

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
CAMPUS ITAQUERA – SÃO PAULO**

LIDIANE DA SILVA PINTO

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS FLEXÍVEIS A BASE
DE QUITOSANA VISANDO O USO COMO PLATAFORMA DE SENSORES E
BIOSENSORES**

**PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF CHITOSAN-BASED FLEXIBLE
MEMBRANES INTENDED TO BE USED AS A PLATFORM FOR SENSORS AND
BIOSENSORS**

Itaquera – SP

2021

LIDIANE DA SILVA PINTO

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS FLEXÍVEIS A BASE
DE QUITOSANA VISANDO O USO COMO PLATAFORMA DE SENSORES E
BIOSENSORES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Prof. Dr. Homero Santiago Maciel
Orientador

Prof^a. Dr^a. Adriana Pavinatto da Costa
Coorientadora

Itaquera–SP
2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

P729p PINTO, Lidiane da Silva

Produção e caracterização de membranas flexíveis a base de quitosana visando o uso como plataforma de sensores e biossensores / Lidiane da Silva Pinto. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.
64 f.: il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.
Orientação: Prof. Dr. Homero Santiago Maciel.
Coorientação: Profa. Dra. Adriana Pavinatto da Costa.

1. Quitosana. 2. Membranas flexíveis. 3. Plataformas sensoriais. 4. Casting. I. Maciel, Homero Santiago. II. Título.

CDD 620.82

TERMO DE APROVAÇÃO

LIDIANE DA SILVA PINTO

"PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS FLEXÍVEIS A BASE DE QUITOSANA VISANDO O USO COMO PLATAFORMA DE SENSORES E BIOCENSORES"

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:



Prof.(a). Dr.(a) Homero Santiago Maciel (presidente-orientador)



Prof.(a). Dr.(a) Mardoqueu Martins da Costa (UNIVERSIDADE BRASIL)



Prof(a). Dr(a) André Luis de Jesus Pereira (INSTITUTO TECNOLÓGICO DE AERONÁUTICA)

São Paulo, 30 de junho de 2021
Presidente da Banca Prof(a). Dr(a) Homero Santiago Maciel

Houve alteração do Título: sim () não (X):

Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respeetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **"PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS FLEXÍVEIS A BASE DE QUITOSANA VISANDO O USO COMO PLATAFORMA DE SENSORES E BIOSSENSORES"**.

Houve alteração do Título: sim () não (X)

Autor(es):

Discente: **Lidiane da Silva Pinto**

Assinatura: _____ 

Orientador(a): **Prof. Dr. Homero Santiago Maciel**

Assinatura: _____ 

Coorientador(a):

Assinatura: _____ 

Data: 30/06/2021

DEDICATÓRIA

Aos meus pais João e Maria, que sempre me instruíram a acreditar e a conquistar todos os meus sonhos, vocês são meu exemplo de vida e minha maior inspiração, se hoje estou terminando esse trabalho é graças a vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar, por iluminar meu caminho e permitir o término desse trabalho durante esses dois anos.

A Universidade Brasil por ter concebido oportunidade de me especializar e por ter colocado pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta.

Aos meus pais João Sizilio Pinto e Maria de Lurdes da Silva Pinto por serem responsáveis pela minha formação acadêmica e pela minha formação como mulher, agradeço também pelo amor e carinho incondicional em todos os momentos da minha vida principalmente nos momentos de dificuldade que passei.

A minha princesa Letícia que é a luz da minha vida, aquela que sempre me traz paz e força, tudo que eu faço é por você filha, você é meu maior e verdadeiro amor.

Aos meus avôs José Ferreira da Silva e Neide Sizilio da Silva, quem proporcionaram estar realizando esse sonho, e por serem o meu maior exemplo de vida, amor, companheirismo, amo vocês incondicionalmente.

Ao meu professor orientador professor Dr. Homero Santiago Maciel pela total confiança depositada em mim, pela autonomia e ensinamentos, que foram de total importância para o desenvolvimento desse trabalho.

A minha professora coorientadora Dr^a. Adriana Pavinatto da Costa por ter paciência e dedicação ao longo dos experimentos e escrita da dissertação.

A meu amigo irmão João Carlos Bighelin Neto por tudo que fez por mim nesse tempo de curso, sem sua ajuda não teria conseguido chegar até aqui, sou eternamente grata a você.

Agradeço também a CAPES pelo apoio financeiro!!

Este estudo foi financiado pela coordenação de aperfeiçoamento do pessoal do ensino superior – CAPES – Brasil (código financeiro 001)

Muito obrigada a todos!!!!

EPÍGRAFE

Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da minha vida, e habitarei na casa do Senhor por longos dias.

Salmos 23:6

Bíblia Sagrada

RESUMO

O desenvolvimento de novas plataformas para (bio)sensores é área crescente de estudo, bem como o emprego de novos materiais no desenvolvimento de plataformas flexíveis. Dentre as principais características desse tipo de plataforma, a flexibilidade, biocompatibilidade e não toxicidade são desejáveis, visando conferir potencial adaptativo ao dispositivo, permitindo ser utilizado inclusive como sensores vestíveis. Nesse contexto, a presente pesquisa teve como objetivo a produção de membranas flexíveis a base de quitosana visando o uso como plataforma de sensores flexíveis/vestíveis. As membranas foram produzidas utilizando quitosana (Qui) pura ou mista com 10%, 30% e 50% (p/p) de polietilenoglicol (PEG) por meio da técnica *casting* (evaporação de solvente) de formação de filmes. Adicionalmente, foi produzida uma membrana com Qui/PEG 30% e nanopartículas de ouro (AuNps), visando condução elétrica. As caracterizações das membranas foram feitas através de medidas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR), medidas de resistividade (quatro pontas), ensaio mecânico de tração e análises termogravimétricas (TGA). Os resultados mostram que membranas homogêneas e sustentáveis, com espessura variando entre 20 a 60 μm foram obtidas. Os espectros FTIR mostram as principais bandas vibracionais para grupos químicos de Qui, PEG e AuNps. Testes de resistividade demonstraram que todas as membranas apresentam comportamento resistivo a passagem do fluxo de corrente elétrica, sendo que a concentração de AuNps adicionada não alterou essa propriedade. O uso do PEG como plastificante melhorou as propriedades mecânicas das membranas. Os testes de resistência a tração mostraram que membranas formadas por quitosana pura são mais resistentes a tração e se rompem com maior facilidade (menor deslocamento), já as com adição de 10% (p/p) de PEG (Qui/PEG 10%) foram efetivamente plastificadas, mostrando-se mais flexíveis. Curvas de TGA demonstraram boa estabilidade térmica das membranas, sendo que entre 10 e 20% de massa foi perdida até a temperatura de 200°C. Tais resultados sugerem que a membrana produzida com Qui/PEG 10% é um material promissor para uso como plataforma flexível.

Palavras-chave: quitosana, membranas flexíveis, plataformas sensoriais, *casting*.

