, o colágeno e elastina, possuindo também células dendríticas dérmicas (DDC), mastócitos, monócitos e macrófagos. A importância dos fibroblastos reside no fato de ser um tipo de célula que produz matriz extracelular (MEC) e fatores de crescimento que são vitais para estrutura, flexibilidade e integridade dos tecidos (TRACY, MINASIAN e CATERSON, 2016). Os fibroblastos atuam na produção de matriz extracelular imatura desempenhando funções distintas no processo de cicatrização de feridas e na homeostase (TRACY, MINASIAN e CATERSON, 2016). As estruturas anexas ligadas à derme, como terminações nervosas, glândulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos, ductos de suor, são os principais meios de nutrição, reparo tecidual atuando no local onde o fármaco deve acessar a derme para serem absorvidos pelo sistema circulatório e direcionado até o sítio de ação (FRCA, SAWYER e FIPP, 2007; HEATHER, BENSON, ADAM, WATKINSON, 2012).

Diante do exposto, várias formulações de medicamentos aplicados na pele vêm sendo utilizadas ao longo dos anos como pomadas, cremes, pastas, géis, sendo estes destinados principalmente ao efeito tópico local. Além disso, a via de administração cutânea pode ser utilizada como alvo estratégico para atuação sistêmica de medicamentos transdérmicos (SONA DAVE, DEEPA SHRIYAN, 2017).

3.2 PATOLOGIA: QUELÓIDE

O queiloide foi descrito em aproximadamente 1700 a.C nos Papiros de Smith, descrevendo um tipo de cicatriz anômala. É bastante relacionado com o folclore africano, no qual as descrições relatam que eles provocavam espontaneamente o queiloide como sinal de maior status tribal ou benção por parte dos deuses (FERREIRA e D'ASSUMPÇÃO, 2006).

Acreditava-se que o quelóide seria um tipo de hérnia da gordura na pele. Foi então o cientista Jean Louis Alibert, em 1806, quem descreveu o quelóide cientificamente, denominando essa lesão de "cancróide" (do grego, *cancro* = semelhante a câncer ou canceriforme + *óide* = forma de), em seguida, o termo "cancróide" foi substituído por "quelóide", da palavra "chéloïde" em francês, que significa "garra ou pinça" (do caranguejo), afim de evitar ambiguidade com o câncer propriamente dito (Figura 3).

Figura 3- Queloide com aparência de caranguejo.



Fonte: Adaptado OLIVEIRA. (2011).

Queloide é considerado uma doença cicatricial fibroproliferativa intradérmica benigna de etiopatogenia desconhecida (GONG *et al.*, 2017; JONES *et al.*, 2017). Correspondendo ao acúmulo de matriz extracelular, ou seja, excessiva formação de colágeno acarretando na formação da cicatriz (FERNANDES e FERREIRA, 2014).

Sempre que ocorre um trauma seja intencional ou não, os mecanismos de defesa do corpo são acionados como um conjunto de fatores vasculares, celular ou bioquímico afim de impedir danos no organismo e/ou restaurá-lo com a substituição das células mortas ou imperfeitas por células saudáveis, ocorrendo assim um processo de reconstrução tecidual chamado de reparação. Nesse processo de reparação tecidual, um tecido muito específico é formado, a cicatriz (SUAREZ *et al.*, 2015).

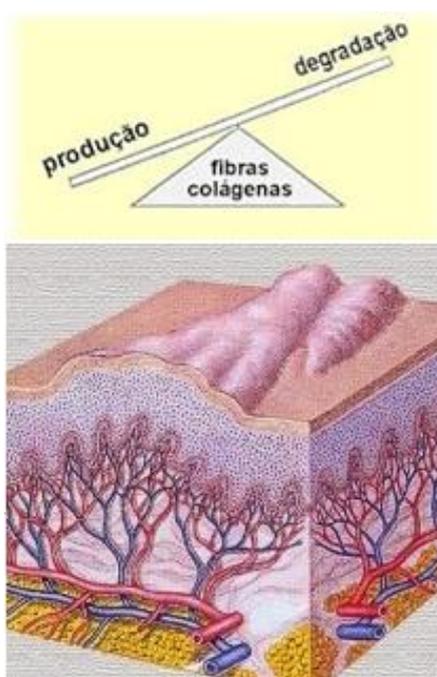
As etapas da cicatrização cutânea podem ser divididas em 3 fases distintas: processo inflamatório, resposta fibrogênica e remodelação/maturação da matriz (BRAN *et al.*, 2012; JUMPER, PAUS e BAYAT, 2015).

- I. Após a ruptura da pele, inicia-se a fase hemorrágica, que em condições normais gira em torno de 30 minutos e em seguida tem o processo inflamatório, que é caracterizado pelos sinais cardiais (cor, rubor, calor, edema e até perda de função) é nessa fase que ocorre a migração das citocinas inflamatórias que desencadearão as fases subsequentes.
- II. Na fase de resposta fibrogênica ocorrem a proliferação de fibroblastos e produção de colágeno e dependendo da condição do indivíduo pode durar até 3 semanas.

III. Já no processo de remodelação/maturação da matriz as fibras de colágeno estão se tornando mais fortes e o tecido ganhando componente elástico (CARLOS *et al.*, 2007).

Existem fatores que interferem o processo de cicatrização, estes podem ser de caráter local (dimensão e profundidade da lesão, hematomas, edema, esquimose, etc) e sistêmicos (raça, faixa etária, etc). Este último está relacionado ao equilíbrio entre a produção e degradação de fibras colágenas que, por sua vez, promovem a real qualidade da cicatriz (GONG *et al.*, 2017; YOUNG *et al.*, 2014). Logo, se existir um equilíbrio entre produção e degradação das fibras colágenas, uma cicatriz harmônica será formada. Entretanto, quando não acontece tal equilíbrio, ocorrem alterações cicatriciais na pele, sucedendo uma cicatriz patológica como os queloides (YOUNG *et al.*, 2014). (Figura 4).

Figura 4- Esquema da produção de fibras colágenas.



Fonte: Adaptado OLIVEIRA. (2011).

A cicatriz queloidiana é configurada como uma cicatriz anormal, endurecida, que se estende além do nível normal da pele. O formato costuma ser irregular, e a lesão tem a tendência de aumentar progressivamente com o passar do tempo devido ao acúmulo excessivo de colágeno na derme durante o processo de reparação do tecido conjuntivo (CAMACHO-MARTÍNEZ *et al.*, 2013). A ocorrência desse tipo de cicatriz pode estar atrelado a características de herança genéticas, contudo, o mecanismo é pouco conhecido (GONG *et al.*, 2017; OLABANJI *et al.*, 2005) e em sua grande maioria ocorre após algum tipo lesão na pele,

embora haja relatos na literatura da formação espontânea do quelóide (FERNANDES e FERREIRA, 2014; JONES *et al.*, 2017). Até o momento não foi descoberto nenhum gene específico responsável pela ocorrência de quelóide, porém, alguns genes tais como HLA-B14, HLA-B21, HLA-BW16, HLA-BW35, HLA-DR5, HLA-DQW3 e o grupo com sangue tipo A podem possuir ligações diretas com a reconstrução ineficiente da pele, resultando em uma cicatriz anormal (FERREIRA e D´ASSUMPCÃO, 2006).

A ocorrência de quelóide também apresenta relação com a questão racial, tendo maior predominância em negros, hispânicos e asiáticos. A pele negra possui o mesmo número de melanócitos das outras raças, porém a quantidade e a velocidade de melanina produzida, é maior nesse grupo. A derme, em particular a dos negros, é também mais espessa e mais densa, apresentando intensa atividade dos fibroblastos na produção de colágeno. Além disso, as fibras elásticas têm configurações diferentes (LU *et al.*, 2015).

Essas características conferem a pele negra uma maior predisposição a formação de quelóides e cicatrizes inestéticas. Isso acontece porque o processo de cicatrização recruta todos os tipos de células para reparar os danos. Como a pele negra tem fibroblastos mais ativos, produzirá colágeno em excesso, levando com facilidade a formação do quelóide.

Essa condição vem aumentando de forma significativa nos últimos anos, sendo responsável por mais de 425.000 visitas clínicas anualmente nos Estados Unidos e chegando até 100 milhões de pessoas afetadas no mundo após operações eletivas ou induzidas por trauma (JONES *et al.*, 2017; MATIASEK *et al.*, 2018; SALA *et al.*, 2018b). No Brasil, de acordo com o Censo Dermatológico de 2006, os quelóides passaram a ocupar a 23ª posição no ranking das doenças dermatológicas mais comuns (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2006).

As cicatrizes podem provocar efeitos de danos estéticos, físicos e grandes transtornos emocionais, bem como, dor, calor, rubor, edema ou até perda de função (Figura 5) (RUTKOWSKI *et al.*, 2015). A principal dificuldade enfrentada na investigação dessa patologia é a ausência de um modelo animal que reproduza as características da quelóide humana (GONG *et al.*, 2017). Devido a incompreensão subjacentes da formação do quelóide este tem sido um enigma por séculos.

Figura 5- Montagem de várias cicatrizes queloidiana.



Fonte: Adaptado de HOCHMAN. (2013).

Neste contexto existem diversas opções invasivas e não invasivas de tratamentos combinados que podem apresentar resultados satisfatórios no aspecto da cicatriz, tais como: curativos oclusivos, terapia de compressão, talas estáticas e dinâmicas, aplicação de uma variedade de óleos, loções e cremes; medicamentos anti-histamicos; hidroterapia, entre outros são de caráter não invasivo. Outros tratamentos que são bastante utilizados são radioterapia, crioterapia, laserterapia (FERREIRA E D´ASSUMPÇÃO, 2006; GOLD, 2018; GUIMARÃES, PARADA e BAGATIN, 2011). Métodos invasivos como a administração de corticosteroide (CE) intralesional utilizando alta dose de triancinolona acetonida (TA), são utilizadas como tratamento de primeira linha no queleide. Excisão cirúrgica, agentes antineoplásicos como: 5-fluorouracil (5-FU), interferon-gama e bleomicina intralesional e sistemas contendo curcumina, são também bastante utilizados no tratamento do queleide (FERREIRA e D´ASSUMPÇÃO, 2006; GUIMARÃES, PARADA e BAGATIN, 2011).

Todavia nenhum desses métodos utilizado individualmente apresentam eficácia comprovada e diversas desvantagens são associados a esses tratamentos como: custos elevados nos procedimentos devido à necessidade de tratamentos combinados; longos períodos de tratamento que podem chegar há anos dependendo do quadro do indivíduo; exposição prolongada que pode desencadear telangiectasia e atrofia da pele, transtornos físicos (dor intensa no local) e psicológicos.

Dessa forma, várias estratégias buscam desenvolver formulações e sistemas de direcionamento de fármacos que possuam efeito sistêmico por administração via cutânea, afim de romper a barreira natural e criar canais que facilitem a difusão de fármacos que são fenômenos relativamente novos e incluem adesivos para liberação de droga sistêmica, uso de microagulhas, diversas técnicas de ablação fracionária (SINGHAL *et al.*, 2016) e materiais que possuam algumas semelhanças físicas com os tecidos vivos, tais como os géis (hidrogéis) que podem ser usados tanto para promover o crescimento ordenado de células quanto para carrear fármacos (BALBINO, PEREIRA e CURI, 2005).

3.3 GÉIS E HIDROGÉIS

De acordo com a IUPAC (ALEMÁN *et al.*, 2007) gel é definido como rede coloidal não-fluida ou rede de polímero que é expandida em todo o seu volume por um fluido. Segundo FLORY (1978) pioneiro no estudo de géis, o definiu como “dispersão coloidal de dois componentes, exibindo uma estrutura microscópica contínua com dimensões macroscópicas, que é permanente em escala temporal, apresentando comportamento reológico de sólido abaixo de um certo limite de estresse, apesar de ser em grande parte líquido.

Os termos “gel” e “hidrogel” são utilizados como sinônimos devido a sua semelhança química, porém como definido no parágrafo acima os géis são definidos como redes poliméricas dispersos em uma grande quantidade de matriz líquida, estando já inchados ao equilíbrio. Enquanto que os hidrogéis são géis cujo solvente é a água, capazes de absorver grande quantidade desta chegando a 99,98% sem perder sua estrutura tridimensional (CALÓ e KHUTORYANSKIY, 2015; ROSIAK e YOSHII, 1999).

À medida que o hidrogel entumece, moléculas de água são difundidas através de sua estrutura iniciando a hidratação dos grupos hidrofílicos (forças de dispersão) tais como OH, COOH, CONH, SO₃H presentes na matriz polimérica. Isso resultará na relaxação dessa e permitirá a entrada do solvente, expandindo assim seu volume (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Ao passo que expõe os grupos hidrofóbicos a também interagirem com a água resultando na expansão adicional sem desintegração da estrutura (devido às ligações covalentes cruzadas) até o seu volume de equilíbrio - variação de energia livre (ΔG) que relaciona tanto a interação gel-solvente ($\Delta G_{mistura}$) quanto as forças coesivas na matriz polimérica devido às ligações cruzadas ($\Delta G_{elástico}$) – sejam atingidas (BENAMER *et al.*, 2006; SILVA, 2006).

A depender do tipo de interação dos grupos hidrofílicos, os hidrogéis são classificados como géis químicos, reticulados através de ligações covalentes irreversíveis e géis

"reversíveis" ou "físicos" reticulados pelas interações físicas ou forças secundárias incluindo interações iônicas, ligação de hidrogênio, interações Wan der Waals. São frequentemente reversíveis e portanto, pode ser interrompidas alterando-se as condições físicas (pH, temperatura) ou com a aplicação de estresse (AKHTAR, HANIF e RANJHA, 2016; BENAMER *et al.*, 2006; ROSIAK e YOSHII, 1999).

Hidrogéis ainda podem ser classificados de acordo com sua origem (natural, sintéticas ou ambos). Dentre as fontes naturais podemos citar: algas e plantas marinhas, oligossacarídeos (quitosana, alginato, gelatina, pectina e agarose), proteínas, peptídeos entre outros. De origem sintética, destacando-se o poli(álcool vinílico), óxido de polietileno (PEO), hidroxietil metacrilato (HEMA), polietilenoglicol (PEG), poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) (AKHTAR, HANIF e RANJHA, 2016).

Quanto a carga iônica, podem ser classificados como neutros, aniônicos, catiônicos e anfotéricos. Quanto ao solvente, o gel que utiliza na fase dispersa o solvente água é designado de hidrogel, já para utilização de solventes orgânicos é chamado de organogel, um gás, é chamado de aerogel e os líquidos iônicos imobilizados dentro de sua rede, são chamados de ionogéis (SILVA NYKÄNEN *et al.*, 2011).

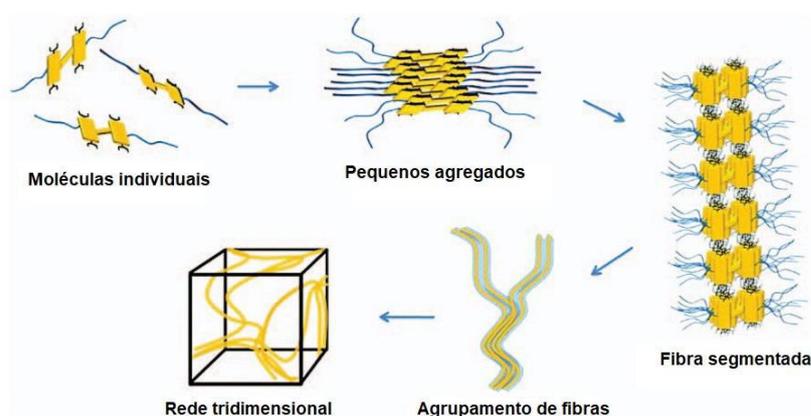
Outra classificação relevante é enquanto a constituição dos géis, macromolecular ou supramolecular. Um gel macromolecular é formado por moléculas de alto peso molecular como longos polímeros. Já um gel supramolecular é aquele que é composto por moléculas de pequeno peso molecular (CALÓ e KHUTORYANSKIY, 2015; STEED, ATWOOD e GALE, 2012).

Este último vem ganhado destaque ao longo dos anos devido ao desenvolvimento da química supramolecular, acelerado com a atribuição do prêmio Nobel a Cram (TAM e YAM, 2013) definida como "a química além da molécula" (LEHN, 2002). Interação entre os emaranhados moleculares como forças iônicas, ligação de hidrogênio, interações hidrofóbicas, empilhamento π - π e ligações de coordenação desempenham o papel principal na formação da rede, expandindo as possibilidades além da química molecular clássica. A natureza não-covalente das ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas faz com que estes géis apresentem propriedades únicas (BECK e ROWAN, 2003). Desse modo, como as interações secundárias intermoleculares são mais fracas que as ligações covalentes, isto faz com que estes materiais sejam cineticamente mais reativos e dinamicamente mais flexíveis. Tendo essas características, as interações supramoleculares criam um equilíbrio contínuo de ligação, levando a um gel termorreversível e com as propriedades responsivas a estímulos

físico como pH, temperatura, estresse mecânico, etc. (BECK E ROWAN, 2003; LOOS, FERINGA e ESCH, VAN, 2005).

O processo de formação dos géis supramoleculares (Figura 6) resulta da agregação do gelificante de baixa massa molecular através das interações intermoleculares formando as fibrilas. Seu crescimento unidimensional leva a formação das fibras que se agrupam tridimensionalmente resultando em uma rede fibrilar automontada capaz de aprisionar o solvente (KRIEG *et al.*, 2009; LOOS, FERINGA e ESCH, VAN, 2005).

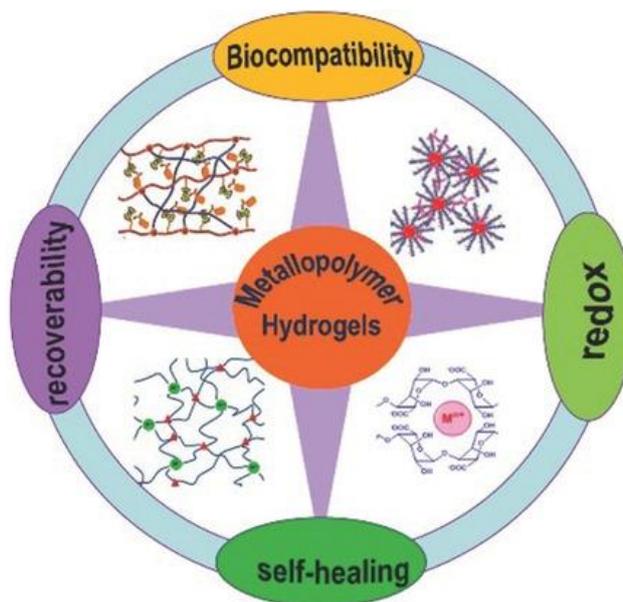
Figura 6 - Diagrama de formação de um gel supramolecular.



Fonte: Adaptado de KRIEG *et al.* (2009).

Dada a versatilidade pelas interações supramoleculares, as moléculas orgânicas podem coordenar-se a centros metálicos através de interações ácido-base de Lewis formando gel, resultando assim em propriedades únicas e valiosas, tais como biocompatibilidade, recuperabilidade, autorrecuperação e/ou atividade redox (Figura 7) (LI *et al.*, 2017).

Figura 7- Propriedades dos hidrogéis poliméricos contendo metais.



Fonte: Adaptado de LI *et al.* (2017).

Neste contexto, um tipo especial de gel supramolecular, são os géis metalorgânico (MOGs) ou simplesmente metalogéis os quais são caracterizados pela interação dinâmica entre o íon metálico e a rede do gel. É válido ressaltar que, apesar dessa interação física ser geralmente dinâmico, nem todos os polímeros de coordenação exibem reversibilidade no sítio de coordenação metal-ligante (SCHWARZ *et al.*, 2010; WHITTELL *et al.*, 2011)

Outra questão que merece atenção é o tipo de gelificador do metalogel. Para os metalogéis cujo gelificador polimérico de coordenação, a interação entre o íon metálico com o ligante ocorre de maneira automontada, formando uma rede tridimensional capaz de aprisionar o solvente. No segundo tipo, o agente gelificante é um complexo metálico, onde os metal atua de maneira passiva, sendo as interações intermoleculares entre complexos responsáveis a formação da estrutura supramolecular do gel. (SUTAR e MAJI, 2016; TAM e YAM, 2013).

A incorporação de centros metálicos na estrutura do gel resulta na formação de interações ácido-base de Lewis, mais forte que a maioria das interações não covalentes porém mais fraca que as ligação covalente, acarretando em géis multifuncionais, podendo ser usados como carreadores de fármaco, dispositivo emissor de luz, plataforma magnética, em catálise etc.

SARKAR e DASTIDAR (2019) sintetizaram metalogéis, utilizando o ligante 5-[3-(piridin-3-il)] isoftálico ureico (PUIA) com vários sais de metal (Cu^{II} , Zn^{II} , Co^{II} , Cd^{II} , e Ni^{II}) à temperatura ambiente. O metalogel de Zn, denominado de MG2, apresentou

propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas, conforme revelado pelos ensaios de migração celular nas linhagens celulares RAW 264.7 e MDA-MB-231, respectivamente. Estudos *in vitro* revelaram que MG2 também poderia ser usado como uma matriz para carregar e liberar uma droga anticancerígena e revelador para imagem celular (SARKAR e DASTIDAR, 2019).

ROUBEAU *et al.*, (2004) obtiveram metalogel pela interação entre o ligante triazóis com Fe (II) como um interruptor magnético e óptico. O aquecimento do complexo em solventes orgânicos produziu uma solução incolor e transparente. Depois de resfriar até à temperatura ambiente, a solução incolor transformou-se em gel de coloração roxa. Foi sugerido que o comportamento dos complexos de ferro (II) quando aquecido, o centro Fe (II) estaria no estado paramagnético de spin alto, quando resfria até à temperatura ambiente este comportamento modifica para estados de spin baixo. A mudança nas propriedades óticas e magnéticas durante a transição de fase poderia servir como um interruptor termoóptico.

MACHIDA-SANO *et al.* desenvolveram um hidrogel biocompatível pela coordenação do íon férrico com alginato, que pode ser usado para plataforma celular.

OSTROWSKI e colaboradores mostraram que através da coordenação do ferro (III) e polissacarídeos iônico, hidrogéis sensíveis à luz puderam ser obtidos. O estado físico desses hidrogéis puderam ser alterados sob estímulos de luz devido à atividade redox. Estas características fazem com que esses hidrogéis possuam potencial para aplicações na área de biomedicina e engenharia de tecidos (GIAMMANCO, SOSNOFSKY e OSTROWSKI, 2015).

SILVA *et al.*, (2014) obtiveram metalogéis a partir do o ácido iminodiacético (IDA) como ligante e íons lantanídeos com propriedades fotofísicas na região do visível e processos reversíveis de hidratação e desidratação.

SILVA *et al.*, (2017) também obtiveram metalogéis emissão sintonizável em três regiões ultravioleta (UV), visível (VIS) e infravermelho próximo (NIR) pela coordenação entre IDA com íons lantanídeos. Bem como, a biocompatibilidade com alto potencial no controle da liberação de fármacos via transdérmica (SILVA *et al.*, 2017).

A caracterização do gel está principalmente relacionada com as propriedades reológicas e termodinâmicas, particularmente o diagrama de fase do gel e a temperatura de transição gel-sol. A reologia em gel é talvez a característica mais importante de um gel, e sua medição e compreensão são descritas abaixo.

3.4 CARACTERIZAÇÃO DE GÉIS POR REOLOGIA

O termo reologia, definido pelo professor Bingham e Crawford, derivado da palavra grega rheos, que denota fluxo/deformação, e logia, que significa ciência. Logo, reologia é a ciência que estuda o fluxo e deformações sofridos pelos materiais submetidos a tensões, por influência do tempo, incluindo propriedades, tais como, elasticidade, viscosidade e plasticidade (CORRÊA *et al.*, 2005; KAVANAGH e ROSS-MURPHY, 1998).

Os materiais podem ser idealmente descritos como um simples sólido, chamado de Hookeano ou perfeitamente elástico, onde o material sofrerá uma tensão e ao termino retornará a sua forma inicial (LARSON, 1999) ou ainda como líquidos e gases em condições semelhantes, continuará a deforma-se mesmo após a força ser removida (deformação plástica), sendo explicados por leis ideais newtonianas que consideram variações contínuas da taxa ou grau de deformação em função da tensão imposta (HUMBER e RANIERI, 2010); e, por fim, a viscosidade, que é a medida da intensidade da agitação das moléculas dos fluidos que resistem ao escoamento (HUMBER e RANIERI, 2010; VINOGRADOV e MALKIN, 1980).

Assim, o conhecimento a cerca de dois conceitos são muito importantes para a determinação da viscosidade em um fluido, tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento que devem ser discutidos.

A tensão de cisalhamento é definida pela força aplicada tangencialmente por unidade de área, sendo essa área correspondente à interface entre as placas (Figura 8). A Equação 1 apresenta a relação entre força e área que representa a tensão de cisalhamento.

$$\tau = \frac{F}{A} = \frac{N_{newton}}{m^2} = Pa \text{ (Pascal)} \quad \text{Equação 1}$$

Onde τ representa a tensão de cisalhamento, F a força aplicada sobre o fluido e A é a área em que o cisalhamento está sendo aplicado.

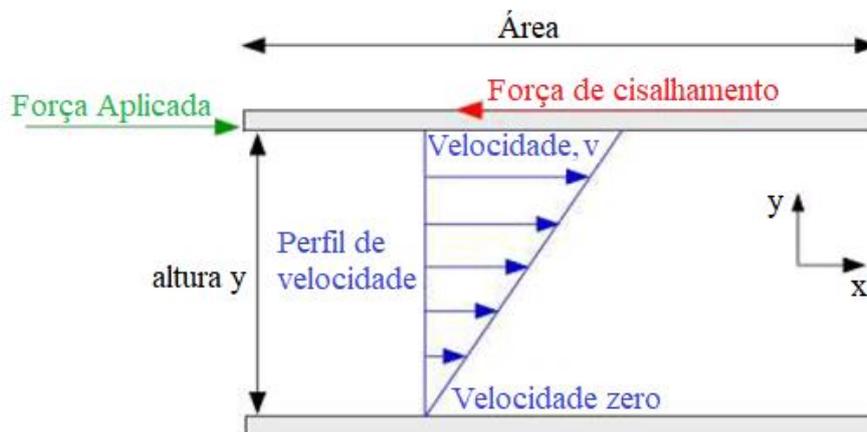
Para uma melhor exemplificação a Figura 8 ilustra um fluido contido entre duas placas planas paralelas, de área A , separadas por uma distância y . Uma força F é aplicada na parte superior, de modo a movimentar a placa a uma velocidade constante em relação à interface com a placa fixa. Logo, para que o fluido escoe, deve-se realizar sobre ele uma força de tensão ou tensão de cisalhamento. Tal força implicará na movimentação do fluido, relacionado aos movimentos mais rápidos das partículas ou moléculas mais próximo da placa móvel em relação as camadas do fluido, gerando assim um gradiente de velocidade

denominado gradiente de cisalhamento (ZLOPASA *et al.*, 2016), representada matematicamente pela equação 2.

$$\gamma = \frac{\partial V}{\partial y} = \frac{\partial \gamma}{\partial t} \quad \text{Equação 2}$$

Onde: γ é a gradiente de velocidade ou taxa de cisalhamento, ∂V é a variação da velocidade entre as moléculas/partículas do fluido; ∂y é a distância entre as camadas e $\frac{\partial \gamma}{\partial t}$ é a variação da deformação em função do tempo. A velocidade de escoamento do fluido depende da resistência interna da substância.

Figura 8- Força de cisalhamento aplicada sobre um fluido.



Fonte: SHIROMA. (2012).

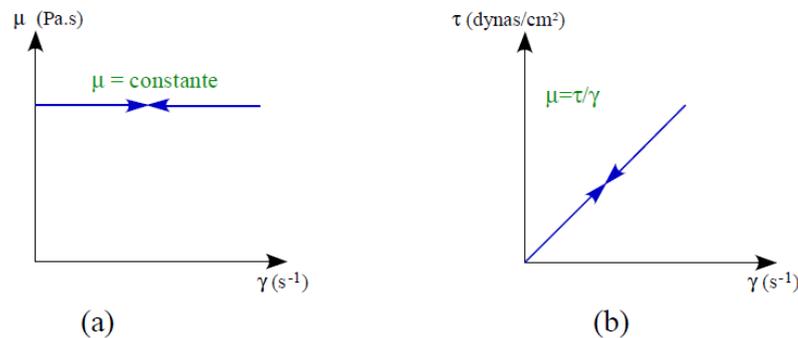
Valendo-se da lei de Newton para a viscosidade onde relaciona a tensão de cisalhamento (força de cisalhamento x área) e a taxa de cisalhamento é definida através de uma relação linear, sendo a constante de proporcionalidade, a viscosidade do fluido.

$$\tau = \frac{\eta \partial}{\partial y} = \eta \gamma \quad \text{Equação 3}$$

Onde η é a viscosidade expressa em Pa s, que é constante, no caso dos fluidos Newtonianos. Assim, todos os fluidos que seguem este comportamento são denominados fluidos newtonianos.

Fluídós newtonianos são então, aqueles obedecem à relação de proporcionalidade descrita anteriormente. Por conseguinte, a viscosidade apresenta uma relação linear e passa pela origem, independente da velocidade de cisalhamento ou da tensão de cisalhamento (GOODWIN e HUGHES, 2008) como representado graficamente na Figura 9. Sendo seu valor determinado através da tangente do ângulo formado ao eixo x e quanto maior a inclinação da reta maior será a viscosidade que possuirá um único valor a uma dada temperatura.

Figura 9- Representação de comportamento de um fluido newtoniano. (a) curva de viscosidade. (b). curva de escoamento.



Fonte: SHIROMA. (2012).

Os fluidos que não obedecem a essa relação linear entre a tensão de cisalhamento e as velocidades de deformação são ditos fluidos não Newtonianos, assim, os valores da viscosidade não serão mais constantes e independentes do tempo, variando em função da tensão cisalhante e nesse caso a viscosidade passa a ser tratada como viscosidade “aparente” (KAVANAGH e ROSS-MURPHY, 1998; MEWIS e WAGNER, 2011). Podendo ser calculada como:

$$\tau = \mu_a \gamma \quad \text{Equação 4}$$

Onde μ_a é a viscosidade aparente, expressa em Pa.s, válida para uma determinada taxa de deformação.

Nas condições em que a viscosidade aparente decresce com aumento da taxa de cisalhamento os fluidos são classificados como pseudoplásticos, este comportamento pode ser entendido como o realinhamento das partículas do fluido (quando aplicado uma força) na direção preferencial do escoamento. O comportamento contrário a este, onde a viscosidade aparente aumenta com aumento da taxa de cisalhamento é chamado de fluido dilatante. Tais designações referem-se, a fluidos não Newtonianos independentes do tempo, sendo representados matematicamente pelo modelo da Lei da Potência por Ostwald (GOODWIN e HUGHES, 2008).

$$\tau = \eta_a \gamma^n \quad \text{Equação 5}$$

Onde, η_a é viscosidade aparente e o índice de comportamento ou escoamento n refere-se à lei das potências. Assim quando o índice de comportamento for $n > 1$ fluido dilatante; $n = 1$ fluido Newtoniano; $n < 1$ fluido pseudoplástico.

Ainda neste sentido os fluidos podem apresentar tensão inicial ou não. Os fluidos que exibem limite de escoamento ou tensão inicial (como plástico de Bingham e Hershel-Bulkley) necessitam que os valores da tensão de cisalhamento ultrapassem um valor mínimo τ_0 para que possa sofrer alguma deformação cisalhante. Já os fluidos sem tensão inicial deformam-se logo após a tensão cisalhante ser maior que zero (CALLISTER, 2002).

Em contra partida os fluidos que denotam um comportamento dependente do tempo, podem ser classificados como os tixotrópicos e reopéticos. Os fluidos tixotrópicos tem a viscosidade diminuída com o tempo para um dado gradiente de velocidade, seguido de uma gradual recuperação quando a deformação for interrompida. Esse fenômeno resulta do rompimento da estrutura tridimensional entre as partículas/moléculas que constituem o fluido devido à natureza dessas ligações atrativas serem fracas. O comportamento oposto a esse é exibido pelos fluidos reopéticos, onde a viscosidade aparente ao longo do tempo é aumentada (SHIROMA, 2012).

A utilização dos conceitos reológicos são de extrema importância no desenvolvimento e produção de formulações farmacêuticas como pastas, emulsões, cremes, géis, suspensões, supositórios, etc pois estão relacionadas com comportamento de sua estrutura a depende da sua composição e interação química, aspectos de absorção, biodisponibilidade, efeitos provocados pelo tempo e temperatura, pela incorporação do fármaco, como também na garantia da qualidade (SHIROMA, 2012).

Assim, os materiais reais que são a grande maioria, misturas heterogêneas, emulsões, polímeros, géis, podem se comportar como líquidos e sólidos ao mesmo tempo, ambas as características elástico/viscoso sobre condições apropriadas, são conhecidas como viscoelástico (KAVANAGH e ROSS-MURPHY, 1998; ZLOPASA *et al.*, 2016). Nesse sentido, teste oscilatório tem a vantagem de provocar um movimento oscilatório sinoidal de frequência angular ω que permita monitorar continuamente a evolução das propriedades viscoelásticas até atingir a gelificação (transição sol-gel através da reticulação) (SHIROMA, 2012; YAMAMOTO, 2002).

Desta maneira, a razão entre módulo de armazenamento/elástico (G'), que representa a energia armazenada do material, com o módulo de perda/viscoso (G'') que é a energia dissipada na forma de calor pelo escoamento do material definem a tangente do ângulo de fase ($\text{Tan } \delta$) . Como mostrado na equação 6.

$$\text{Tan } \delta = \frac{G''}{G'}$$

Equação 6

Assim, a partir dos valores tangentes do ângulo de fase o grau de viscoelasticidade do material pode ser determinado: $\delta = 0$ sólidos perfeitamente elásticos, $\delta = 90^\circ$ fluidos viscosos, $0 < \delta < 45^\circ$ sólidos viscoelásticos, $45^\circ < \delta < 90^\circ$ líquidos viscoelásticos e quando os módulos G' se igualam a G'' $\delta = 1$.

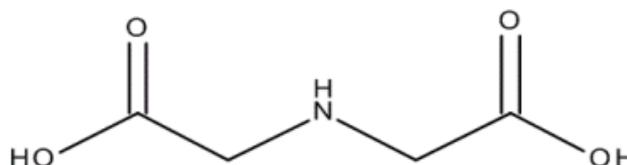
Portanto, considerando os pontos delineados nos parágrafos anteriores, o presente trabalho se propôs a produção de hidrogéis usando uma variação de metais de transição (Cu^{2+} , Zn^{2+} e Fe^{3+}) juntamente com o íon lantanídeo Gd e o ácido iminodiacético como ligante, formando assim um gel metalorgânico. Por conter metais de transição, escolhidos devido à importância de cada um no organismo humano e o lantanídeo em sua composição, abrem espaço para investigações com potencial aplicação biológica como agente de contraste. As modificações nas propriedades dos materiais pela variação na proporção entre metais de transição e Gd^{3+} foram investigadas especificamente as propriedades reológicas, permitindo através destas avaliar importantes características como a viscosidade, os módulos de armazenamento e de perda.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REAGENTES

Para a síntese dos MOGs os seguintes reagentes foram utilizados: óxido de gadolínio (Gd_2O_3) da Sigma-Aldrich e pureza 99,9 %, Ácido aminodiacético (IDA), nitrato de ferro III Fe_2NO_3 , nitrato de cobre $Cu(NO_3)_2 \cdot 5H_2O$, nitrato de cobalto $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, nitrato de zinco $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, nitrato de manganês $Mn(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ e nitrato de níquel $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ todos de grau analítico de procedência Sigma-Aldrich e hidróxido de sódio (NaOH) P.A, procedência NEON.

Figura 10- Estrutura do ácido iminodiacético utilizado na síntese dos hidrogéis.



Fonte: A autora (2019)

4.2 PARTE EXPERIMENTAL

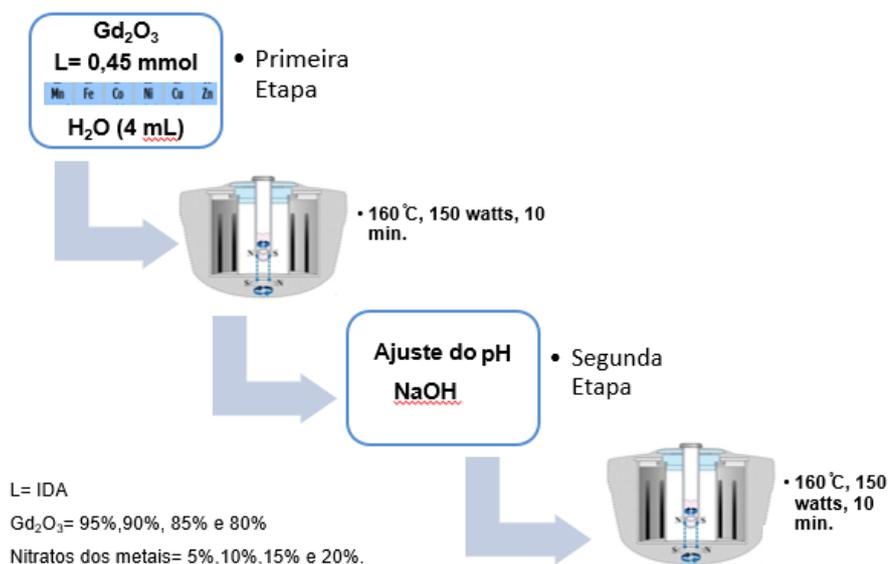
4.2.1 Síntese dos metalogéis de transição (GGd:M)

Inicialmente, foi realizada a síntese dos metalogéis GGd:M (M= Cu, Fe, e Zn). Os géis foram preparados a partir de diferentes proporções entre os metais escolhidos, baseando-se na metodologia desenvolvida por SILVA *et al.* (2017) no laboratório BSTR do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal do Pernambuco.