ABSTRACT

The development of new platforms for (bio) sensors is a growing area of study, as well as the use of new materials in the development of flexible platforms. Among the main characteristics of this type of platform, flexibility, biocompatibility, and non-toxicity are desirable, giving the device adaptive potential, allowing it to be used even as wearable sensors. In this context, this research aimed to produce flexible membranes based on chitosan, to be used as a platform for wearable sensors. Membranes were produced using chitosan (Chi) pure or mixed with 10%, 30% and 50% (w/w) of polyethylene glycol (PEG) through the casting technique (solvent evaporation) of film formation. Additionally, a membrane with Chi / 30% PEG and gold nanoparticles (AuNps) was developed, aiming electric conduction. Membrane characterizations were carried out through infrared absorption spectroscopy (FTIR), resistivity measurements (four points), mechanical tensile testing and thermogravimetric analysis (TGA). The results show that homogeneous and sustainable membranes, with thickness ranging from 20 to 60 μm were obtained. FTIR spectra show the main vibrational bands for Chi, PEG and AuNps chemical groups. Resistivity tests showed that all membranes are resistive to the flow of electric current, and the added concentration of AuNps did not change this property. The use of PEG as a plasticizer improved the mechanical properties of membranes. Tensile strength tests showed that membranes formed by pure chitosan are more resistant to traction and break more easily (less displacement), as those with the addition of 10% (w / w) of PEG (Chi / PEG 10%) were effectively plasticized, proving to be more flexible. TGA curves showed good thermal stability of the membranes, and between 10 and 20% of mass was lost up to a temperature of 200°C. These results suggest that the membrane produced with Chi/PEG 10% is a promising material for use as a flexible platform.

Keywords: chitosan, flexible membranes, sensorial platforms, *casting*.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

No presente trabalho foram produzidas membranas que visam a utilização como plataforma sensorial flexível e vestível no desenvolvimento de novos dispositivos. A produção desses materiais teve como base o polissacarídeo quitosana sendo que sua escolha se deu devido principalmente as suas características de biocompatibilidade, biodegradabilidade e não toxicidade. O plastificante polietilenoglicol (PEG) foi empregado na produção de membranas mistas a fim de fornecer ao material uma melhor flexibilidade e a inserção de nanopartículas de ouro (AuNps) visou uma melhor condutividade elétrica. Os resultados dessa pesquisa mostraram a formação de membranas sustentáveis flexíveis e com boa estabilidade térmica em altas temperaturas, porém, com alta resistividade (sem condutividade elétrica). Dentre as membranas formadas, as de quitosana com 10% de PEG foi a que demonstrou maior potencial para ser utilizada como plataforma flexível, devido sua maior flexibilidade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração dos componentes formadores de um biossensor. A interação com o analito levará a obtenção de um sinal mensurável.	22
Figura 2 - Exemplos de sensores flexíveis formados por material polimérico e suas aplicações.	27
Figura 3 - representação esquemática das diferentes dimensões dos nanomateriais.	30
Figura 4- Representação esquemática do paralelismo das cadeias poliméricas para as três formas de quitina, onde as setas representam as cadeias, poliméricas.	34
Figura 5 - Representação esquemática da estrutura química idealizada da quitina e quitosana.	35
Figura 6 - diagrama de um equipamento de termogravimetria genérico (TGA)	37
Figura 7 - Membranas formadas por a) Qui, b) Qui/PEG 10%, c) Qui/PEG 30% e d) Qui/PEG 50% secas em estufa a 50°C, por 6 horas.	44
Figura 8 - Membranas formadas por a) Qui e b) Qui/PEG 30% secas em estufa a 50°C e fluxo de ar.	45
Figura 9 - Membranas formadas por a) Qui, b) e c) Qui/PEG 30% sendo dobradas	46
Figura 10 - Membranas formadas por Qui/PEG 30% com 1 mL de solução de AuNPs (a), sendo tracionada (b) e flexionada (c e d).	47
Figura 11 - Esquema ilustrativo da interação entre os materiais formadores da membrana. A principal ligação química existente são ligações hidrogênio existentes entre as cadeias de quitosana e entre as moléculas de quitosana e polietilenoglicol.	48
Figura 12 - Espectros de FTIR para a) quitosana, b) Qui/PEG 10%, c) Qui/PEG 30% e d) Qui/PEG 50%.	50
Figura 13 - Espectros de FTIR para a) Qui/PEG30% e b) Qui/PEG 30%AuNps	51
Figura 14 - Resistência a tração de membranas de quitosana pura e mistas com PEG e AuNps.	54
Figura 15 - Análise termogravimétrica da membrana de quitosana pura comparada as membranas com proporções de PEG (10%, 20% e 30%) e PEG30%_AuNps. ...	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Medida de resistividade elétrica.....	50
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

°C	Grau Celsius
AuNps	Nanopartículas de ouro
\overline{GDA}	Grau de desacetilação médio
\overline{GA}	Grau de acetilação médio
FTIR	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier
NPs	Nanopartículas
PEG	Polietilenoglicol
Qui	Quitosana
TGA	Termogravimetria

Sumário

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo geral	20
2.2	Objetivos específicos	20
3	REVISÃO DE LITERATURA	21
3.1	Sensores e biossensores	21
3.1.1	Tipos de biossensores	23
3.2	Plataformas de sensores flexíveis	26
3.3	Nanomateriais e o desenvolvimento de sensores	28
3.4	Nanopartículas de ouro	31
3.5	Quitina e quitosana	33
3.6	Análises térmicas termogravimetria-TGA	37
3.7	Ensaio mecânicos	39
4	MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1	Materiais	41
4.2	Produção das membranas	41
4.3	Medidas de espessura	42
4.4	Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)	42
4.5	Medida de resistividade elétrica	42
4.6	Ensaio mecânico de tração	42
4.7	Análise Térmica – Termogravimetria (TGA)	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	Produção das membranas	44
5.2	Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)	48
5.3	Medida de resistividade elétrica	52
5.4	Ensaio mecânicos de tração	53
5.5	Análise Térmica – Termogravimetria (TGA)	55
6	CONCLUSÕES	57
7	SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS	58
8	REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

Sensores e biossensores são dispositivos utilizados para a detecção dos mais variados tipos de analitos. No campo da ciência há um constante interesse no desenvolvimento e otimização desses dispositivos, visto que o seu funcionamento está baseado no reconhecimento do substrato por uma plataforma sensorial, o desenvolvimento de novas plataformas utilizando as diferentes classes de materiais e técnicas de estruturação configuram área crescente de pesquisa (HAN et al., 2017). Desta maneira, novos materiais e metodologias vêm sendo utilizadas no desenvolvimento de plataformas para sensoriamento de analitos alvo, tendo sempre em vista o desenvolvimento de meios mais simples e que possuam baixo custo, mas que mantenham grande sensibilidade, precisão e curto tempo de resposta na identificação e quantificação do material a ser analisado (SHRIVASTAVA; TRUNG; LEE, 2020).