Nesta abordagem, a síntese ocorre em duas etapas, onde na primeira são adicionados 0,45 mmol de ácido iminodiacético (IDA) em 4 mL de água destilada, e 0,0075 mmol de metal, variando na quantidade de óxido de gadolínio (Gd_2O_3) em 95% ,90%, 85% e 80% (e os respectivos nitratos do metal M (M= Cu, Fe e Zn) em um reator de vidro (10 mL). Em seguida, a mistura foi irradiada por micro-ondas sob agitação a 160°C (150 W) durante 10 min para que houvesse a dissolução completa dos componentes. Após essa etapa é obtida uma solução transparente e de coloração característica de cada metal. Após esse tempo a amostra foi retirada do micro-ondas para que o pH da solução fosse ajustado para ~9 utilizando uma

solução de NaOH, 2 M. Esta mistura foi conduzida para reirradiação no micro-ondas a 160°C (150 W) durante 10 min para obtenção dos metalogéis de transição. O esquema a seguir apresenta de maneira resumida as etapas para obtenção dos metalogéis sintetizados no referido trabalho.

Figura 11- Esquema de síntese dos metalogéis.



Fonte: A autora (2019)

4.2.2 Ensaios biológicos

- **Cultura de células**

Fibroblastos 3T3 foram cultivados em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) contendo 10% de soro bovino fetal (FBS), L-glutamina (2 mM) e penicilina / estreptomicina (0,02 µg / mL) em incubadora umidificada e atmosfera com 5% de CO₂ a 37 °C.

- **Ensaio de viabilidade celular**

O efeito do GGd:Fe á 10% e 20% na viabilidade dos fibroblastos 3T3 foi realizada pelo ensaio MTT (MOSMANN, 1983). As células foram semeadas em soro bovino fetal (95%) e dimetil sulfoxido (DMSO, 5%) em uma placa de 96 poços (7x10³ células/poço) durante a noite e tratados com diferentes concentrações do metalogel de ferro 10% e 20% (1,95, 62,5, 125, 250 ou 500 µg/mL) por 24 horas. As placas foram incubadas por 24h e em seguida, foi adicionada a 22,5 µl de (brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difenil tetrazólio- MTT) (5 mg/mL em PBS) (Sigma-Aldrich - EUA) incubado por 4 horas nas mesmas condições. Então, o sobrenadante foi descartado e 150 µL de DMSO foram

adicionados a cada poço para solubilizar os cristais formados. Em seguida, a absorbância (540 nm) foi medida em um leitor de microplacas. de cada poço foi registrada usando um espectrofotômetro de microplacas e a densidade óptica (DO) foi medido a 540 nm. Para verificação da viabilidade dos tratamentos nas diferentes concentrações do material a porcentagem de célula de viabilidade foi calculada através da fórmula: (células tratadas com DO / células não tratadas com DO) X 100.

- **Ensaio de cicatrização de feridas *in vitro***

O efeito do GGd:Fe 10% e 20% Fe na migração de fibroblastos 3T3 foram avaliados por ensaio de cicatrização de feridas por raspagem. Os fibroblastos 3T3 foram cultivados em uma placa de 48 poços (6×10^4) em DMEM contendo 10% de FBS durante a noite. Portanto, a monocamada de células confluentes foi arranhada por uma pipeta estéril de 200 μ L. Para observar o efeito do GGd:Fe 10% e 20% na migração de fibroblastos, as células foram tratadas com meio DMEM 2% (grupo controle) ou GGd:Fe 10% e 20% (15,65, 62,5 ou 125 μ g/mL) antes de causar um risco na monocamada da superfície do poço, contendo as células de fibroblastos. As imagens de microscopia óptica invertida (Olympus IX70), foram tiradas em 0 e 24 horas após a realização do risco em cada poço utilizando uma câmera digital. A migração celular foi medida utilizando o software ImageJ, calculado através da fórmula: $MI (\%) + [(A_0 - A_t) / A_0] \times 100$.

Análise estatística

Os dados são expressos com erro padrão da média (\pm) conforme a análise estatística de variância unidirecional (ANOVA), seguida de teste post hoc Student-Newnan-Keuls. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$. Gráficos foram gerados usando o software GraphPad Prism 5.0.

4.2.3 Liofilização dos metalogéis

O processo de obtenção dos metalogéis secos faz-se necessário para serem analisados por TGA, DRX, FT-IR, MEV, UV-Vis. Assim os metalogéis foram inicialmente congelados entre -10 e -4 °C por aproximadamente 12 h e encaminhados para o liofilizador (Liofilizador Liobras – modelo L101), figura 4, por até 10 h ininterruptas resultando assim em metalogéis secos. A técnica consiste na eliminação (secagem por sublimação) do solvente que se

encontra congelado, neste caso a água, até esta seja completamente sublimada obtendo o material seco.

4.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

As técnicas de caracterizações empregadas serviram para investigar as estruturas químicas, térmicas, mecânicas e magnéticas dos metalogéis.

4.3.1 Caracterização Estrutural

- A Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) foi realizado para os metalogéis obtidos com acessório de UATR (Acessório Universal de Amostragem com o braço de pressão). Foi utilizado um espectrofotômetro com transformada de Fourier da Perkin Elmer (modelo: Spectrum 400, N° de série: 82287) e investigados os modos vibracionais presentes nos compostos na região compreendida entre na região entre 4000 e 400 cm^{-1} . A resolução espectral foi de 2 cm^{-1} e 64 acumulações. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Combustíveis (LAC) do Departamento de Engenharia Química da UFPE.
- Os resultados preliminares das estruturas cristalinas dos metalogéis foram obtidos através da técnica de raios X de pó, medidos em um difratômetro de raios X da Bruker, modelo D8 Advance, com passo de 0,02° e tempo de aquisição de 1 segundo por ponto em janela angular de 5-60°. As medidas foram realizadas no Departamento de Física da UFPE.
- As morfologiaa dos metalogéis seco na temperatura ambiente foram analisadas qualitativamente via Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Cada amostra foi previamente metalizada com uma camada de 10 nm de ouro e as imagens foram obtidas em um equipamento Tescan Mira 3 com voltagem de aceleração entre 5 e 10 kV. As medidas foram realizadas no Laboratório de Materiais Híbridos, Interfaces e Coloides do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

4.3.2 Análise Térmica

- As análises termogravimétricas (TGA), foram realizadas utilizando uma termobalança de marca Shimadzu, modelo DTG-60H, com porta amostra de platina, em atmosfera de ar sintético e fluxo de $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, e taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ da temperatura ambiente até $900 \text{ }^\circ\text{C}$ no Laboratório de Terras Raras (BRTR-Giba) do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

4.4 CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA

- A Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) no estado sólido foi realizada em um espectrofotômetro com detecção por arranjo de diodos num equipamento da marca Agilent Cary 300. Foi analisada na faixa espectral de 200-800 nm, à $25 \text{ }^\circ\text{C}$, em esfera integradora e incremento de 1 nm. Estas análises foram realizadas no laboratório de materiais nano (LMnano) localizado no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE).

4.4.1 Caracterização mecânica

- As medidas reológicas foram realizadas à 25°C em um Reômetro de tensão controlada, modelo DHR da TA *Instruments*, com geometria placa-placa, sendo a placa de aço inoxidável, com diâmetro de 40 mm e espaçamento de $100 \mu\text{m}$ entre as placas. As amostras foram cuidadosamente aplicadas na placa inferior do reômetro com tempo de estabilização de 2 minutos antes da análise. O ensaio de escoamento foi realizado variando-se a velocidade de cisalhamento de 0 a 200 s^{-1} . As medidas reológicas dinâmicas oscilatórias foram realizadas no modo de varredura de frequência, em que a tensão (τ) aplicada era constante $0,4 \text{ Pa}$ no domínio da região viscoelástica linear e a frequência de oscilação (ω) variou de 0,1 a 100 Hz . As curvas foram tratadas através do *software* gráfico *Origin9*. As medidas foram realizadas no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE).

4.4.2 Caracterização magnética

Para a caracterização magnética, foi usado um magnetômetro de amostra vibrante, do inglês, *Vibrating Sample Magnetometer* (VSM); O VSM, é bastante utilizado para caracterizações magnéticas, pois conta com bom desempenho e sensibilidade, além de funcionamento simples.

A caracterização magnética em temperatura ambiente foi realizada por meio das curvas de histereses, obtidas pelo magnetômetro de amostra vibrante da LakeShore, modelo 7407 (Figura 8), com sensibilidade de 10^{-7} emu (LakeShore, 2019) e para a calibração do equipamento foi utilizado uma esfera de Níquel, a qual tem um momento magnético de 6,92 emu para um campo externo de 5 KOe.

Figura 12- Magnetômetro de amostra vibrante da LakeShore, do GNMS-UFRN.



Fonte: Disponível em: www.gnms.fisica.ufrn.br (2018).

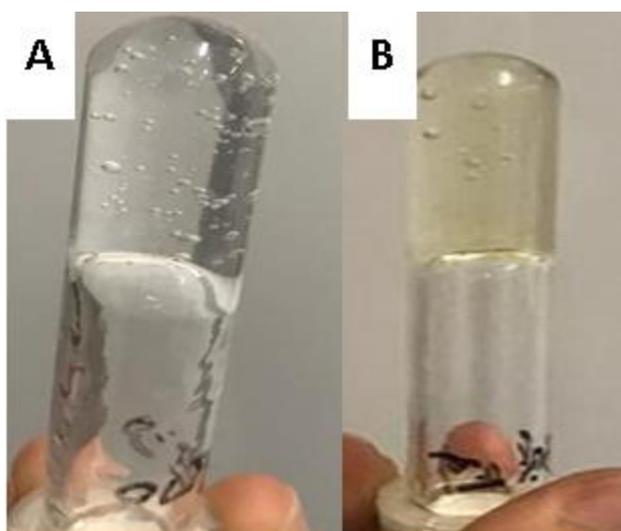
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a obtenção dos metalogéis ou MOGs (metalorgânicos) GGd:M (M = Cu, Fe e Zn) uma metodologia já desenvolvida e bastante difundida pelo grupo de pesquisa BSTR foi realizada (SILVA *et al.*, 2017). Inicialmente uma análise exploratória foi realizada com intuito de aprender como sintetizá-lo e embora a técnica seja relativamente simples, ajustes nos parâmetros de síntese com adição dos metais de transição na estrutura do material é o diferencial do presente trabalho.

Assim, na obtenção dos metalogéis, este contou com o aminoácido, ácido iminodiacético (IDA) combinado com óxido de gadolínio e alguns metais de transição (Fe, Cu, e Zn) em água e levados ao micro-ondas (como descrito na metodologia) para a formação do metalogél com caráter altamente viscoso e na sua maioria transparentes de acordo com que já existente na literatura (SILVA *et al.*, 2017).

Na realização do estudo para as diferentes composições e metais de transições dos metalogéis, estes apresentaram características diferenciadas quanto à viscosidade e coloração característica do metal utilizado, como mostrado na Figura 13. Porém nem todos os metais de transição (Co, Mn e Ni) apresentaram tais propriedades (viscosidade). Logo, a ênfase será nas amostras descritas em condição de composição 10%, 15% e 20% dos metais ferro, cobre e zinco escolhidas como padrão ao longo do estudo devido a sua maior viscosidade, o que sugere a formação de hidrogel estruturado. Justificando assim a escolha tanto da composição quanto dos metais de transição nesse trabalho.

Figura 13- Reator invertido contendo GGd:M. A) GGd:Zn 20% B) GGd:Fe 20%.



Fonte: A autora (2019).

5.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

A espectroscopia na região do infravermelho mede as interações entre essa radiação eletromagnética com as ligações moleculares. Esta é uma das técnicas imprescindível na elucidação dos modos das frequências vibracionais de estiramento e deformações das ligações covalentes pertencentes a cada molécula, sejam orgânicos ou inorgânicos, servindo como uma espécie de impressão digital para cada molécula (SILVERSTEIN, WEBSTER E KIEMLE, 2007).

O processo de absorção das moléculas pela radiação no infravermelho pode ser compreendido através das suas vibrações quando tal radiação é incidida sobre a molécula, porém para que haja absorção no infravermelho essas vibrações devem alterar o momento dipolar das ligações. Assim, as ligações devem apresentar um dipolo elétrico oscilante que podem se conectar com o campo eletromagnético da radiação incidente, variando na forma sinoidal (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2007; SOLOMONS E FRYHLE, 2012).

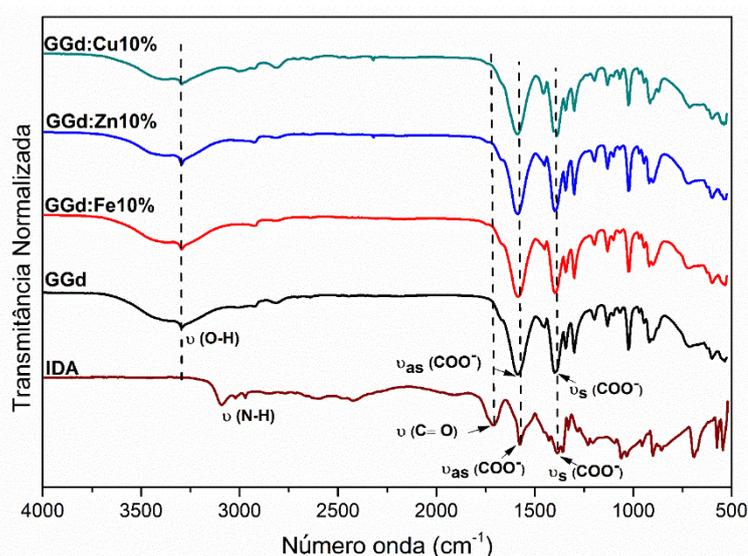
Para o estudo dos metalogéis formados por metais de transição com ligante carboxílico (IDA), a utilização da espectroscopia na região do infravermelho serviu para auxiliar na identificação através da diferença entre as frequências dos modos vibracionais de estiramento simétricos (ν_s) e assimétricos (ν_a) do ligante (íon carboxilato) e dos íons metálicos coordenados ao ligante (-COO-) (TRINCHERO *et al.*, 2004).

A seguir são discutidas as principais bandas que caracterizam o ligante e suas possíveis coordenações aos íons metálicos nos metalogéis. Os espectros vibracionais dos metalogéis GGd:M (Fe, Zn e Cu) nas diferentes composições (10%, 15% e 20%) apresentam diversas bandas de vibrações, deformação e estiramentos referentes às suas estruturas, porém serão analisados as mais relevantes com relação às informações estruturais por meio das frequências distintas dos movimentos vibracionais das ligações.

No espectro de absorção de infravermelho (Figura 14) do ligante IDA livre, GGd e os metalogéis GGd:M (Fe, Zn e Cu) na composição 10% respectivamente, pode-se observar os modos vibracionais do ligante livre em que na região 3790-3060 cm^{-1} apresentando uma banda larga e relativamente intensa referindo-se à vibrações de estiramento assimétrico $\nu(\text{O}-\text{H})$ oriundo da água. Já a banda observada na região 3090 cm^{-1} atribui-se aos modos de estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$ dos ligantes IDA que sofrem um deslocamento para 2925 cm^{-1} nos MOGs, sugerindo forte indicativo de que os centros metálicos, metais de transições (Fe, Zn e Cu) e o gadolínio se coordenam ao nitrogênio.

Ao analisar as regiões com frequências mais baixas, os espectros apresentam bandas em 1365 cm^{-1} que pode ser atribuído ao o estiramento simétrico $\nu_s(\text{COO}^-)$ e em 1570 cm^{-1} atribuído estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{COO}^-)$, ainda nesse sentido, a banda com relativa intensidade centrada na região 1710 cm^{-1} , refere-se às vibrações de estiramento $\nu(\text{C=O})$ advinda do ligante (ácido carboxílico) bem como um estiramento assimétrico (C-N) em 1327 cm^{-1} do IDA livre. Ao passo que com formação dos MOGs é verificada a ausência da banda centrada em 1710 cm^{-1} relacionada ao estiramento $\nu(\text{C=O})$. Essa é uma evidência de que a houve a desprotonação da carboxila acarretando à coordenação com os íons de acordo com a literatura (KUMAR e KIREMIRE, 2007; SILVA, *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2017). Deste modo, estruturalmente o ligante IDA apresenta dois átomos doadores centrais (-NH- e -O-), indicando a coordenação com os metais de modo tridentado.

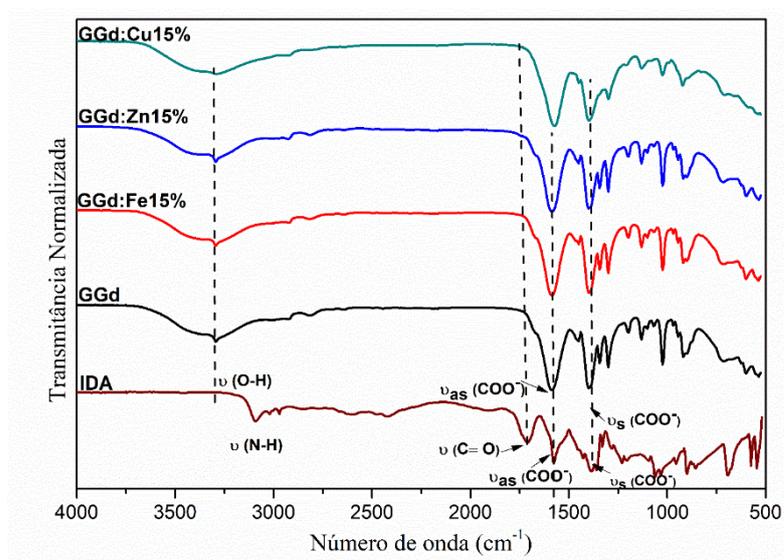
Figura 14- Espectro de absorção de infravermelho do IDA livre, GGd e metalogéis 10% (Fe, Zn e Cu).



Fonte: A autora (2019).

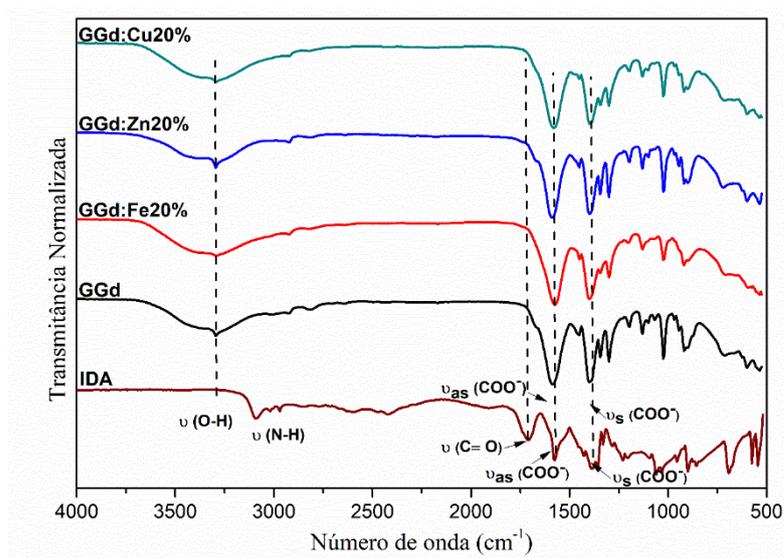
Nas Figuras 15 e 16, são mostrados os espectros de absorção de infravermelho do IDA livre, GGd e os metalogéis nas composições 15% e 20% (Fe, Zn e Cu), como esses possuem perfis de modos vibracionais semelhantes os dos metalogéis na composição 10% (Fe, Zn e Cu) a mesma discussão será aplicada, indicando que independente da composição que os metalogéis possuam interação da mesma forma com o ligante.

Figura 15- Espectro de absorção de infravermelho do IDA livre, GGd e metalogéis 15% (Fe, Zn e Cu).



Fonte: A autora (2019).

Figura 16- Espectro de absorção de infravermelho do IDA livre, GGd e metalogéis 20% (Fe, Zn e Cu).

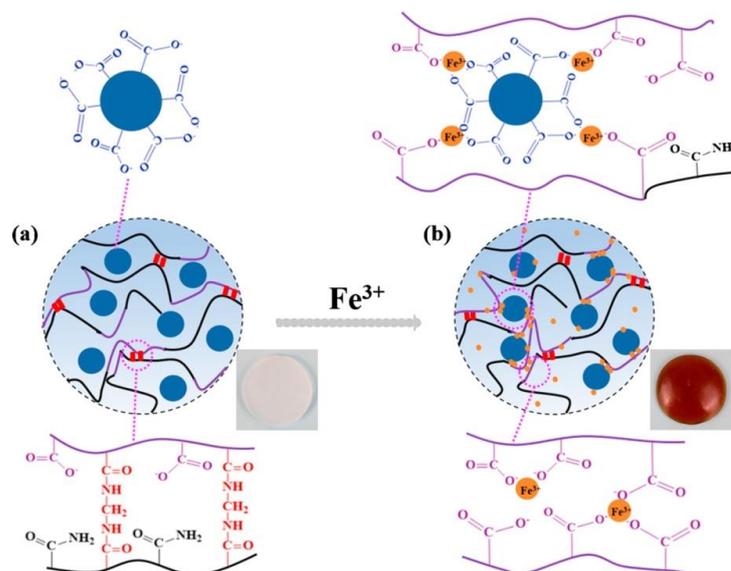


Fonte: A autora (2019).

Ao comparar os espectro FT-IR dos MOGs e GGd:M (Fe, Zn e Cu) em todas as composições com o metalogéis observou-se que não houve diferenças significativas nas posições das bandas. Isso pode estar associado à mesma faixa de frequência de vibração do íon gadolínio e os metais de transição, como também o efeito da concentração dos metais de transição esteja muito baixa para ser detectada ou ainda pode ser atribuído as moléculas do ligante IDA interagiram a partir da atração entre a carga negativas (-COO⁻) e positiva dos íons

metálicos (Fe^{3+} , Zn^{2+} e Cu^{2+}), predominando assim interação através das forças atrativas de van der Waals. Tal interação pode ser visualizada através da figura 18 extraído de um trabalho na literatura que também utiliza hidrogéis (ZHAO *et al.*, 2018).

Figura 17- Coordenação do íon férrico aos grupos carboxílicos.



Fonte: ZHAO *et al.* (2018).

A tabela 1 apresenta de forma resumida as principais bandas de vibrações observadas na espectroscopia de absorções no infravermelho correspondentes tanto para o ligante quanto para os MOGs formados.

Tabela 1- Principais bandas de absorção observadas nos espectros de FTIR do ligante e MOGs obtidos.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuições
3790-3060	$\nu(\text{O-H})$
3090 \Leftrightarrow 2925	$\nu(\text{N-H})$
1710	(C=O)
1570	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1365	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1327	$\nu(\text{C-N})$

Fonte: A autora (2019).

5.2 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA (UV-VIS)

A medida de absorção eletrônica na região do ultravioleta foi utilizada para verificar as modificações na absorção ou deslocamento nos comprimentos de onda, indicando a formação de novas possíveis ligações ligante-metal. As Figuras 18 e 19 apresentam os espectros de absorção ultravioleta sólido do ligante (linha verde clara), o ácido iminodiacético (IDA) na sua forma desprotonada (sal IDA), varrendo-se a faixa de 200 a 800 nm, sendo observado o de picos de máxima absorção na região um pouco abaixo de 200 nm referente ao grupamento carboxilato advindos do ligante.

Ainda nesse sentido, ao analisar os espectros de absorção do GGd puro (linha preta) algumas modificações são observadas em relação ao espectro do ligante isolado, como a absorção máxima do ligante (IDA) na região de 212 nm. Comparando os metalogéis em todas as composições, a banda de absorção do ligante sofreu deslocamentos significativos para maiores comprimentos de ondas.

Seguindo esse raciocínio, para o metalogel GGd:Zn 15% a banda do ligante apresenta-se visivelmente deslocada. Para os metalogéis GGd:Cu e GGd:Fe 15% pôde-se encontrar além do deslocamento das bandas do ligante, novas bandas características das transições d-d em máximo em 673 nm para o Cu^{2+} e 410 nm Fe^{3+} . O íon Zn^{2+} não apresenta transições d-d na região visível do espectro por possuir sua camada d totalmente preenchida, como representada nas Figuras 19 e 20.

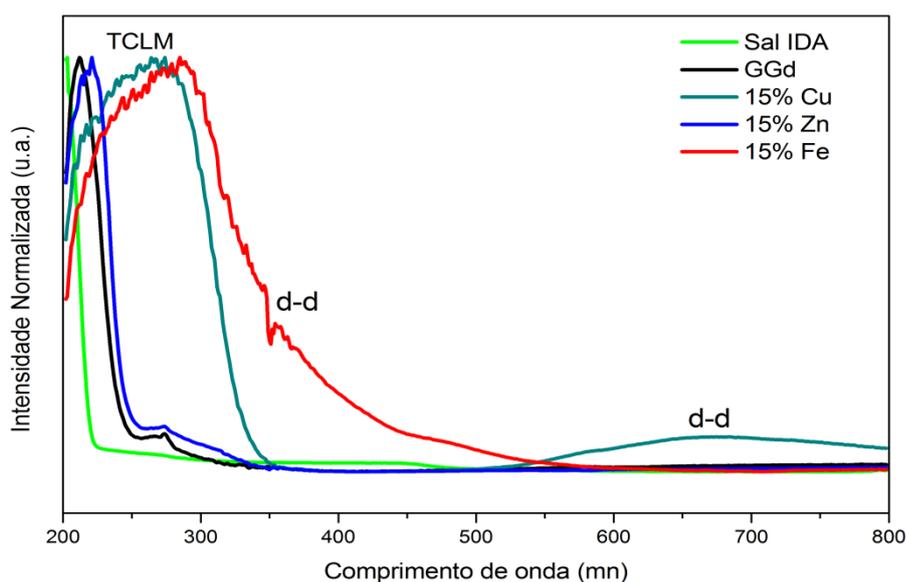
O aspecto que vale ressaltar é com relação à absorção dos metalogéis GGd:Cu e GGd:Fe 15% no ultravioleta (285 nm, 265 nm, respectivamente), atribuindo a transição de transferência de carga, mais especificamente uma transição de transferência de carga ligante-metal, do grupamento carboxilato proveniente do ligante IDA para os metais (Fe e Cu). Neste âmbito, os resultados obtidos para os metalogéis de Cu e Fe, estão de acordo com KUMAR e KIREMIRE (2007) que também atribuíram uma banda de absorção em torno de 238 nm designada como uma banda de transferência de carga do grupo carboxilato para o metal no complexo formado.

A mesma explicação pode ser usada para o espectro de absorção dos metalogéis na composição em 20% Figura 19. Todavia, observa-se que os espectros apresentam variações nos máximos de absorção à medida que a concentração é aumentada, sugerindo assim, uma maior complexação.

Portanto, os resultados discutidos acima estão de acordo com a literatura onde as mudanças eletrônicas (deslocamentos) confirmam que houve coordenação ligante-metal através

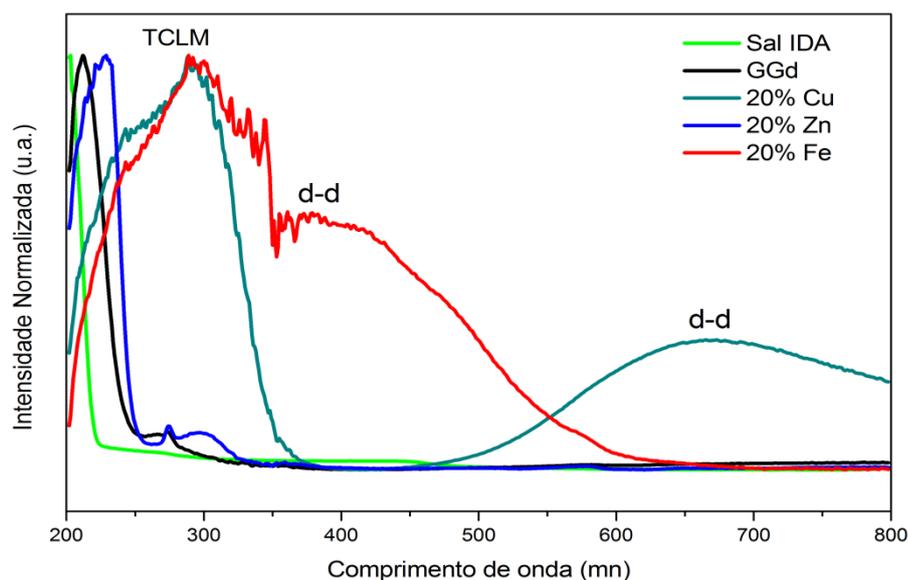
de espectroscopia de absorção UV-vis. O ligante puro mostra uma banda na faixa de 200 nm associadas a transições $\pi-\pi^*$. A complexação induzida por íons metálicos é prontamente observada pela ocorrência de bandas de absorção adicionais associadas às transições d-d e transferência de carga, sendo corroborando com os resultados dos espectros de FTIR determinando os comportamentos das reações do ligante com íons metálicos, configurando o caráter original e inovador dos metalogéis obtidos.

Figura 18- Uv-visível sólido: Uv-visível sólido: Sal IDA — GGd — GGd:Cu 15% — GGd:Zn 15% — GGd:Fe 15%.



Fonte: A autora (2019).

Figura 19- Uv-visível sólido: Uv-visível sólido: Sal IDA — GGd — GGd:Cu 20% — GGd:Zn 20% — GGd:Fe 20%.



Fonte: A autora (2019).

5.3 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)

A análise termogravimétrica é realizada para verificar as eventuais variações (perdas ou ganhos) de massa, sofridas pelas amostras em função do aumento do tempo ou temperatura, possibilitando com isso a determinação de parâmetros específicos, tal como, a estabilidade térmica, quantificação de moléculas de água na amostra. As Figuras 20, 21 e 22 mostram os termogramas realizados para o ligante IDA, GGd puro e metalogéis secos nas composições 10%, 15% e 20%, a fim de identificar os eventos de perdas de massa em função da temperatura, como também influência dos metais de transição nas propriedades térmicas dos géis.

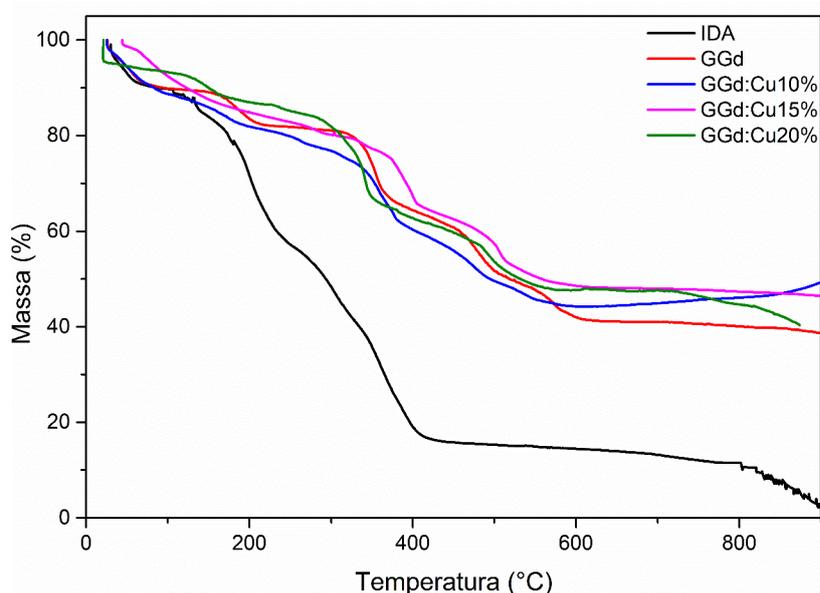
A curva TGA apresentada na cor preta é referente ao ligante IDA, onde apresenta a perda de massa quase linear até próximo zero, refletindo a decomposição completa de toda matéria orgânica (CO , CO_2 , NH_3). Ao passo que, no gel puro identificado na cor vermelha, apresenta 5 patamares de eventos térmicos, sendo o primeiro em torno de $60\text{ }^\circ\text{C}$ relacionado a perda de água de hidratação, com cerca de 8% de massa perdida nesse processo. Já no segundo evento a perda de massa ocorre em aproximadamente $190\text{ }^\circ\text{C}$ correspondendo à eliminação de água de coordenação, totalizando 14% de água. Para os patamares seguintes estão relacionados à sublimação (parte orgânica) do ligante IDA que correspondente a 41,1% da massa total entre $288\text{ }^\circ\text{C}$ a $640\text{ }^\circ\text{C}$, restando como produto final o óxido de gadolínio presente na estrutura do gel.

O termograma dos metalogéis (Fe, Cu e Zn) nas composições 10%, 15% e 20% foram plotados no mesmo gráfico que ligante e GGd puro (Figuras 23, 24 e 25) a fim de comparar e correlacionar os eventos térmicos. Assim, as curvas dos metalogéis 10%, 15% e 20% (Fe, Cu e Zn) exibidos nas linhas azul, rosa e verde, respectivamente (Figura 20, 21 e 22), possuem bastante similaridade nas faixas de degradação térmica do GGd puro, atribuindo a perda de massa inicial um pouco acima de 97 °C às moléculas de água coordenadas aos metais. Os demais eventos de perda de massa que ocorrem a partir dos 200 °C são relacionados à degradação da fase orgânica, análogo ao perfil do ligante IDA puro.

Uma observação bastante significativa que pode ser registrada aqui é quanto à presença dos íons metálicos na formação dos metalogéis que promoveu certo aumento na temperatura inicial de degradação da fase orgânica, confirmando deste modo que, a estabilidade térmica do ligante é afetada pela coordenação com os metais de transição. Acordado com a literatura (HASSAN, ABASS e ABDUL-HUSSEIN, 2016), reportando as distintas estabilidade térmica dos complexos metálicos dos seus ligantes de origem através da interação metal-ligante.

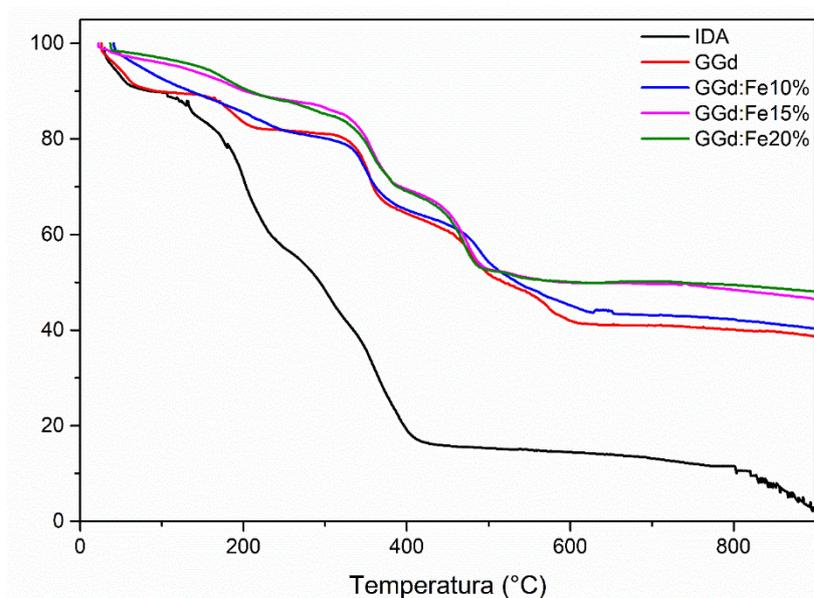
Outro aspecto relevante é com relação à massa residual dos metalogéis nas diferentes composições. É observado que, quanto maior a quantidade de metal de transição na composição do metalogel, maior serão os patamares de degradação e massa residual ao final da medida. Indicando que em teores entre 10 e 20% da adição dos metais de transição, estes estão sendo eficientemente coordenados ao ligante IDA.

Figura 20- Análise Termogravimétrica do IDA, GGd e metalogéis GGd:Cu 10%, 15% e 20%.