Do mesmo modo, (bio)sensores vestíveis (em inglês, *wearable sensors*) vêm sendo cada vez mais estudados e desenvolvidos visando a produção de sensores que possam ser utilizados no corpo humano e que possam realizar monitoramento em tempo real de analitos provenientes de fluido corporal, que dependendo de sua concentração ou variação ao longo do dia, indiquem danos ou ameaças a saúde (KIM et al., 2019). Nesse contexto, tais (bio)sensores devem ser desenvolvidos buscando além de simplicidade, baixo custo e boa performance em termos de detecção (especificidade, seletividade, reprodutibilidade e estabilidade), flexibilidade e biocompatibilidade para se adequar de maneira satisfatória a pele humana e aos diferentes movimentos do corpo humano, de acordo com a aplicação desejada. Assim, o desenvolvimento de plataformas sensoriais flexíveis adequadas para uso em aplicações em tempo real como os (bio)sensores vestíveis, é almejada (MATHEW et al., 2021).

Diferentes tipos de técnicas e materiais vêm sendo utilizados para otimização de plataformas sensoriais (SHRIVASTAVA; TRUNG; LEE, 2020). Mais especificamente para o desenvolvimento de (bio)sensores que utilizam como modo de transdução, sinais eletroquímicos (elétrons provenientes de uma reação química/bioquímica); plataformas condutoras são necessárias. Ainda, visando o desenvolvimento de plataformas vestíveis, a flexibilidade da plataforma sensorial se torna importante

tanto para a adequação do dispositivo no corpo, mas também para evitar a interrupção da condução elétrica devido aos movimentos corporais que podem ocasionar rupturas na plataforma do dispositivo. A ruptura do dispositivo impossibilita a detecção de analitos através de transdução eletroquímica.

Nesse contexto, a presente pesquisa visou o desenvolvimento de membranas que pudessem ser utilizadas como plataforma de (bio)sensores vestíveis. Os materiais utilizados para compor a membrana foram escolhidos de modo a conferir biocompatibilidade, flexibilidade e condução elétrica à plataforma desenvolvida. As membranas foram formadas através de técnicas *casting* de formação de filmes finos, que se baseia na formação de filmes através da evaporação do solvente. Sendo assim, membranas a base do polímero quitosana (Qui) pura e mista com diferentes proporções (10%, 30% e 50% p/p) do plastificante polietilenoglicol (PEG) foram preparadas. A quitosana foi escolhida devida sua biocompatibilidade e não toxicidade, formando membranas que podem ser aplicadas na pele humana sem causar danos; o PEG foi adicionado como plastificante a fim de melhorar as propriedades mecânicas das membranas formadas por Qui e nanopartículas de ouro (AuNPs) sintetizadas e estabilizadas com o polímero semicondutor solúvel em água politiofeno sulfonado poly[2-(3-tienil) etiloxi-4-butilsulfonado] sal de sódio (PTS) foram utilizadas para a produção de membranas de Qui/PEG/AuNPs. As AuNPs foram adicionais a fim de conferir condução elétrica ou diminuir a resistividade das membranas. As membranas produzidas foram caracterizadas através da técnica de medidas de espessura, espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise mecânica de tensão *versus* deformação, análise térmicas de TGA e medidas de resistividade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Produção e caracterização físico-química, mecânica e térmica de membranas à base de quitosana (Qui) com nanopartículas de ouro (AuNPs) incorporadas, utilizando a técnica de formação de filmes *casting* visando seu potencial aplicação como plataforma sensorial flexível.

2.2 Objetivos específicos

- Produzir membranas sustentáveis a base de Qui através da técnica *casting*. Produzir membranas puras e mistas com polietilenoglicol (PEG) nas proporções de 10%, 30% e 50 % (p/p).
- Produzir membrana mista de Qui/PEG e AuNps
- Caracterizar as propriedades físico-químicas das membranas através de medidas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR) e medidas de espessura.
- Verificar a resistividade elétrica das membranas formadas por quitosana/PEG e quitosana-PEG/AuNps, utilizando medidas quatro pontas.
- Verificar diferenças na flexibilidade das membranas produzidas através de ensaio mecânico de tração.
- Caracterizar as propriedades térmicas das membranas através de análises de termogravimétrica (TGA).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Sensores e biossensores

Sensores são definidos como dispositivos capazes de converter estímulos físicos ou químicos em sinais mensuráveis que possam estar sendo captados e conduzidos a um elemento indicador para que este indique o valor da grandeza que está sendo analisada. A confecção desses dispositivos tem como objetivo principal fornecer informações a um circuito eletrônico sobre determinado analito ou evento que esteja acontecendo externamente, e deste modo permitir que este dispositivo possa atuar em ações junto aos analitos de interesse (NEETHIRAJAN, 2017).

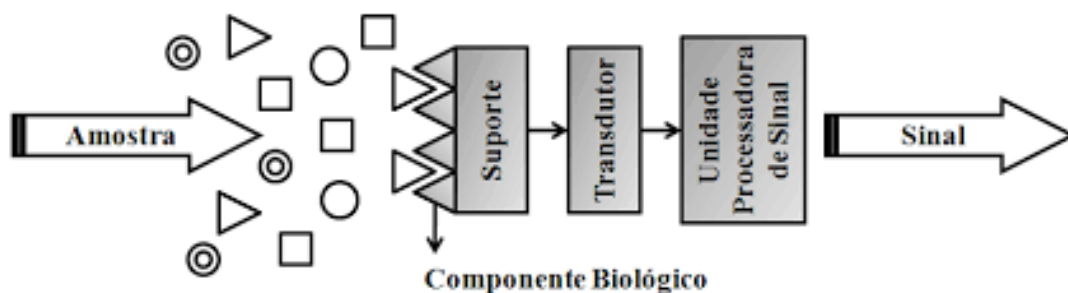
Os sensores são empregados e utilizados de maneira ampla em áreas como medicina, indústrias farmacêuticas e teciduais, devido à crescente demanda de dispositivos capazes de auxiliar de modo preciso e rápido na obtenção de resultados sobre o material alvo. Como são dispositivos que respondem a estímulos elétricos, o sinal é uma forma de energia que corresponde a classificação dos sensores, pois de acordo com o tipo de energia que detectam determinam o tipo de sensores que teremos, e esses sensores podem ser distribuídos em dois grupos principais; sensores artificiais e sensores biológicos (YOON, 2019).

A história dos biossensores iniciou-se no ano de 1962 com o desenvolvimento dos eletrodos enzimáticos para monitoramento dos níveis de glicose, pelos cientistas (CLARK; LYONS, 1962). Desde então, comunidades de pesquisa de vários campos, como VLSI (*Very Large Scale Integration*), física, química e ciências dos materiais se uniram para desenvolver dispositivos de biossensoramento mais sofisticados, confiáveis e estáveis para aplicação nas áreas de medicina, agricultura, biotecnologia, bem como para área militar incluindo na detecção e prevenção de bioterrorismo (KAZEMI-DARSANAKI et al., 2013). O biossensor pode ser definido como um dispositivo, semicondutor, de detecção que reúne um organismo vivo ou produtos derivados de sistema biológico (enzimas, anticorpos, DNA, etc) e um transdutor que forneça a indicação ou sinal (uma forma de reconhecimento) de uma substância a se determinar (Vitolo, M., 2015).