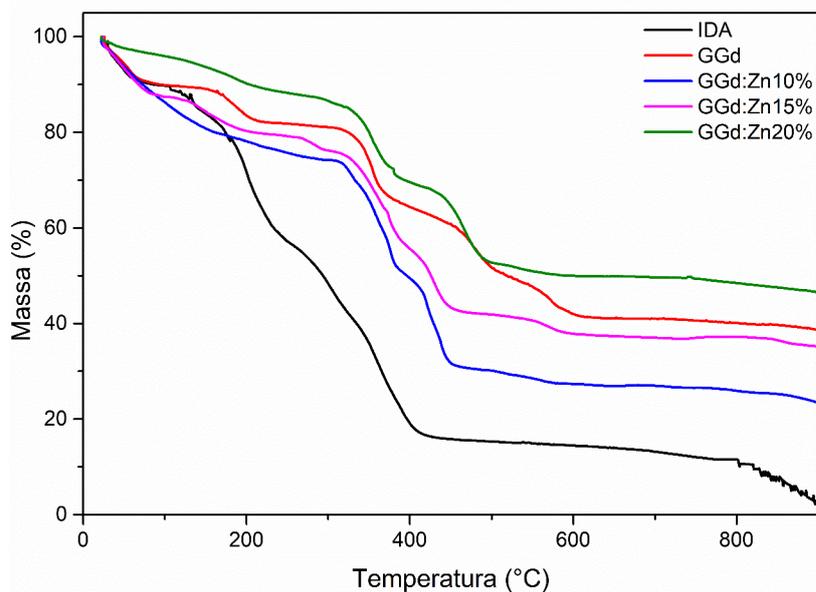
Fonte: A autora (2019).

Figura 21- Análise Termogravimétrica do IDA, GGd e metalogéis GGd:Fe 10%, 15% e 20%.



Fonte: A autora (2019).

Figura 22- Análise Termogravimétrica do IDA, GGd e metalogéis GGd:Zn 10%, 15% e 20%.



Fonte: A autora (2019).

5.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

A técnica difração de raios X é vastamente utilizada na identificação estrutural de compostos cristalinos. Isso se deve ao fato do comprimento de onda das estruturas cristalinas possuírem a mesma faixa de grandeza das distâncias interatômicas dispostas em um sólido.

Tais informações são extrema relevância, já que relacionam as interações intermoleculares e ligações químicas existentes nos materiais (GIANNINI *et al.*, 2016; LÉGER, 2013).

No presente trabalho, a difração de raios X foi usada para investigar a influência dos metais de transição na estrutura dos metalogéis formados. Apresentando aparentemente características estruturais similares como descrita por SILVA *et al.*, 2017.

Para caracterização estrutural dos metalogéis nas composições 10%, 15% e 20% (Fe, Cu e Zn), como esses se encontravam na forma de gel, houve a necessidade de submeter ao processo de liofilização, resultando em um pó, como mostrado na figura 23. Cabe ressaltar, que tal processo (liofilização) pode ocasionar mudanças no arranjo estrutural dos materiais, assim, os resultados de DRX para géis secos devem ser analisados com uma maior atenção.

Figura 23- GGd:Fe 20% antes e transformado em pó após liofilização.

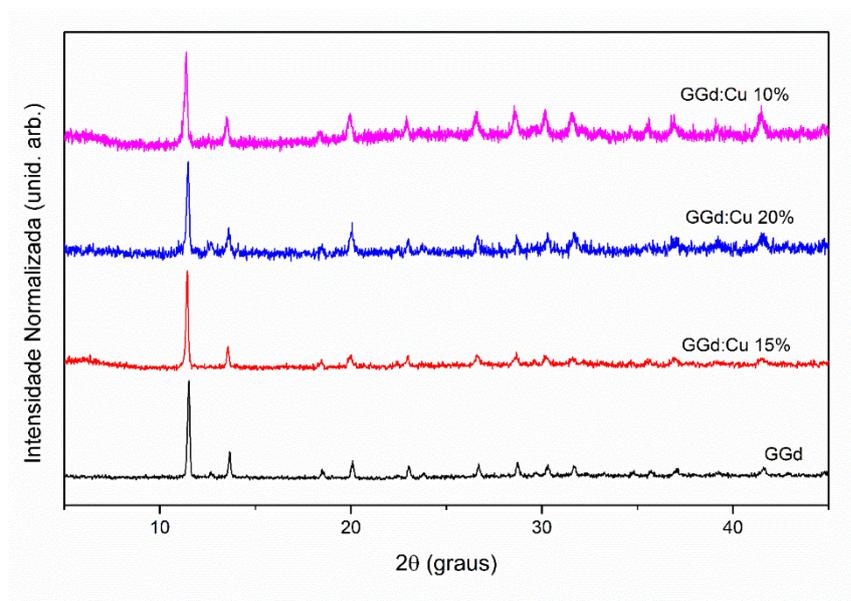


Fonte: A autora (2019).

As Figuras 24, 25 e 26 mostram os difratogramas pertencentes a cada composição dos metalogéis em pó, nota-se que todos os padrões de DRX apresentam picos estreitos e bem definidos, configurando como metalogéis cristalinos isoestruturais. Tais resultados estão em concordância como descrito por SILVA *et al.*, 2017 na produção de géis nanoestruturados a partir de aminoácidos combinados com metais (lantânídeo).

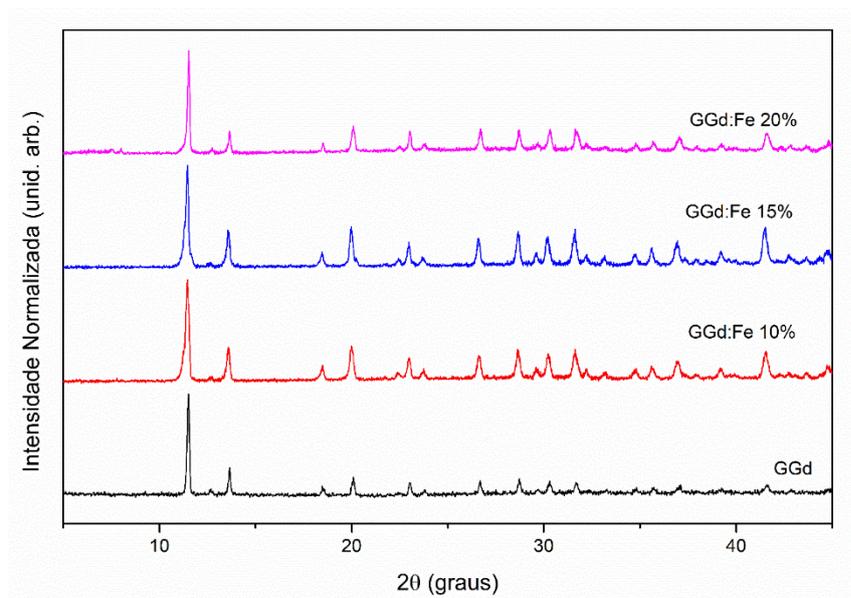
Os perfis cristalográficos dos metalogéis apresentam formação de fases semelhantes, com picos de difração nas mesmas posições. Partindo desse pressuposto, para identificação da fase formada, foi realizada uma busca com o auxílio de uma base de dados cristalográfico, *Inorganic Crystal Structure Database* (ICSD), sobre trabalhos relacionados à fase cristalina. Porém, por se tratar de um gel e material novo não foi encontrada nenhuma descrição na literatura sobre tais estruturas. Baseando-se em trabalhos anteriores do grupo (FREIRE, 2019; SILVA *et al.*, 2017) a dificuldade na identificação da fase está relacionado a formação de uma fase complexa com estrutura do tipo triclínica ou monoclínica, ou ainda uma mistura de fases.

Figura 24- Comparação do difratograma do GGd puro seco com os metalogéis GGd:Cu em 10, 15 e 20%.



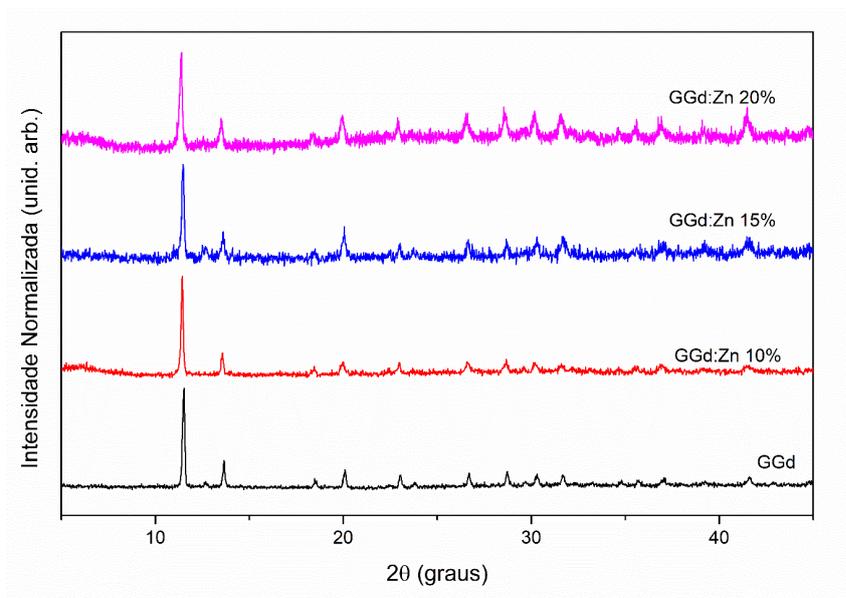
Fonte: A autora (2019).

Figura 25- Comparação do difratograma do GGd puro seco com os metalogéis GGd:Fe em 10, 15 e 20%.



Fonte: A autora (2019).

Figura 26- Comparação do difratograma do GGd puro seco com os metalogéis GGd:Zn em 10, 15 e 20%.



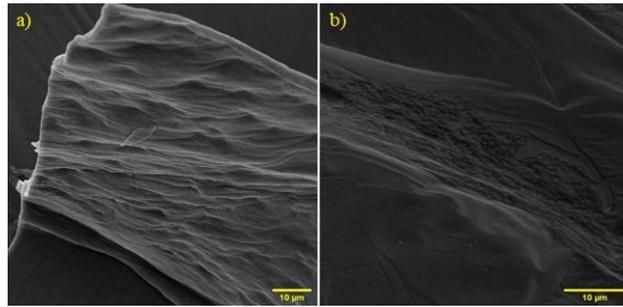
Fonte: A autora (2019).

5.5 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

A técnica microscopia eletrônica de varredura foi utilizada para evidenciar a microestrutura dos metalogéis e elucidar eventuais alterações a nível morfológico pelas diferentes concentrações do íon metálico. As micrografias, todas previamente liofilizadas do gel puro GGd e GGd:Fe nas diferentes composições (10%, 15% e 20%) são exibidas nas figuras 27 e 28. Nota-se que em todas as concentrações os metalogéis possuem estruturas de fibras alongadas, o que é esperado de géis.

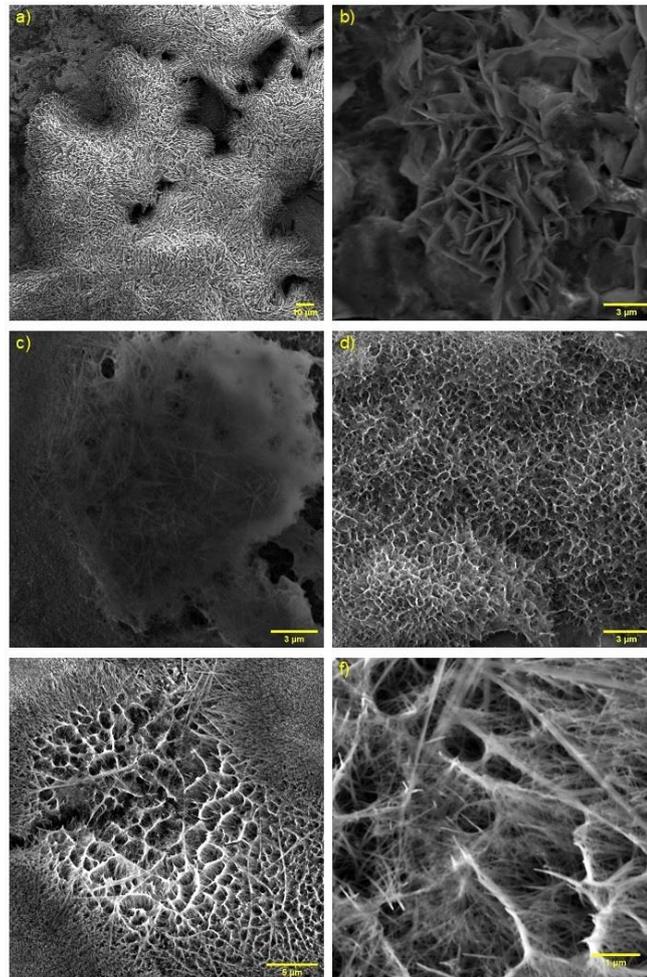
Além da textura fibrosa apresentada pelos GGd:Fe (10%, 15% e 20%) também é observado relativa porosidade. O conhecimento sobre a porosidade e seus relativos tamanho são de grande utilidade, pois podem simular as possíveis interação e absorção das matrizes com o meio fisiológico, influenciar no crescimento celular e no mecanismo de libertação de fármacos, este último em especial, visto que se destinam a aplicações no tratamento dermatológicos almejado no presente trabalho.

Figura 27- Imagem de MEV GGd. a) Magnificação 3 kx. b) Magnificação 5kx.



Fonte: A autora (2019).

Figura 28- Imagem de MEV do metalogel GGd:Fe a) GGd:Fe 10% Magnificação 2 kx b) GGd:Fe 10% Magnificação 13 kx c) GGd:Fe 15% Magnificação 13 kx d) GGd:Fe 15% Magnificação 13 kx e) GGd:Fe 10% Magnificação 9 kx f) GGd:Fe 10% Magnificação 42 kx.



Fonte: A autora (2019).

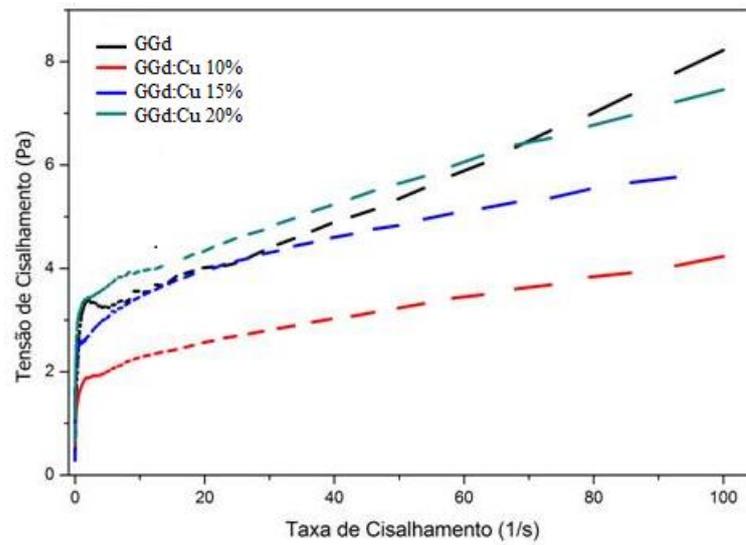
5.6 PROPRIEDADES REOLÓGICAS DOS HIDROGÉIS

5.6.1 Propriedades pelos testes rotacionais

As propriedades reológicas dos metalogéis foram primeiramente analisadas pelo comportamento em escoamento a fim de observar os efeitos da concentração dos metais de transição nos hidrogéis obtidos. Os resultados através das curvas de fluxo da tensão de cisalhamento em função da taxa de deformação para os metalogéis nas concentrações diferentes 10%, 15% e 20% de metais de transição e GGd puro são apresentados nas figuras 29, 30, e 31. Á vista disso, pôde-se observar que os aumentos progressivos nas concentrações dos metais de transição levam a maior tensão cisalhante para que a deformação aconteça. Tal comportamento do ponto de vista reológico é característico de fluidos não newtonianos, onde não apresentam relação linear entre a tensão e taxa de cisalhamento. Confirmados estudos anteriores descrito por (SILVA *et al.* 2017), onde os hidrogéis sintetizados em aminoácido e íons lantanídeos apresentam comportamento não-newtoniano e pseudoplasticidade.

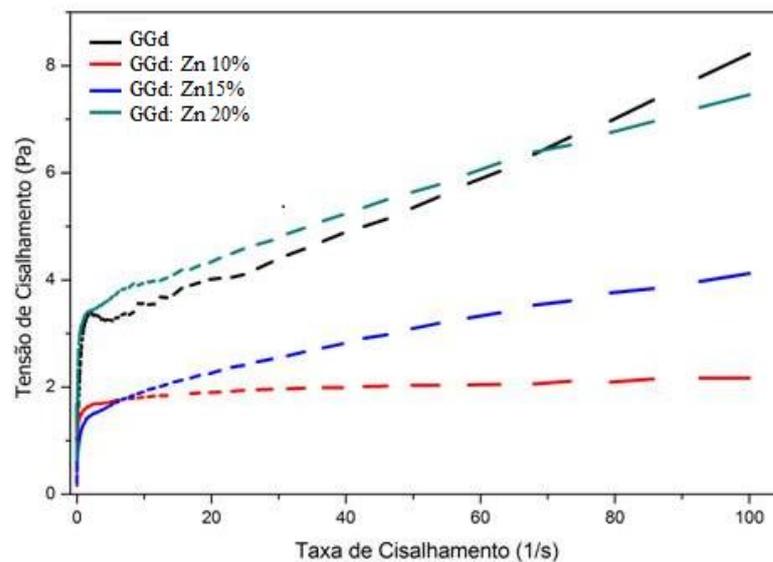
Ao analisar o comportamento citado acima, segundo a literatura, decorre do processo de maior interação intermolecular dos íons com as moléculas do ligante, tornando a rede um emaranhado complexo, assim à medida que for tensionada esta se desestruturará ou desemaranhará na direção do cisalhamento. Ainda nesse sentido, essa justificativa pode ser aplicada no caso do gel puro (GGd) e os metalogéis na composição de 20% onde os metalogéis necessitam de maior tensão de cisalhamento para que haja o mesmo grau de deformação indicando maior interação.

Figura 29- Curva da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Cu nas diferentes concentrações e o GGd puro.



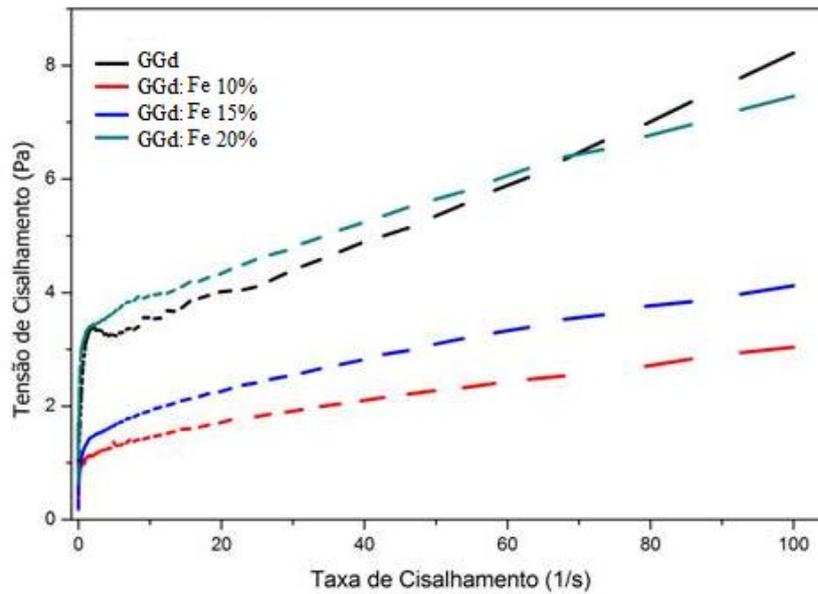
Fonte: A autora (2019).

Figura 30- Curva da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Zn nas diferentes concentrações e o GGd puro.



Fonte: A autora (2019).

Figura 31- Curva da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Fe nas diferentes concentrações e o GGd puro.



Fonte: A autora (2019).

Como a tensão de cisalhamento não é diretamente proporcional à taxa de deformação, estes afetam a viscosidade absoluta dos hidrogéis e através deste parâmetro é possível verificar o comportamento não newtoniano da viscosidade em função da taxa de deformação como exposto na figura 32.

Figura 32- Curva das viscosidades em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Cu 10%, 15% e 20%.

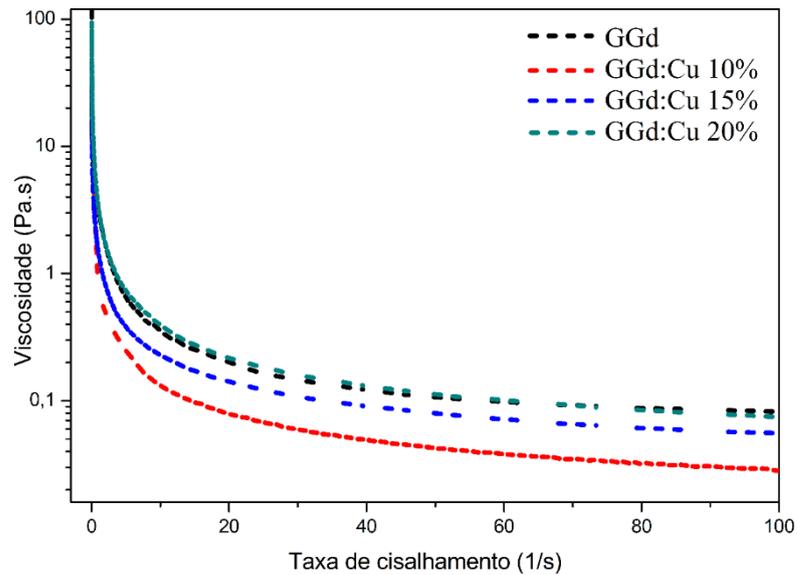
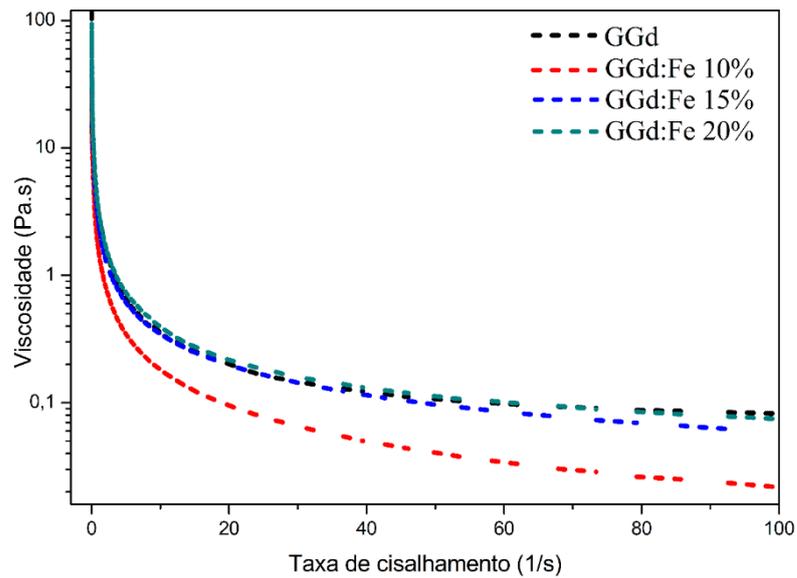
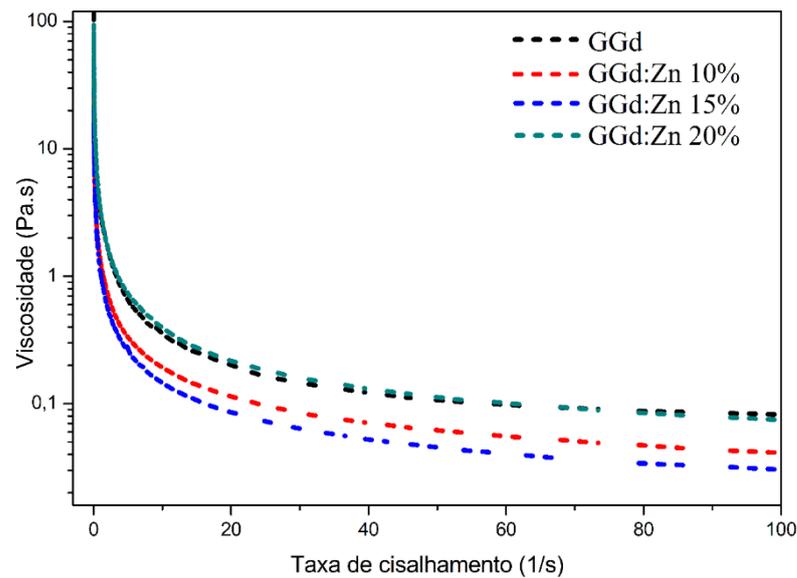


Figura 33- Curva das viscosidades em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Fe 10%, 15% e 20%



Fonte: A autora (2019).

Figura 34- Curva das viscosidades em função da taxa de cisalhamento dos metalogéis GGd:Zn 10%, 15% e 20%



Fonte: A autora (2019).

A partir da análise desta curva observa-se que a viscosidade aparente ($\eta_a = \tau/\dot{\gamma}$) são diferentes de zero para todos os hidrogéis e diminuem com o aumento da taxa de deformação, ratificando, portanto as propriedades anteriormente citadas, onde estas apresentam comportamento de fluido não-newtoniano sendo que tal propriedade varia com a taxa cisalhante. Isso significa que com o aumento da velocidade de deformação favorecerá ao desemaranhamento no hidrogel acarretando a diminuição da viscosidade aparente em relação a qualquer força de cisalhamento aplicada. Esse comportamento é atribuído a fluidos classificados como pseudoplásticos para todas as concentrações estudadas. Deste modo, é possível inferir que, a concentração dos metais de transição nos metalogéis, influenciou bastante na viscosidade, pois todos os metalogéis a 20% foram os que apresentaram maior viscosidade inicial em relação às concentrações 10% e 15% como também ao gel GGd puro.

5.6.2 Propriedades pelos testes oscilatórios

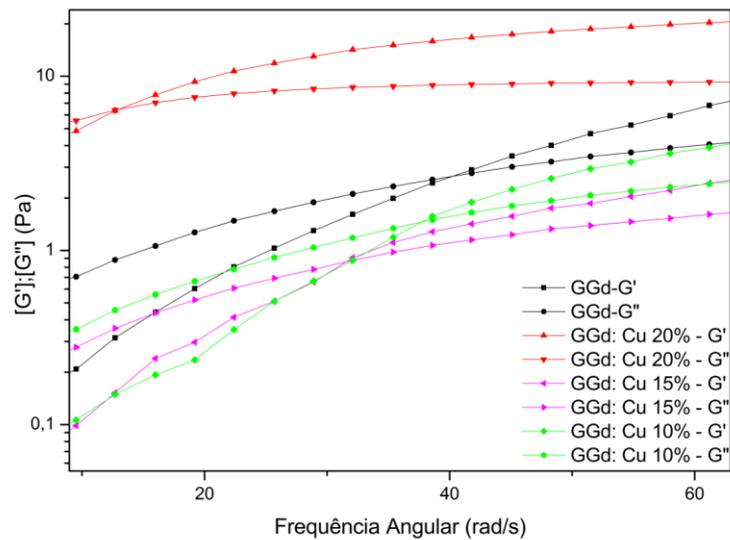
O caráter viscoelástico dos hidrogéis foram obtidos através dos testes reológicos oscilatórios onde os parâmetros como, módulo de armazenamento (G') e módulo de perda (G'') são variados em função da frequência angular como apresentados nas Figuras 35, 36 e 37.

Ao analisar o perfil do gráfico pode-se observar dependência de G' (módulo de armazenamento) e G'' (módulo de perda) em função da frequência angular (ω), para todos os

hidrogéis estudados. Inicialmente o módulo de perda (G'') foi predominante em todos os hidrogéis nas diferentes concentrações dos íons metálicos (10%, 15% e 20%) e GGd puro, por conseguinte, o $G'' > G'$ resultando no rompimento das ligações cruzadas (devido as suas maiores distâncias) e alimanhamento da rede, característico de um líquido viscoelástico (Hao e Weiss, 2013; Zaccarelli, 2007). Contudo, à medida que a frequência angular vai aumentando, ocorre distorção da rede, sendo observada uma mudança no perfil das curvas, onde os módulos se interceptam ($G' = G''$), definido como ponto gel ou ponto de gelificação, logo após esse ponto o G' ultrapassa o G'' até o fim das medidas, conferindo assim o armazenamento de energia pela formação de nanofibras e novas ligações cruzadas, predominando deste modo o caráter de um sólido viscoelástico. Tais resultados estão de acordo com os hidrogéis obtido por SILVA *et al.* (2017).

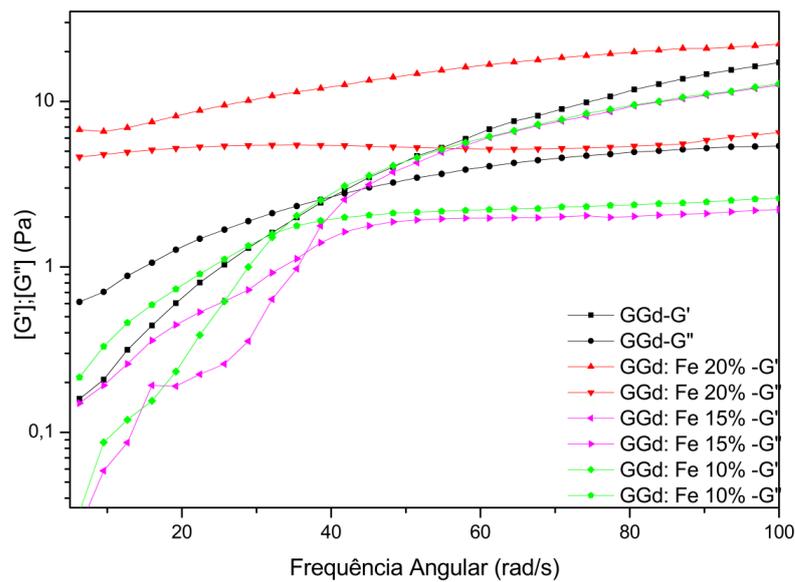
Ainda nesse sentido pode-se analisar que em todas as concentrações de íons metálicos necessitaram de uma menor frequência angular na transição sol-gel que o gel puro GGd, levando a inferir que a adição destes íons a nível de conformação favorece uma maior interação com o ligante utilizado.

Figura 35- Módulo de armazenamento G' e módulo de dissipação G'' para GGd e GGd:Cu 10%, 15% e 20%.



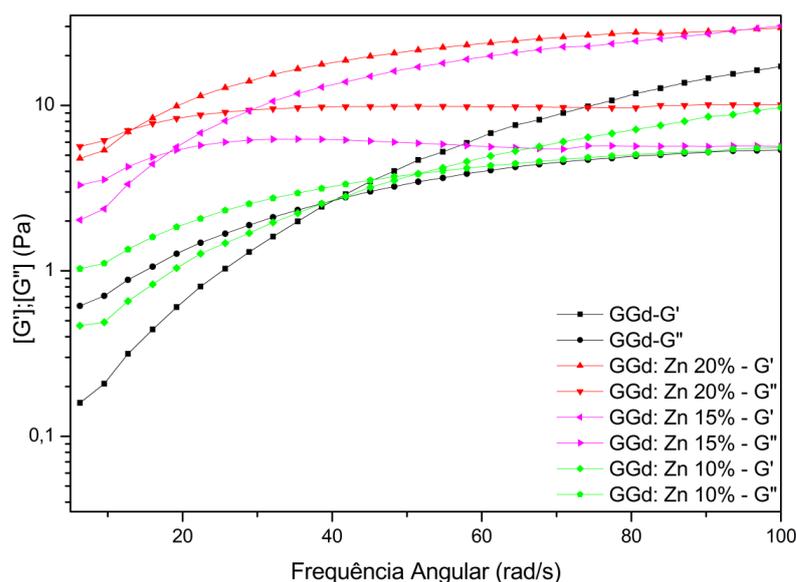
Fonte: A autora (2019).

Figura 36- Módulo de armazenamento G' e módulo de dissipação G'' para GGd e GGd:Fe 10%, 15% e 20%.



Fonte: A autora (2019).

Figura 37- Módulo de armazenamento G' e módulo de dissipação G'' para GGd e GGd:Zn 10%, 15% e 20%.



Fonte: A autora (2019).

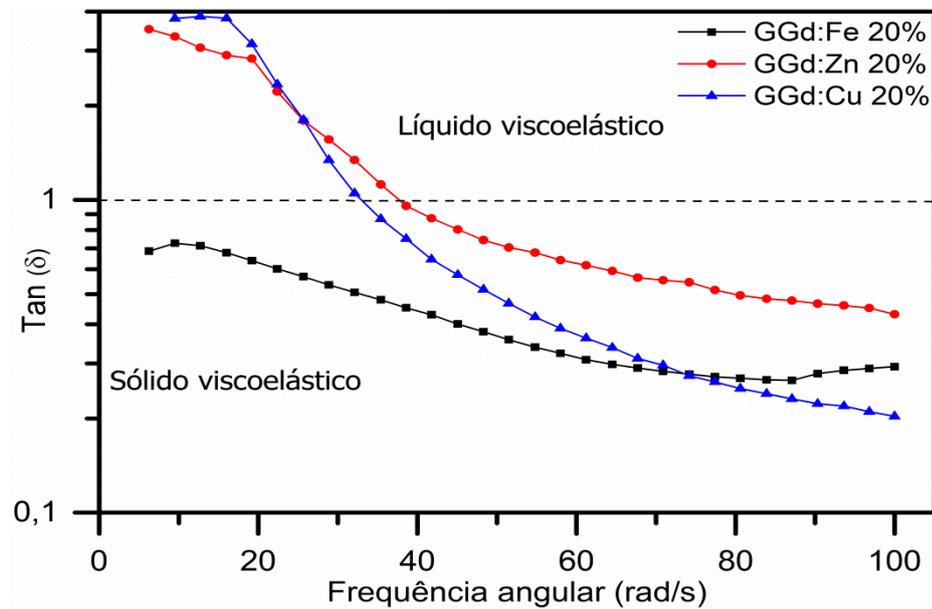
O comportamento que contraria a tendência $G'' > G'$ é apresentado pelo metalogel GGd:Fe 20% onde o G' é maior que G'' para toda faixa de frequência analisada, apresentando um comportamento elástico do início ao fim. Segundo descrito por DAWN e KUMARI (2018) a independência ou baixa dependência pela frequência angular são característicos de géis supramoleculares robustos (DAWN e KUMARI, 2018). Também é relatado na literatura que íons trivalentes tais como Fe^{3+} e Al^{3+} , em pH “apropriado” possuem afinidade de interação mais forte por grupo carboxilato (HENDERSON *et al.*, 2010). Deste modo o GGd:Fe 20% apresenta maior rigidez e propriedades elásticas que os demais hidrogéis metálicos estudados neste trabalho.

Nota-se que, apesar do hidrogel de ferro 20% apresentar o melhor comportamento de gel, os hidrogéis de cobre e zinco nas mesmas concentrações apresentaram uma menor dependência da frequência angular para que o ponto de gel ($G'=G''$) fosse atingido. Segundo relatado por HENDERSON *et al.*, (2010) a tendência para interação dos metais divalentes com o carboxilatos com foi encontrada na ordem $Co(II) < Ni(II) < Zn(II) < Cu(II)$. Portanto, fica claro que à medida que se aumenta a concentração dos íons metálicos estes favorecem ao maior grau interação/reticulação com o ligante IDA, formando um gel com grande caráter sólido viscoelástico.

Um parâmetro muito importante no estudo do comportamento viscoelástico é o da tangente de dissipação $\tan(\delta)$ na qual é definida pela razão entre G'' e G' , variando em função da frequência angular. Onde é possível calcular o quão próximo os hidrogéis comportam-se

como um sólido viscoelástico $\delta < 1$, ou líquido viscoelástico $\delta > 1$. Assim na Figura 39, ratifica os dados obtidos anteriormente, onde inicialmente os hidrogéis possuíam um comportamento de líquido viscoelástico e à medida que a frequência é aumentada o caráter de sólido viscoelástico predomina.

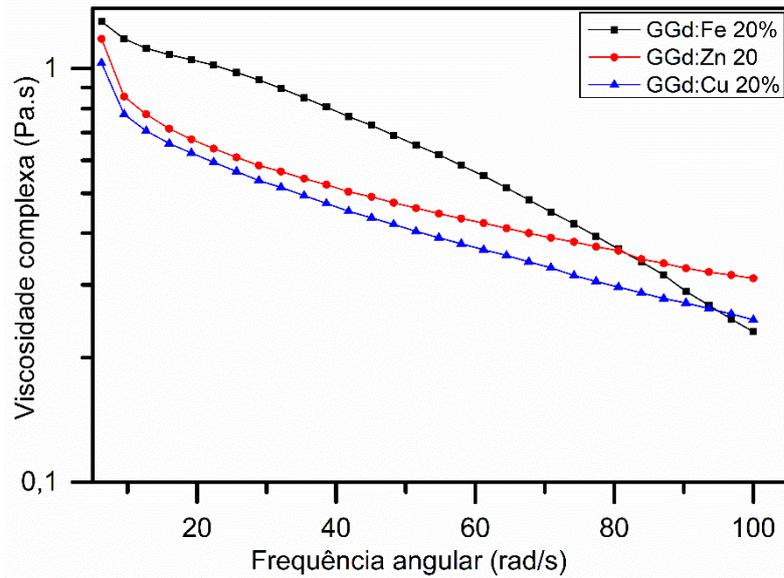
Figura 38- Variação da $\tan(\delta)$ em função da frequência angular para os GGd:Fe, Zn e Cu 20%. Linha tracejada na horizontal representa as delimitações entre o estado sólido e líquidos viscoelásticos.