De acordo com uma definição IUPAC recentemente proposta, “um biossensor é um dispositivo integrado que é capaz de fornecer informações analíticas quantitativas ou semi quantitativas específicas usando um elemento de reconhecimento biológico (receptor bioquímico) que está em contato direto com um elemento transdutor. Um biossensor deve ser claramente diferenciado de um sistema bioanalítico, que requer etapas de processamento adicionais, como adição de reagente. Além disso, um biossensor deve ser diferenciado de uma biossonda que é descartável após uma medição, ou seja, de uso único, ou incapaz de monitorar continuamente a concentração de analito” (MEHROTRA, 2016).

O conceito de biossensores atualmente pode ser descrito como um dispositivo formado por duas partes principais: um bioreceptor e um transdutor. Os bioreceptores são componentes biológicos (microrganismos, enzimas, DNA, etc), que fazem o reconhecimento do analito alvo, já os transdutores podem ser entendidos como detectores físico-químicos que ampliam e convertem o evento de reconhecimento em um sinal mensurável, capaz de serem detectados por softwares e posteriormente analisados. A Figura 1 demonstra esquematicamente os componentes estruturantes básicos de um biossensor.

Figura 1- Ilustração dos componentes formadores de um biossensor. A interação com o analito levará a obtenção de um sinal mensurável.



Fonte: (OLIVEIRA, 2014).

Resumidamente, a obtenção de informações analíticas depende da capacidade do sensor em interagir com o analito, o elemento sensor (material biológico no caso de biossensores) é acoplado a um transdutor, que converte a interação do analito-sensor em um sinal analítico mensurável (LIMA et al., 2018). O desempenho desses dispositivos depende particularmente do aspecto bioquímico do material biológico

ativo, sendo que a escolha do material biológico dependerá de uma série de fatores via especificidade, armazenamento, estabilidade operacional e ambiental (CHEN; LIU, 2016)

3.1.1 Tipos de biossensores

Conforme cita Moreira et al. (MOREIRA et al., 2010a) os biossensores podem ser classificados de acordo com a biocamada e o transdutor utilizado. De acordo com os elementos transdutores, os biossensores podem ser classificados como sensores eletroquímicos, ópticos, piezoelétrico e térmicos. Ainda os biossensores eletroquímicos podem ser classificados como sensores potenciométricos, amperométricos e condutométricos, a depender do tipo de ensaio realizado e sinal obtido (REZENDE; SOCCOL; FRANÇA, 2016). A seguir são dados detalhes e especificidades de cada tipo de biossensor mencionados acima.

- ✓ Biossensores eletroquímicos: dispositivos que transformam informações a partir de reações químicas em um sinal analiticamente útil: corrente ou voltagem (AL-JUMAILI et al., 2019). No caso de biossensores enzimáticos (onde o componente biológico imobilizado é uma enzima) a reação de catálise enzimática entre as biomoléculas imobilizadas e o analito alvo que produz ou consome elétrons ou íons, o que afeta as propriedades elétricas da solução, resultando em alterações no potencial elétrico ou corrente elétrica (GOPINATH; LAKSHMIPRIYA, 2018). Os biossensores eletroquímicos podem ser classificados em três categorias, dependendo do que é medido como seus sinais, podendo ser (1) potenciométricos, (2) amperométricos e (3) condutométricos, que medem tensão, corrente e condutância (inverso da resistência), respectivamente (YOON, 2019).

- ✓ Biossensores potenciométricos: Este tipo de biossensor é baseado no uso de eletrodos seletivos de íons transistores de efeito de campo sensíveis a íons (AGROSSILVIPASTORIL, 2014). Baseado na determinação da diferença de potencial entre o eletrodo de trabalho e o de referência ou dois eletrodos de referência separados por uma membrana seletiva

permeável, em que não há fluxo de corrente significativa entre eles (LAURENS; DEBY, 2018).

- ✓ Biossensores amperométricos: este tipo de biossensor é baseado na medição da corrente ou potencial pelo tempo, resultante da oxidação ou redução de espécies eletroativas envolvidas no processo de reconhecimento químico ou biológico. Resumidamente a corrente ou potencial resultante de uma reação química de materiais eletroativos na superfície do transdutor enquanto um potencial ou corrente constante, respectivamente, é aplicado. O sinal (corrente ou potencial) resultante é correlacionado com a concentração da substância eletroativa ou reação dentro da camada biocatalítica adjacente (WANDELT, 2018). Sendo assim, a mudança na corrente ou potencial está relacionada à concentração das espécies-alvos (MALHOTRA; ALI, 2018).
- ✓ Biossensores condutimétricos: estes tipos de dispositivos apresentam vantagens importantes em relação aos demais tipos de biossensor, não precisam do eletrodo de referência; operam em voltagem alternada de baixa amplitude, evitando processos de Faraday nos eletrodos; são insensíveis à luz; e podem ser miniaturizados e integrados facilmente usando uma tecnologia padrão de película fina de baixo custo (SCHAUDIES, 2014). Baseados na medição de mudanças na condutância produzem ou consomem espécies iônicas, alterando a quantidade de portadores de carga móvel no eletrólito. A condutividade é a função linear da concentração iônica, porém, não é específica para um dado tipo iônico (CALIL; ROBERTO, 2011).
- ✓ Biossensores ópticos: esses dispositivos oferecem vantagens distintas sobre as técnicas analíticas tradicionais ao fornecerem detecção em tempo real e sem rótulos de substâncias biológicas e químicas de uma maneira altamente sensível, específica e econômica. As vantagens incluem alta especificidade, sensibilidade, tamanho reduzido e custo benefício (DAMBORSKÝ; ŠVITEL; KATRLÍK, 2016). Esses dispositivos ópticos podem ser explorados para detectar alterações de absorção de

luz, refletância, fluorescência, espalhamento Raman (RS) e índice de refração (RI) em uma superfície de transdução óptica, que são provenientes de interações biomoleculares específicas (MALHOTRA; ALI, 2018).

- ✓ Biossensores piezelétricos: grupo de dispositivos analíticos que trabalham como um princípio de registro de interação por afinidade. Uma plataforma piezoelétrica ou cristal piezoelétrico é uma parte do sensor que trabalha com base nos princípios da mudança de oscilação devido a uma massa ligada à superfície do cristal piezoelétrico (POHANKA, 2018).

- ✓ Biossensores térmicos: este tipo de dispositivos explora uma das propriedades fundamentais das reações biológicas, a saber, a absorção ou produção de calor, que por sua vez altera a temperatura do meio em que a reação ocorre (RAMANATHAN; DANIELSSON, 2001). Eles podem ser construídos combinando a imobilização de enzima com sensores de temperatura. Quando o analito entra em contato com a enzima, o calor resultante da catalise devido a enzima é medida e calibrada em relação a concentração de analito (KAZEMI-DARSANAKI et al., 2013).

Mesmo havendo vários tipos de transdutores e tipos de medidas de sensoriamento, o princípio básico de funcionamento de todos os biossensores consiste no processo de interação que ocorre entre a camada ativa (componente biológico imobilizado) e o analito alvo, e, através dessa reação, um sinal mensurável é gerado e captado pelo transdutor, que permite à amplificação do sinal e conseqüentemente o processamento dos dados.

Os biossensores são dispositivos que demonstram potencial para fornecer diagnósticos mais eficientes do que os realizados convencionalmente, com vantagens em relação ao tempo de análise, precisão e custo (SIN et al., 2014). Ainda têm a conveniência de poderem ser apresentados também como dispositivos portáteis, ou como porção descartável de equipamentos (LU et al., 2016). Esses dispositivos são vistos como ferramentas práticas e econômicas, desempenhando papéis importantes para a análise de compostos biológicos, trazendo importantes avanços para a área médica, por exemplo, pois proporciona uma maior rapidez na

detecção de patologias permitindo muitas vezes o diagnóstico precoce que passa a ser determinante para a saúde e bem-estar do paciente (KIM et al., 2019).

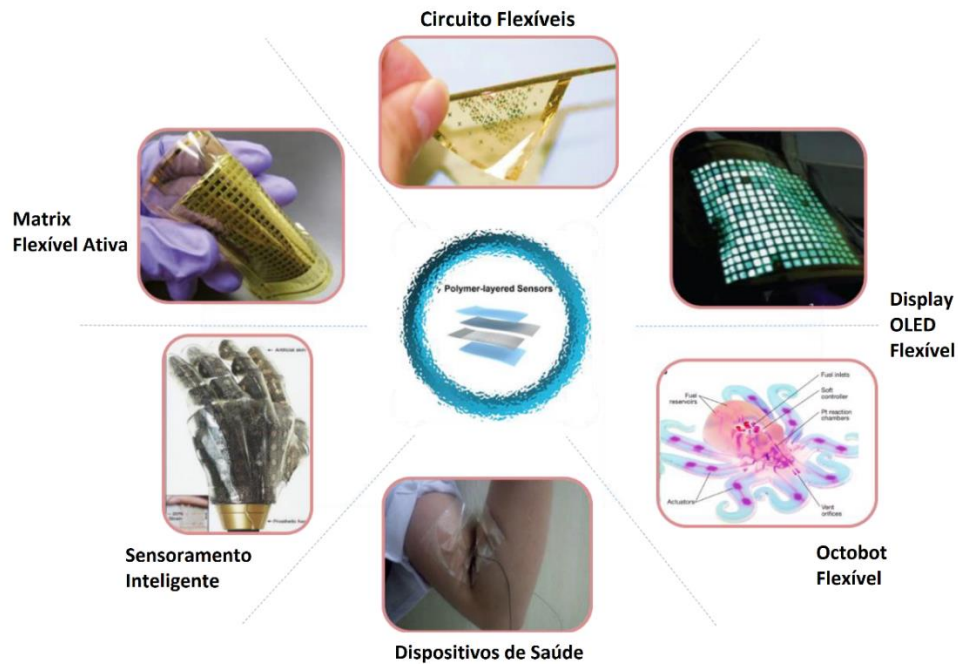
3.2 Plataformas de sensores flexíveis

O desenvolvimento e a utilização de sensores flexíveis é uma área de crescente interesse nos últimos anos, devido principalmente ao potencial de adaptação desses dispositivos em uma grande variedade de ambientes, incluindo os mais complexos (ASWATHY et al., 2020; YE et al., 2019).

Sensores flexíveis têm o potencial e a grande vantagem de se adaptarem com em superfícies macias e de formato irregular, como por exemplo, a pele humana ou tecido (COSTA et al., 2019). Tal fato se dá devido a esses sensores ou plataformas sensoriais alterarem sua a resistência quando dobrados, sendo que esta mudança na resistência pode aumentar ou diminuir dependendo do tipo de sensor desenvolvido (FLORES et al., 2014).

A adaptação a variados ambientes não é somente o grande fator que destaca esses sensores no mercado. Outra vantagem interessante no desenvolvimento de dispositivos flexíveis encontra-se numa perspectiva promissora na área da inteligência artificial, proteção ambiental e nos cuidados da saúde médica (COSSY-GANTNER et al., 2018). Além disso, o baixo custo de fabricação, leveza, melhores propriedades mecânicas e térmicas são algumas das vantagens que tornam o uso de sensores flexíveis uma abordagem interessante (NAG; MUKHOPADHYAY; KOSEL, 2017). Ainda comparados aos sensores convencionais, que são prejudicados por sua rigidez na captura de analitos e conseqüente, baixa qualidade de transdução de sinal, os sensores flexíveis agregam a vantagem de capturar analitos alvo com mais eficiência, gerando, sinais de maior qualidade (HAN et al., 2017). A Figura 2 representa alguns tipos de sensores flexíveis com base polimérica.

Figura 2- Exemplos de sensores flexíveis formados por material polimérico e suas aplicações.



Fonte : (XU et al., 2018).

Além das vantagens agregadas no desenvolvimento de sensores flexíveis, este tem demonstrado alta sensibilidade, seletividade, boa deformidade, estabilidade, além de a sua portabilidade ser prática. Tais características são essenciais no desenvolvimento de (bio)sensores e são necessários para supriras necessidades mais urgentes de diagnósticos de algumas doenças, por exemplo.

Quanto aos materiais formadores, sensores flexíveis são geralmente desenvolvidos utilizando-se materiais inerentemente flexíveis, como substratos de polímeros e materiais semicondutores orgânicos. Como um sensor flexível tem um alto grau de liberdade de design, ele pode ser cortados em diferentes tamanhos ou dobrados em diferentes formas (HAN et al., 2017). Os materiais utilizados para a fabricação dos sensores flexíveis são decididos com base em alguns fatores básicos, como em qual superfície o sensor será aplicado, a disponibilidade dos materiais, o custo total do dispositivo, entre outros requisitos.

Sensores flexíveis têm sido amplamente utilizados em vários tipos de dispositivos eletrônicos, onde agregam funcionalidades devido sua alta flexibilidade, capacidade de adaptação em vários ambientes complexos e ampla perspectiva de

desenvolvimento de novos sensores (HAN et al., 2017). A utilização dessa tecnologia vem sendo usada na fabricação de dispositivos que possuem um sistema de percepção fino, com característica ultra flexível que permite ao dispositivo ser dobrado ou enrolado sem haver qualquer alteração em sua funcionalidade, permitindo assim fazer a sua aplicação em vestíveis ou outras superfícies para detecção ou monitoramento do analito alvo.