Fonte: A autora (2019).

Ainda relativo ao comportamento viscoelástico, a resistência total ao fluxo dos hidrogéis GGd:Fe, Zn e Cu á 20% representado pela viscosidade complexa em função da frequência angular estão representados na Figura 39. Observa-se que o aumento na frequência angular causa a diminuição da viscosidade complexa quase que linearmente para todos os hidrogéis estudados. Porém, a maior viscosidade complexa é apresentada pelo GGd:Fe 20% consistente com a tendência observada pela tangente de dissipação $\tan(\delta)$ discutida anteriormente, podendo inferir que o hidrogel de ferro possui maior grau de reticulação o que sugere maior resistência mecânica.

Figura 39- Módulo da viscosidade complexa em função da frequência angular para os metalogéis GGd: Fe, Zn e Cu 20%.



Fonte: A autora (2019).

O breve estudo reológico delineado nos parágrafos anteriores mostraram que as adaptações feitas ao método de obtenção dos hidrogéis por SILVA *et al*, (2017) podem surtir efeito bem interessante a aplicação para a qual destinamos o dado hidrogel. Nesse sentido os hidrogéis metálicos GGd:M (Fe, Zn e Cu) obtidos neste trabalho apresentam dependência na composição dos íons metálicos acarretando melhores propriedades mecânicas. O dado bastante relevante que pode ser extraído é o comportamento de fluidos pseudoplásticos, onde a diminuição da viscosidade com o aumento da tensão cisalhante, o que é importante para o qual está sendo concebido, uso com carreador transdérmico. Pois à medida que produto for aplicado na pele este se deformará facilitando o espalhamento impedindo que o produto escorra.

6 ENSAIOS BIOLÓGICOS

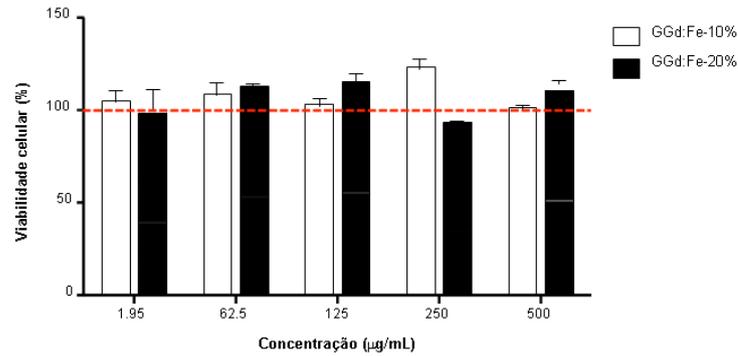
6.1 EFEITO DE MIGRAÇÃO E VIABILIDADE CELULAR DO HIDROGEL DE FERRO (GGD:FE) EM FIBROBLASTOS

Dado a potencial aplicação destinada ao hidrogel, fez-se necessário avaliar seus efeitos em contato com meio biológico segundo descrito pela (ISO 10993-5,2009) onde padronizam a realização de teste citotoxicidade *in vitro* para todos os tipos de dispositivos médicos com a finalidade de avaliar sua biocompatibilidade e evidenciar quantitativamente potenciais biológicos prejudiciais, assim os testes por contato indireto foi utilizado para avaliar a citotoxicidade dos hidrogéis de ferro.

Como já descrito de forma detalhada na metodologia e considerando o hidrogel como potencial para aplicação dérmica, a linhagem celular NIH/3T3 de fibroblastos foi escolhida para avaliar o efeito citotóxico dos GGd:Fe a 10% e 20% através do ensaio de MTT semeadas em uma placa de 96 poços (7×10^3 células/poço).

Conforme representado na Figura 40, os ensaios de citotoxicidade dos GGd:Fe á 10% e 20% frente a célula da linhagem 3T3 não apresentaram nenhuma alteração nas concentrações testadas, onde considerou-se o controle de viabilidade em 100%. Embora a biocompatibilidade do gel GGd já tenha sido reportada por SILVA *et al*, (2017), no entanto, não existe relatos de viabilidade celular para os GGd:Fe. Isto indica que a utilização do íon férrico não alterou a biocompatibilidade do gel. Assim, os resultados apresentados são bastantes promissores no que diz respeito a potenciais aplicações biológicas dos GGd:Fe a 10% e 20%.

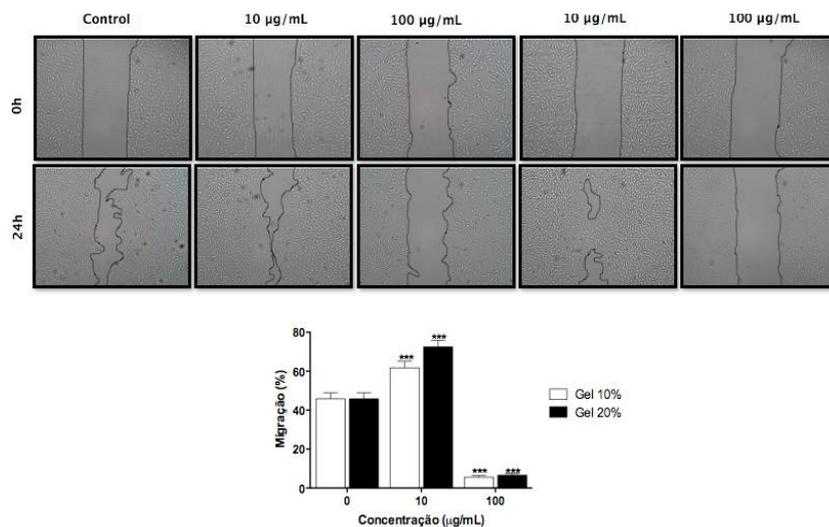
Figura 40- Efeito dos metalogéis na viabilidade celular dos fibroblastos 3T3.



Fonte: A autora (2019).

Para investigar se a concentração de íons férricos reticulados tem uma influência decisiva sobre as propriedades do hidrogel, estudos da migração celular horizontal foram realizados, apresentada na figura 41. Os efeitos observados foram bem interessantes mostrando efeito antagônicos dependentes da concentração, onde em 10 ug/mL as amostras GGd:Fe 10% e 20% aumentaram a migração celular e em 100 ug/mL ambas amostras, aboliram completamente qualquer migração. Isto é atraente, pois, no contexto da potencial aplicação destes hidrogéis, as mudanças nas concentrações destes podem ter efeitos em diferentes situações, como pró-cicatrizante ou limitar a capacidade invasiva de células neoplásicas, por exemplo. Porém para que tais especulações sejam afirmadas, mais ensaios precisam ser realizados.

Figura 41- Efeito dos metalogéis na migração celular dos fibroblastos 3T3.



Fonte: A autora (2019)

7 PESQUISAS MAIS RECENTES

7.1 ESTUDO DE RELAXIVIDADE DOS GÉIS DE GLU, GGD E GGD:FE

Para estudar a relaxividade transversal dos géis, foram medidos a velocidade de relaxação (R_2) em função de diferentes temperaturas (25°C a 55 °C), no intervalo de frequências de Larmor de 0,2 a 20 MHz. O gel de lutécio foi escolhido como branco por possuir a camada externa preenchida e, por isso, tem a contribuição paramagnética nula. O gel puro (GGd) que é o material de interesse por possuir propriedades paramagnéticas interessantes devido a presença de elétrons desemparelhados, permitindo assim a sua aplicação como agente de contraste. Bem como o gel GGd:Fe 20% com intuito de potencializar o efeito de contraste já que também possui elétrons desemparelhados e, são conhecidas pela sua propriedade paramagnética. Assim os valores de relaxividade determinados para os géis testados estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2- Valores de T2 obtidos para os géis.

Temperatura (°C)	T ₂ (s)		
	Lu ³⁺	Gd ³⁺	Gd ³⁺ :Fe ³⁺
25	1,7367	0,01025	0,01075
37	1,8875	0,01085	0,01145
45	2,0485	0,0115	0,01205
55	2,3382	0,0117	0,01282

Fonte: A autora (2019).

No entanto, para obter a relaxividade, é necessário fazer um tratamento nos dados utilizando os seguintes passos:

i. Para o cálculo de R_2 (relaxação) para o mesmo valor de temperatura:

$$\frac{1}{T_{2p}} = \frac{1}{T_{2obs}} - \frac{1}{T_{2branco}} \quad \text{Equação 7}$$

$$T_{2branco} = T_2 \text{ do gel de lutécio;}$$

$$T_{2obs} = T_2 \text{ dos outros géis}$$

Logo, o valor de R_2 obtido terá somente a contribuição paramagnética da matriz estudada.

ii. Para o cálculo de r_2 (relaxividade) para o mesmo valor de temperatura:

$$r_2 = R_2 / [Gd^{3+}]$$

R_2 = Relaxação de T_2 ;

$[Gd^{3+}]$ = concentração de gadolínio utilizada;

Fazendo esse tratamento, uma nova tabela é obtida com todos os valores da relaxividade para as temperaturas estudadas.

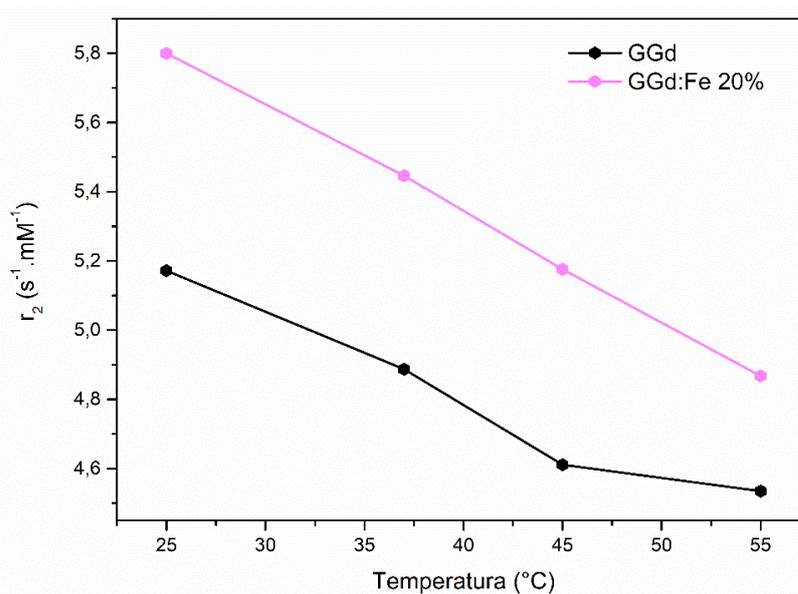
Tabela 3- Relaxividades dos Géis de Gadolínio e Gadolínio dopado com Ferro em diferentes temperaturas.

Temperatura (°C)	r_2 (mM ⁻¹ .s ⁻¹)	
	Gd³⁺	Gd³⁺:Fe³⁺
25	5,172	5,800
37	4,887	5,446
45	4,611	5,176
55	4,535	4,868

Fonte: A autora (2019).

Com os valores da relaxividade obtidos, podemos plotar um gráfico para uma melhor análise da relaxividade com a variação da temperatura (Figura 41).

Figura 42- Relaxividade para os géis de GGd e GGd:Fe em função da temperatura.



Fonte: A autora (2019).

Deste modo, é visto que com o aumento da temperatura, uma diminuição nos valores das relaxividades são observados na figura 42. Esse comportamento é esperado para os materiais, pois ao aumentar a temperatura, há uma dificuldade maior de orientar os spins ao campo aplicado.

Comparando os valores das relaxividades dos metalogéis estudados com os de materiais já existentes na literatura, foi visto que para dois complexos comumente utilizados

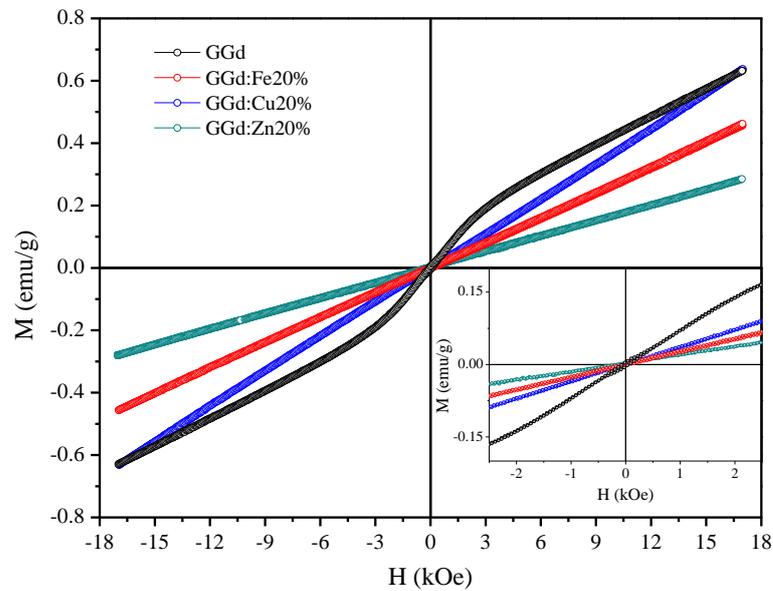
na indústria, chamados: Gd-DOTA ($r_2 = 4,9 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (BRIDOT *et al.*, 2007) e Gd-DOTP ($r_2 = 4,48 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (CALLEWAERT *et al.*, 2014) os valores encontrados na literatura são próximos aos valores para os géis sintetizados quando analisado no mesmo campo (20 MHz) a temperatura (37°C). Vale salientar também que todos os valores de relaxividade obtidos estão dentro do intervalo de (r_i , $i = 1,2$) $3\text{-}5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ e, em alguns casos, maior do que esperado na literatura para o estudo de complexos (CALLEWAERT *et al.*, 2014).

No entanto, quando comparado com outros géis, a relaxividade observada para o material estudado é baixa (CALLEWAERT *et al.*, 2014). Isso pode ser atribuído as diferentes matrizes dos géis, uma vez que no gel estudado em questão, a própria matriz é composta pelo agente de contraste, enquanto que nos encontrados na literatura, o gel é formado por agentes surfactantes e nanopartículas dos agentes de contrastes. Essa diferença acaba resultando em discrepâncias nos valores de relaxividades obtidos, pois no sistema em que o próprio agente de contraste é a matriz do gel, o gadolínio está mais impedido estericamente, impossibilitando uma maior interação com o meio. Já no sistema em que o complexo de gadolínio é inserido no gel, o próprio complexo possui uma maior mobilidade e, conseqüentemente, interação com o meio. Assim, gerando uma maior resposta para a relaxividade do material.

7.2 ESTUDO MAGNÉTICO

As curvas de magnetização em função do campo magnético (M-H), realizadas em temperaturas ambiente para as amostras GGd, GGd:Fe, GGd:Cu, e GGd:Zn, podem ser observadas a partir da Figura 43, nelas é possível perceber que há uma mudança na magnetização em campo máximo (17 kOe) e também ocorre mudanças das curvas com a adição dos metais de transição. Todas as curvas exibem um caráter predominante paramagnético com maior magnetização em campo máximo para a amostra GGd, seguida de GGd:Cu, GGd:Fe e GGd:Cu respectivamente.

Figura 43- Curvas de magnetização em função do campo magnético (M-H) do GGd e metalogéis GGd:Fe, Zn e Cu.



Fonte: A autora (2019).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método síntese dos metalogéis de transição, gadolínio com ácido iminodiacético assistida por micro-ondas se mostrou bastante eficiente, fácil execução e rápida. Para tal, fez-se o estudo nas diferentes composições dos metais de transição (10%, 15% e 20%) e suas características quanto formação de hidrogéis para cada um deles, destacando-se a composição GGd:Fe, Cu e Zn em 20%.

Para caracterização dos materiais produzidos, diversas técnicas foram utilizadas como: espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de absorção no ultravioleta visível, termogravimetria, difração de raios X, microscopia eletrônica de varredura, reometria, viabilidade e migração celular e pesquisas, mas recentes relaxividade e propriedades magnéticas.

Através da espectroscopia de infravermelho pode-se confirmar a coordenação dos ligantes aos íons metálicos pelas mudanças nas energias das vibrações de estiramento ν (C=O), mostrando seu importante papel na estrutura dos metalogéis. Todavia, os deslocamentos das frequências vibracionais sugerem que os metais se ligam também aos grupamentos amina. Como todas as amostras foram liofilizadas, a observação das vibrações relativas à água, trata-se de água de coordenação. Na espectroscopia de absorção no ultravioleta também aponta a complexação do ligante com os íons metálicos atribuindo a transição de transferência de carga ligante-metal além de apresentar bandas associadas às transições d-d dos metais de transição.

Os resultados da análise termogravimétrica concordam com FTIR mostrando a presença de água de coordenação ou de solvatação. A semelhança entre o perfil de perda de massa dos metalogéis de transição com o metalogel puro são grandes. Porém os eventos estão deslocados para temperaturas pouco maiores nos GGd:M, mostrando que a ligação com os metais altera a temperatura dos eventos. A partir dos difratogramas infere-se que os metalogéis apresentam picos bem definidos, indicando que estes são cristalinos e isoestruturais.

Mediante os testes reológicos dos metalogéis, revelou a dependência nas concentrações dos íons metálicos nas propriedades mecânicas, onde quanto maior a concentração dos metais maior a viscosidade e um comportamento mais próximo de um fluido Newtoniano, apresentando características de um material pseudoplástico. Pelos testes de reometria oscilatória, foi evidenciado que o aumento das concentrações dos metais promoveu estruturas supramolecular mais resistente a perturbações.

Além disso, os resultados pelos testes de viabilidade celular mostrou que nenhuma das amostras apresentaram citotoxicidade nas concentrações testadas (10% e 20% de Fe). Pelos resultado do teste de migração celular apresentou dados distinto onde, houve o aumento na migração celular (10 ug/mL) e inibição completa de qualquer migração celular (100 ug/mL). Ademias, fundamenta todas as propriedades apresentadas pelos metalogéis tornam esses materiais promissores em aplicações para detecção de sensoriamento de temperatura, em bioimagem, curativos de uso tópico e sistema carreadores de fármacos no tratamento do queuloide.