3.3 Nanomateriais e o desenvolvimento de sensores

A nanotecnologia é a ciência da nanoescala: objetos em torno de um nanômetro de tamanho (BOOTH; BAKER, 2017). Como principal produto proveniente da nanotecnologia, os nanomateriais são constituídos por aglomerações de partículas, arranjadas em tamanhos fracionados que possuem dimensões que compreende entre 1nm a 100 nm. Os nanomateriais são partículas projetadas para ter dimensões extremamente pequenas de modo a aproveitar as propriedades físicas e químicas exclusivas que existem na nanoescala (SUDAK; HARVIE, 2018).

A obtenção de um nano material pode ser realizada por dois processos distintos, denominados “*Top-down*” (de cima para baixo) ou “*Bottom-up*” (de baixo para cima) (OTHMAN; WILKINSON, 2018). No primeiro caso de fragmentação evidencia-se a litografia como sendo o método *Top-down* mais utilizado, sendo que esse processo se baseia na utilização da luz para realizar gravações padrões ou até mesmo a produção de chips. Já o método *Bottom-up* consiste na síntese através da auto-organização do sistema, e isso ocorre quando os átomos ou moléculas se organizam com estabilidade para formar nanopartículas.

Segundo (DODDS; WHILES, 2020) os nanomateriais podem ser orgânicos ou inorgânicos, como aborda (SHARMA et al., 2018) os nanomateriais são geralmente compostos por dois componentes básicos: uma parte metálica e uma parte orgânica. As nanopartículas possuem propriedades importantes como tamanho, forma, solubilidade, além de interessantes propriedades ópticas. Essas propriedades ópticas tornam-se únicas devido ao seu tamanho que está na escala nano, e sua propriedade de superfície que a difere de maneira ampla dos demais materiais.

Os nanomateriais estão atualmente em rápido desenvolvimento devido às suas aplicações potenciais no campo da nanoeletrônica, catálise, armazenamento de dados magnéticos, componentes estruturais, biomateriais e biossensores (MALHOTRA; ALI, 2018). Podem atuar mais especificamente no desenvolvimento de sensores e biossensores, a utilização de nanomateriais está relacionada a sua funcionalidade e característica, podendo fornecer, como desejável, uma maior condutividade ao sistema. Geralmente são utilizados na construção da plataforma sensorial, parte constituinte importante de um biossensor, onde o componente biológico é imobilizado. Os nanomateriais são capazes, quando integrados a uma eletrônica apropriada, de amplificar os sinais recebidos, aumentando a sensibilidade (menores limites de detecção) dos dispositivos. Ainda, é desejável que sejam compatíveis com o componente biológico presente na plataforma de biossensor, podendo até atuar no processo de estabilidade de tais componentes imobilizados.

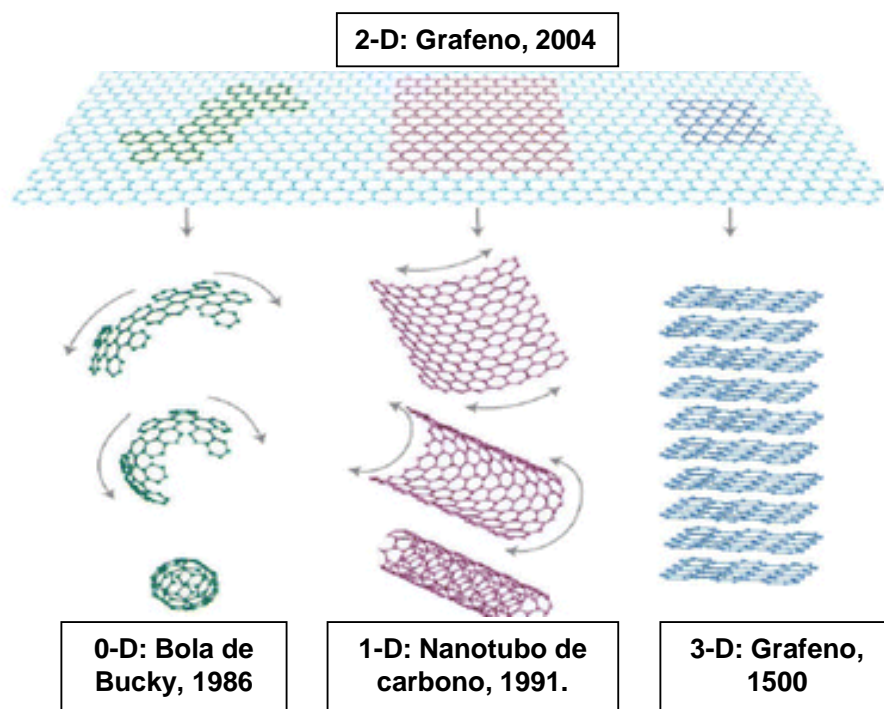
A classificação dos nanomateriais está ligada ao seu tamanho e dimensões. Existem quatro tipos de nanomateriais, com dimensão zero, uma dimensão, duas e três dimensões (MALHOTRA; ALI, 2018). Abaixo são descritos em detalhe as classificações dos nanomateriais.

- ✓ Zerodimensional: em nanomateriais de dimensão zero (0D), todas as três dimensões do material (comprimento, largura e espessura) se encontram em nanoescala. São exemplos de materiais em 0D, as nanopartículas (NPs) como ouro, paládio, platina, prata ou pontos quânticos. NPs, que são normalmente esféricas, podem também adquirir outros formatos (cubos, triângulos ou outros polígonos), podendo ser formadas em diâmetro de 1 a 50 nm.
- ✓ Unidimensional: Nesses nanomateriais uma dimensão está necessariamente na faixa de 1–100 nm e as outras duas dimensões podem estar em nanoescala. Nano fios, nano fibras, nano bastões e nano tubos são exemplos de nanomateriais unidimensionais (1D). Alguns metais (Au, Ag, Si, etc.), óxidos de metal (ZnO, TiO₂, CeO₂, etc.), pontos quânticos e outros podem fornecer nanoestruturas 1D. (MALHOTRA; ALI, 2018)

- ✓ Bidimensional: nesta classe de nanomateriais, esse material possui uma dimensão em nanoescala e uma dimensão está em macro escala. Nano filmes finos, multicamadas de filmes finos, nano folhas ou nano paredes são nanomateriais bidimensionais (2D). A área dos nanomateriais 2D pode ser de vários micrômetros quadrados, porém mantendo a espessura na faixa de nanoescala.
- ✓ Tridimensional: em nanomateriais tridimensionais (3D), não existem dimensões em nanoescala e todas as dimensões estão em macro escala. Os materiais volumétricos são nanomateriais 3D compostos por blocos individuais que podem estar em escala nano métrica (1-100 nm) ou mais.

A Figura 3 representa de maneira esquemática os quatro tipos de nanomateriais constituídos a base de carbono.

Figura 3- representação esquemática das diferentes dimensões dos nanomateriais.



Fonte: (BHUYAN et al., 2016).

Os materiais nano-estruturados podem ser projetados para variados tipos de aplicações, sendo utilizados em vários produtos e processos industriais, isso graças ao seu pequeno tamanho que os tornam únicos e inovadores dentro de várias áreas, como saúde, eletrônica, tecnologia entre outras.

3.4 Nanopartículas de ouro

A nanotecnologia revolucionou o mundo através da introdução de uma classe única de materiais e produtos de consumo em muitas áreas. Isso levou à produção de materiais e dispositivos inovadores (SAJID et al., 2015). Com a criação e avanço da nanotecnologia, o uso do ouro coloidal na medicina vem aumentando gradativamente, esse aumento do uso de nanopartículas de ouro (AuNPs) não se restringe apenas a medicina, mas também se dá no setor de cosméticos onde a utilização desse material está empregado em tratamentos estéticos, pois o ouro (Au) apresenta-se como um material que sofre pouca oxidação e tem propriedades antioxidantes.

Nas últimas duas décadas, as nanopartículas de ouro (AuNPs ou *gold nanoparticles*- GNPs) têm se mostrado de grande aplicabilidade em uma das classes mais críticas da nanomedicina, recebendo muita atenção por causa de suas propriedades únicas que as permitem mostrar grande potencial em uma ampla gama de aplicações médicas (AMINABAD; FARSHBAF; AKBARZADEH, 2019). As nanopartículas de ouro foram descritas pela primeira vez por Michael Faraday em 1857. Ele descreveu a síntese de soluções multicoloridas pela reação de cloreto de ouro com citrato de sódio. Desde aquela época, as nanopartículas de ouro têm sido usadas para atender aos requisitos da ciência e da medicina (KUMAR et al., 2013).

Os procedimentos fundamentais para a preparação das AuNPs envolvem recursos biológicos, físico e químicos, e os métodos de produção podem envolver principalmente a irradiação por micro-ondas, rotassono químicas, irradiação UV, ablação a laser, métodos termo líticos e fotoquímicos. As NPs são produzidas pelo método de redução química de um precursor de Au apropriado, para tal são utilizados os compostos orgânicos HAuCl_4 (ácido cloroáurico) ou NaAuCl_4 (tetracloroaurato de sódio) e os agentes redutores podem ser um açúcar ou sal,

ácido orgânico, álcool, polímeros entre outros (DURSUN; YAVUZ; ÇETINKAYA, 2019).

Nos últimos anos o interesse na síntese e utilização das AuNps vem aumentando gradativamente e isso se deve as suas potencialidades que envolve possíveis aplicações nas áreas biológicas e da saúde, construção de nanobiossensores, estudos que permitem a liberação de drogas de maneira controlada. A construção de novos modelos moleculares. Tais aplicações são possíveis graças a sua estrutura físico-químicas que são únicas em comparação as demais NPs metálicas (WATKINSON et al., 2012).

O crescimento da biotecnologia e o controle da síntese e funcionalização dos materiais em escala nanométrica, provocaram o crescimento de pesquisas utilizando as AuNps em várias aplicações que pode auxiliar na identificação e tratamento de patologias. As aplicações das nanopartículas de ouro são baseadas em suas propriedades únicas, e essa singularidade pode ser interpretada em termos da alta contração relativística de seus orbitais, resultando em um raio atômico muito pequeno. Essas peculiaridades das nanopartículas de ouro fornecem muitas aplicações em vários campos (RAD; ABBASI; AFZALI, 2011). Segundo (RAJCHAKIT; SAROJINI, 2017) as AuNPs são consideradas comparativamente mais seguras do que outras NPs metálicas devido à natureza inerte e não tóxica do ouro. Por ser um material inerte e resistente a oxidação, os estudos sobre esse metal mostram a sua potencialidade para variadas aplicações tanto em tecnologias e equipamentos de nanoescalas, quanto em áreas como as biológicas.

O Au mostra como grandes vantagens a sua biocompatibilidade quando é utilizado em proporções reduzidas, a geometria e o tamanho das nanopartículas afetam suas propriedades físico-químicas, bem como suas interações com sistemas biológicos, incluindo citotoxicidade, absorção, biodistribuição e farmacocinética (YADID; FEINER; DVIR, 2019).

O ouro coloidal vem sendo utilizado em várias ações na área da saúde o que vem a possibilitar uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Porém além de suas aplicações na área terapêutica os AuNps estão sendo empregados na criação e avanço de novos biossensores. A sua utilização no desenvolvimento de sensores ocorre devido a sua capacidade de acoplamento junto à moléculas biológicas,

permitindo assim que ocorra uma detecção analito de maneira mais rápida e fácil. Por esta razão, as AuNps se torna uma alternativa esperançosa frente aos atuais métodos utilizados que muitas vezes apresentam-se lentos e trabalhoso o que dificulta muitas vezes a detecção e acompanhamento de algumas doenças (ZHU, 2016).

Na construção de plataformas sensoriais de (bio)sensores, AuNps vem sendo muito utilizados pois atuam como carreadores de carga, auxiliando no transporte de elétrons, diminuindo a resistência dos materiais formadores da plataforma e amplificando sinais de detecção (MERCANTE et al., 2015; MIGLIORINI et al., 2017).

3.5 Quitina e quitosana

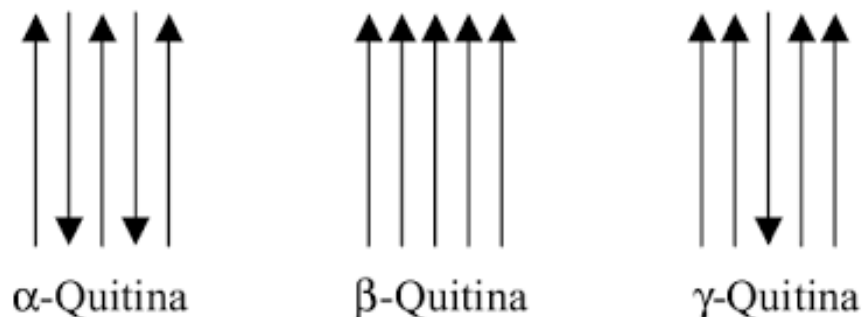
A quitina é um dos mais abundantes polímeros existentes na natureza e um dos que tem mais potencial para modificações químicas com alterações de propriedades (SILVA et al., 2015). É o segundo polímero mais abundante na natureza, ocorrendo naturalmente no exoesqueleto de crustáceos, tais como camarão, lagosta e caranguejos (PEROBELLI et al., 2015). Foi descoberta por Braconnot, em 1811, sendo obtida a partir da parede celular dos fungos e do exoesqueleto dos artrópodes, encontrando-se na sua forma impura. Após esses estudos, vários outros trabalhos foram feitos com o intuito de extrair esse material de diferentes fontes e purificá-los. Porém, foi no ano de 1823, 12 anos após o primeiro estudo feito por Braconnot, que o nome quitina foi concebido pela primeira vez por Odier, quando o polímero foi isolado a partir de insetos.