9 PERSPECTIVAS

- ✓ Investigar as interações supramoleculares dos géis através de ressonância magnética nuclear (RMN);
- ✓ Realizar testes de suscetibilidade magnética;
- ✓ Estudar as propriedades magnéticas dos metalogéis, no intuito de utilizar o magnetismo como um estimulante para as propriedades reológicas. Possibilitando um controle de liberação de fármaco e de crescimento celular através do magnetismo.
- ✓ Realizar testes de adsorção do fármaco durante a formação e/ou após a formação das MOGs;
- ✓ Avaliar o potencial de atividade sinérgica entre o metalogel e os fármacos selecionados no tratamento de queiloide;
- ✓ Visualizar, comparar e contrastar a biodistribuição/ resposta inflamatória do fármaco através da espectroscopia fotoacústica
- ✓ Realizar medidas reológicas em função do tempo.
- ✓ Ensaios biológicos in vivo na teranóstica de queloides.

REFERÊNCIAS

AKHTAR, M. F.; HANIF, M.; RANJHA, N. M. Methods of synthesis of hydrogels. Review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 554–559, set. 2016.

ALEMÁN, J. V. *et al.* Definitions of terms relating to the structure and processing of sols, gels, networks, and inorganic-organic hybrid materials (IUPAC Recommendations 2007). **Pure and Applied Chemistry**, v. 79, n. 10, p. 1801–1829, 1 jan. 2007.

ALEXANDER, A. *et al.* Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 164, n. 1, p. 26–40, 2012.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 27–51, mar. 2005.

BARBUCCI, R. *et al.* Cu(II) and Zn(II) complexes with hyaluronic acid and its sulphated derivative. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 81, n. 4, p. 229–237, out. 2000.

BECK, J. B.; ROWAN, S. J. Multistimuli, Multiresponsive Metallo-Supramolecular Polymers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 46, p. 13922–13923, nov. 2003.

BENAMER, S. *et al.* Synthesis and characterisation of hydrogels based on poly(vinyl pyrrolidone). **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 248, n. 2, p. 284–290, ago. 2006.

BOUWSTRA, J. A.; PONEC, M. The skin barrier in healthy and diseased state. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1758, n. 12, p. 2080–2095, dez. 2006.

BRAN, G. M. *et al.* Auricular keloids: Combined therapy with a new pressure device. **Archives of Facial Plastic Surgery**, v. 14, n. 1, p. 20–26, 2012.

BRIDOT, J.-L. *et al.* Hybrid Gadolinium Oxide Nanoparticles: Multimodal Contrast Agents for in Vivo Imaging. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 16, p. 5076–5084, abr. 2007.

BUHLER, G. *et al.* **Angew. Chem., Int. ed.** 42, p 2494, 2003.

BULL, S. R. *et al.* Self-Assembled Peptide Amphiphile Nanofibers Conjugated to MRI Contrast Agents. **Nano Letters**, v. 5, n. 1, p. 1–4, jan. 2005.

CALLEWAERT, M. *et al.* Tuning the composition of biocompatible Gd nanohydrogels to achieve hypersensitive dual T₁/T₂ MRI contrast agents. **J. Mater. Chem. B**, v. 2, n. 37, p. 6397–6405, 2014.

CALLISTER, W. D. J. *Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução*. 1º ed. Rio de Janeiro: John Wiley & Sons, Inc, 2001.

CALÓ, E.; KHUTORYANSKIY, V. V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. **European Polymer Journal**, v. 65, p. 252–267, abr. 2015.

CAMACHO-MARTÍNEZ, F. M. *et al.* Results of a combination of bleomycin and triamcinolone acetonide in the treatment of keloids and hypertrophic scars. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 88, n. 3, p. 387–94, 2013.

CAMPOS, A. C. L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 20, n. 1, p. 51–58, mar. 2007.

CHIEN, Y. W. **Novel drug delivery systems**. 2ºed. p 797. New York, 2001.

CORRÊA, N. M. *et al.* Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, mar. 2005.

CORTELLA, M. S. **A sorte segue a coragem! Oportunidades, competências e tempos de vida**. Planeta. 1º ed. p 189. São Paulo, 2018.

DAWN, A.; KUMARI, H. Low Molecular Weight Supramolecular Gels Under Shear: Rheology as the Tool for Elucidating Structure-Function Correlation. **Chemistry - A European Journal**, v. 24, n. 4, p. 762–776, 19 jan. 2018.

ENGELHARDT, R. L. **Avaliação do Cenário Regulatório de Testes de Permeação Transdérmica de Fármacos**. Dissertação (Mestrado) -Instituto de Tecnologia em Fármacos-FIOCRUZ, Farmanguinhos, 2015.

FERNANDES, W.; FERREIRA, R. Queloides: Uma Revisão dos Tratamentos Atualmente Disponíveis. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 2, p. 181–186, 2014.

FERREIRA, C. M.; D´ASSUMPÇÃO, E. A. Cicatrizes Hipertróficas e Quelóides. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 21, n. 1, p. 40–48, 2006.

FLORY, P. J. F. Introductory lecture. **Faraday Discuss. Chem. Soc**, v. 57, p. 7-18, 1974.

FRCA, L. M.; SAWYER, R.; FIPP, F. Transdermal drug delivery : principles and opioid therapy. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 7, n. 5, p. 171–176, 2007.

FREIRE, R. V. DE M. **Metalogéis Luminescentes De Európio(III)**. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de Pernambuco, Recife:, 2019.

GELFUSO, G. M.; CUNHA-FILHO, M. S.; GRATIERI, T. Nanostructured lipid carriers for

targeting drug delivery to the epidermal layer. **Therapeutic Delivery**, v. 7, n. 11, p. 735–737, nov. 2016.

GIAMMANCO, G. E.; SOSNOFSKY, C. T.; OSTROWSKI, A. D. Light-Responsive Iron(III)–Polysaccharide Coordination Hydrogels for Controlled Delivery. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 7, n. 5, p. 3068–3076, 11 fev. 2015.

GIANNINI, C. *et al.* X-ray Diffraction: A Powerful Technique for the Multiple-Length-Scale Structural Analysis of Nanomaterials. **Crystals**, v. 6, n. 8, p. 87, 4 ago. 2016.

GOLD, M. H. What's new in treating hypertrophic scars and keloids? **Pmfa journal**, v.5, n. 5, p. 3–5, 2018.

GONG, Z. H. *et al.* Association of plasminogen activator inhibitor-1 and vitamin D receptor expression with the risk of keloid disease in a Chinese population. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 33, n. 1, p. 24–29, 2017.

GOODWIN, J. W. .; HUGHES, R. W. Rheology for Chemists: An Introduction. **Royal Society of Chemistry**, 2° ed, p.14-186, 2008.

GUIMARÃES, C. O. Z.; PARADA, M. B.; BAGATIN, E. Keloid treatment : comparative intrale- sional injections of 5-fluorouracil , corticosteroid and 5-fluorouracil combined with corticosteroid Tratamento de queiloide : comparação entre infiltrações. **Surg Comet Dermatol**, v. 3, n. 1, p. 60–62, 2011.

HAO, J.; WEISS, R. A. Mechanical behavior of hybrid hydrogels composed of a physical and a chemical network. **Polymer**, v. 54, n. 8, p. 2174–2182, abr. 2013.

HASSAN, A. F.; ABASS, H. H.; ABDUL-HUSSEIN, N. A. synthesis, characterization, biological activity and thermal degradation of (benzyl -; p-chlorobenzyl-)dithiocarbamate and 1,10-phenanthroline mixed ligands complexes. **International Research Journal of Natural Sciences**, v. 4, p. 9–19, 2016.

HEATHER A. E. BENSON ADAM C. WATKINSON. **Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice**. 1. ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012.

HENDERSON, K. J. *et al.* Ionically cross-linked triblock copolymer hydrogels with high strength. **Macromolecules**, v. 43, n. 14, p. 6193–6201, 2010.

HUMBER, M. L.; RANIERI, C. Aspectos Teóricos Relacionados À Reologia Farmacêutica. **Visão Acadêmica Acadêmica**, v. 11, n. 1518–5192, p.65–73, 2010.

JIANG, T. *et al.* Enhanced Transdermal Drug Delivery by Transfersome-Embedded Oligopeptide Hydrogel for Topical Chemotherapy of Melanoma. **ACS Nano**, v. 12, p. 9693-9701, 2018.

JONES, L. R. *et al.* Biological significance of genome-wide DNA methylation profiles in keloids. **Laryngoscope**, v. 127, n. 1, p. 70–78, 2017.

JUMPER, N.; PAUS, R.; BAYAT, A. Functional histopathology of keloid disease. **Histology and Histopathology**, v. 30, n. 9, p. 1033–1057, 2015.

KAVANAGH, G. M.; ROSS-MURPHY, S. B. Rheological characterisation of polymer gels. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 23, n. 3, p.533–562, 1998.

KAWANO, S. I.; FUJITA, N.; SHINKAI, S. A coordination gelator that shows a reversible chromatic change and sol-gel phase-transition behavior upon oxidative/reductive stimuli. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 28, p.8592–8593, 2004.

KEWAL, K. J. Drug Delivery Systems - An Overview. **Methods Mol Biol**.v. 437, p.1-50, 2008.

KRIEG, E. *et al.* Supramolecular Gel Based on a Perylene Diimide Dye: Multiple Stimuli Responsiveness, Robustness, and Photofunction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 40, p. 14365–14373, 14 out. 2009.

KUMAR, G.; KIREMIRE, E. M. . Synthesis , Coordination And Structure Of Mixed Ligand Copper (II) Complexes. **J. Serb. Chem. Soc**, v. 16, n. 5, p. 386–393, 2007.

LAI, W.-F.; SUSHA, A. S.; ROGACH, A. L. Multicompartment Microgel Beads for Co-Delivery of Multiple Drugs at Individual Release Rates. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 8, n. 1, p. 871–880, 13 jan. 2016.

LÉGER, C. An Introduction to Electrochemical Methods for the Functional Analysis of Metalloproteins. In:Practical Approaches to Biological Inorganic Chemistry. **Elsevier**,. p. 179–216, 2013.

LEHN, J.-M. Toward Self-Organization and Complex Matter. **Science**, v. 295, n. 5564, p. 2400–2403, 29 mar. 2002.

LEINONEN, H.; LEHTO, J. Ion-exchange of nickel by iminodiacetic acid chelating resin Chelex 100. **Reactive and Functional Polymers**, v. 43, n. 1–2, p. 1–6, fev. 2000.

LI, H. *et al.* Recent Advances in Metal-Containing Polymer Hydrogels. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 38, n. 14, p. 1700109, jul. 2017.

LOOS, M. DE; FERINGA, B. L.; ESCH, J. H. VAN. Design and Application of Self-Assembled Low Molecular Weight Hydrogels. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2005, n. 17, p. 3615–3631, set. 2005.

LU, W. SHENG *et al.* Clinical and epidemiological analysis of keloids in Chinese patients. **Archives of Dermatological Research**, v. 307, n. 2, p. 109–114, 2015.

MACHIDA-SANO, I. *et al.* Effects of Composition of Iron-Cross-Linked Alginate Hydrogels for Cultivation of Human Dermal Fibroblasts. **International Journal of Biomaterials**, v. 2012, p. 1–8, 2012.

MARTIN., S. P. J. **Físico farmacia e ciencias farmacéuticas**. Ortega, George Gonzales 5° ed. Porto Alegre, 2008.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, p. 33–54, 2002.

MATIASEK, J. *et al.* An intra-individual surgical wound comparison shows that octenidine-based hydrogel wound dressing ameliorates scar appearance following abdominoplasty. **International wound journal**, v. 15, n. 6, p. 914–920, 2018.

MEWIS, J. .; WAGNER, N. J. **Colloidal Suspension Rheology**. 5° ed. Cambridge University Press. Cambridge, 2011.

OLABANJI, J. K. *et al.* Keloids: An old problem still searching for a solution. **Surgical Practice**, v. 9, n. October 2004, p. 2–7, 2005.

OLIVEIRA, B. J. *et al.* Tratamento de queloides usando radioterapia pósoperatória com elétrons: Estudo comparativo e randomizado com dois esquemas. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 5, n. 1, p. 16–26, 2013.

OLIVEIRA, M. J. A. DE *et al.* Estudo de hidrogéis poliméricos com nano partículas inorgânicas de argila. **Anais do 11° Congresso Brasileiro de Polímeros s – Campos do Jordão, SP**, p. 1352–1357, 2011.

PAUDEL, K. S. *et al.* Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. **Therapeutic delivery**, v. 1, n. 1, p. 109–31, jul. 2010.

PIEPENBROCK, M. M. *et al.* Metal- and Anion-Binding Supramolecular Gels. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 4, p. 1960–2004, 14 abr. 2010.

ROSIK, J. M.; YOSHII, F. Hydrogels and their medical applications. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 151, n. 1–4, p. 56–64, 1999.

ROUBEAU, O. *et al.* Thermoreversible Gels as Magneto-Optical Switches. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 25, p. 3283–3286, 21 jun. 2004.

RUTKOWSKI, D. *et al.* An abnormality in glucocorticoid receptor expression differentiates steroid responders from nonresponders in keloid disease. **British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 3, p. 690–700, 2015.

SALA, M. *et al.* Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 535, n. 1–2, p. 1–17, 2018. nanocarriers as skin drug delivery systems: **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 1–17, 2018a. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 1–17, 2018b.

SARKAR, K.; DASTIDAR, P. Rational Approach Towards Designing Metallogels From a Urea-Functionalized Pyridyl Dicarboxylate: Anti-inflammatory, Anticancer, and Drug Delivery. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 14, n. 1, p. 194–204, 4 jan. 2019.

SCHWARZ, G. *et al.* The structure of metallo-supramolecular polyelectrolytes in solution and on surfaces. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 20, p. 4142, 2010.

SETH, S. K. *et al.* Supramolecular Self-Assembly of M-IDA Complexes Involving Lone-Pair $\cdots\pi$ Interactions: Crystal Structures, Hirshfeld Surface Analysis, and DFT Calculations [H 2 IDA = iminodiacetic acid, M = Cu(II), Ni(II)]. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 7, p. 3250–3265, 6 jul. 2011.

SHIROMA, P. H. **Estudo do comportamento reológico de suspensões aquosas de bentonita e CMC: influência da concentração do NaCl**. Dissertação (Mestrado). Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

SILVA, F. F. DA *et al.* Supramolecular luminescent hydrogels based on β -amino acid and lanthanide ions obtained by self-assembled hydrothermal reactions. **New J. Chem.**, v. 38, n. 3, p. 893–896, 2014.

SILVA, F. P. **Síntese e Caracterização de Hidrogéis De Poli[(N-Isopropilacrilamida)-Co-(Ácido Metacrílico)] e Sua Aplicação Como Sistemas De Liberação Controlada De Medicamentos**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química – UFMG, Belo Horizonte, 2006.

SILVA, J. A. DA *et al.* Administração cutânea de fármacos: Desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 125-131, 2010.

SILVA, J. Y. R. *et al.* Lanthanide-Organic Gels as a Multifunctional Supramolecular Smart Platform. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 9, n. 19, p. 16458–16465, 2017.

SILVA NYKÄNEN, V. P. *et al.* Dual-responsive and super absorbing thermally cross-linked hydrogel based on methacrylate substituted polyphosphazene. **Soft Matter**, v. 7, n. 9, p. 4414, 2011.

SILVERSTEIN, R. M. .; WEBSTER, F. X. .; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Livros Técnicos e Científicos 7º ed. Rio de Janeiro, 2007.

SINGHAL, M. *et al.* Fractional Laser Ablation for the Cutaneous Delivery of Triamcinolone

Acetonide from Cryomilled Polymeric Microparticles: Creating Intraepidermal Drug Depots. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 500–511, 2016.

SOBRAL, V. R. V. **Formulações Em Gel Para Liberação De Benzocaína: Composição, Estabilidade, Citotoxicidade E Permeação Na Pele**. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2012.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química orgânica**. LTC. 10^o ed. Rio de Janeiro, 2012.

SONA DAVE, DEEPA SHRIYAN, P. G. D. Newer drug delivery systems in anesthesia. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 2, p. 157–163, 2017.

STEED, J. W.; ATWOOD, J. L.; GALE, P. A. Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry Adapted in part from Supramolecular Chemistry, J. W. Steed and J. L. Atwood, Wiley: Chichester, 2^o ed. *In: Supramolecular Chemistry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, p. 1–5, 2012.

SUAREZ, E. *et al.* Identification of biomarkers involved in differential profiling of hypertrophic and keloid scars versus normal skin. **Archives of Dermatological Research**, v. 307, n. 2, p. 115–133, 2015.

SUTAR, P.; MAJI, T. K. Coordination polymer gels: soft metal–organic supramolecular materials and versatile applications. **Chem. Commun.**, v. 52, n. 52, p. 8055–8074, 2016.

TAM, A. Y.-Y.; YAM, V. W.-W. Recent advances in metallogels. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 4, p. 1540, 2013.

TRACY, L. E.; MINASIAN, R. A.; CATERSON, E. J. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. **Advances in Wound Care**, v. 5, n. 3, p. 119–136, mar. 2016.

TRINCHERO, A. *et al.* Spectroscopic behavior of copper complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, v. 74, p. 120–124, 2004.

VINOGRADOV, G. V.; MALKIN, A. Y. **Rheology of Polymers: Viscoelasticity and Flow of Polymers**. Springer; Softcover reprint of the original. 1^a ed, Moscou, 1980.

WALTERS, K. A. **Dermatological and Transdermal Formulations**. 1^a ed. eBook Kindlen. CRC Press, New York, 2002.

WHITTELL, G. R. *et al.* Functional soft materials from metallopolymers and metallosupramolecular polymers. **Nature Materials**, v. 10, n. 3, p. 176–188, 21 mar. 2011.

WU, H. *et al.* Metallogels: Availability, Applicability, and Advanceability. **Advanced Materials**, v. 31, n. 12, p. 1806204, 25 mar. 2019.

YAMAMOTO, F. **Reologia e microestrutura de géis ácidos de gelana**. Dissertação (Mestrado). Pós-graduação da Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

YOUNG, W. G. *et al.* Incidence of keloid and risk factors following head and neck surgery. **JAMA Facial Plastic Surgery**, v. 16, n. 5, p. 379–380, 2014.

ZACCARELLI, E. Colloidal gels: equilibrium and non-equilibrium routes. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 19, n. 32, p. 323101, 15 ago. 2007.

ZHANG, J.; HU, Y.; LI, Y. **Metal–Organic Gels. In: Gel Chemistry**. 1ª ed. Springer, Singapore, 2018.

ZHAO, W. *et al.* Tough hydrogel based on covalent crosslinking and ionic coordination from ferric iron and negative carboxylic groups. **European Polymer Journal**, 2018.

ZLOPASA, J. *et al.* Rheological investigation of specific interactions in Na Alginate and Na MMT suspension. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 144–149, out. 2016.