É um polímero de estrutura linear composto por unidades de 2-acetamina-2-deoxi-D-glicopiranosose unidas por ligações glicosídicas β -(1-4), possuindo ainda algumas regiões desacetiladas (algumas de suas regiões possuem o grupamento amino ao invés do N-acetil) (Milan, 2017).

Polímeros são macromoléculas formadas pela união de várias unidades estruturais menores chamadas de monômeros que quando estão ligadas entre si formam as cadeias poliméricas. As cadeias de quitina podem ter três tipos de arranjos, dependendo da forma em que estas se alinham e empacotam, os arranjos definidos como α , β e γ são diferenciados pelo paralelismo das cadeias que o

compõem(Milan, 2017). Quando as cadeias possuem o mesmo sentido, demonstrando que ocorre o paralelismo, a estrutura é chamada de β , porém, se ocorrer o antiparalelismo, alternando a definição das cadeias, a estrutura é denominada α . Para formar o γ -quitina propõe-se que seja também um arranjo antiparalelo. A Figura 4 mostra esquematicamente como estariam dispostas as cadeias de quitina nos arranjos α , β e γ .

Figura 4- Representação esquemática do paralelismo das cadeias poliméricas para as três formas de quitina, onde as setas representam as cadeias, poliméricas.



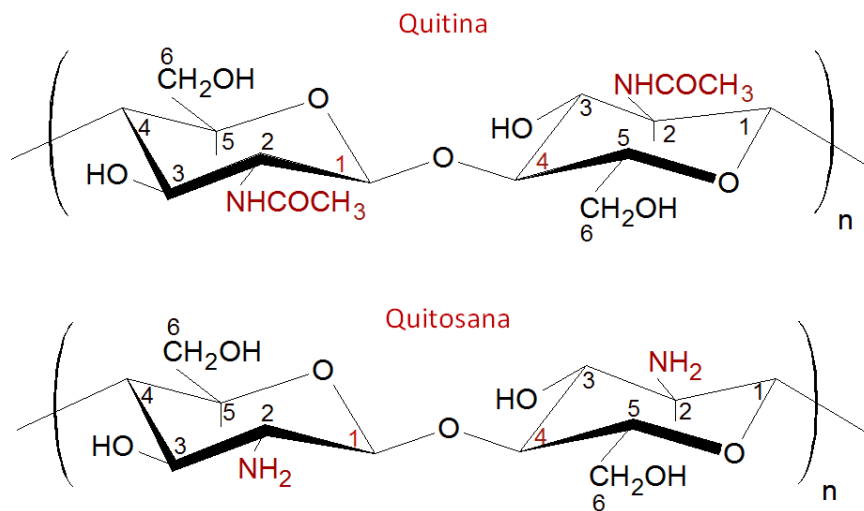
Fonte: (PAULA, 2017).

Devido a esta disposição das cadeias poliméricas a α -quitina é mais estável das formas, uma vez que este posicionamento possibilita ligações de hidrogênio, dificultando muitas vezes processos químicos, sendo a forma presente em crustáceos, insetos e fungos. A forma β -quitina, presente em lulas e algas microscópicas possui forças intermoleculares relativamente fracas, possibilitando uma maior solubilidade em diversos solventes, uma maior susceptibilidade á reações químicas e maior intumescimento (Milan, 2017). Dentre as fontes naturais de β -quitina encontramos os moluscos evoluídos, as lulas, onde o polímero pode ser extraído na forma de gládio, carapaça interna que estrutura o organismo, sustentando seu manto. Embora esse material apresente grande potencial, não é muito explorada comercialmente, pois apresenta uma baixa solubilidade, e a sua hidrofobicidade a torna insolúvel em solventes orgânicos.

O principal derivado da quitina, a quitosana, foi descoberta e descrita no ano de 1859 por Rouget, quando houve o contato da quitosana com soluções de hidróxido de potássio em ebulição, produziu-se o amino polissacarídeo proveniente da desacetilação da quitina (DANTAS et al., 2016). Segundo Lacerda et al., 2016

quitosana é um mucopolissacarídeo estreitamente semelhante a celulose, que pode ser encontrado em pequenas quantidades na natureza, sendo sua principal forma de obtenção a reação de desacetilação da quitina em meio alcalino. Quitosana (Qui) ao contrário da quitina, possui sua estrutura química formada majoritariamente por unidades monoméricas de 2-amino-2-deoxi-*D*-glicopirranose unidas por ligações glicosídicas β -(1-4). A representação esquemática das estruturas químicas idealizadas da quitina e quitosana são mostradas na Figura 5.

Figura 5 - Representação esquemática da estrutura química idealizada da quitina e quitosana.



Fonte: Autora.

Os variados estudos ligados a quitina e quitosana tiveram início na década de 60, tendo como propósito principal classificar as suas propriedades físico-químicas, os meios de extração e produção, e a purificação desses biopolímeros.

A Qui possui uma solubilidade limitada, sendo solúvel em ácidos orgânicos com pH abaixo de 6.2. O processo de solubilização da quitosana ocorre pela protonação do grupo $-NH_2$ sobre o carbono 2 da unidade de repetição *D*-glicosamina, portanto, o polissacarídeo é convertido em um polieletrólito em meio ácido. A sua variação de massa molar está entre 300 e mais de 1000 g.mol⁻¹, e esse fator está sujeito tanto da sua origem quanto ao método de preparação, vindo a influenciar diretamente na absorção de água, e solubilidade do composto.

O teor da reação de desacetilação provê o grau de acetilação (GA) do polímero, um fator importante, que é diretamente relacionado as propriedades físico-químicas da matéria (como a viscosidade, solubilidade e outros), distinguindo a quitina da quitosana(SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006).A desacetilação da quitosana influencia suas propriedades agindo na variação molar, transparência, absorção de água, solubilidade, degradação, características mecânicas, respostas biológicas e antimicrobianas.

O grau de desacetilação exato que possa apontar as diferenças entre quitina e quitosana não podem ser determinadas de maneira exata. Deste modo, encontra-se uma média em que, quando as unidades de N- acetil glucosamina encontra-se em porcentagem superior a 50%, o biopolímero é considerado quitina. Porém, quando apresenta unidades de glucosamina são superiores a 50%, o polímero é identificado como quitosana.

Esse biopolímero vem apresentando-se muito atrativo para o desenvolvimento de novos materiais nas indústrias e no meio médico, pois as suas aplicações são muito diversas, podendo ser utilizada na engenharia tecidual, na farmacologia, indústrias alimentícias, entre outros. A sua utilização na área da saúde, pode vir a suprir a grande necessidade de assistência aos pacientes, pois possibilita uma melhoria na resposta aos tratamentos que estão sendo expostos.

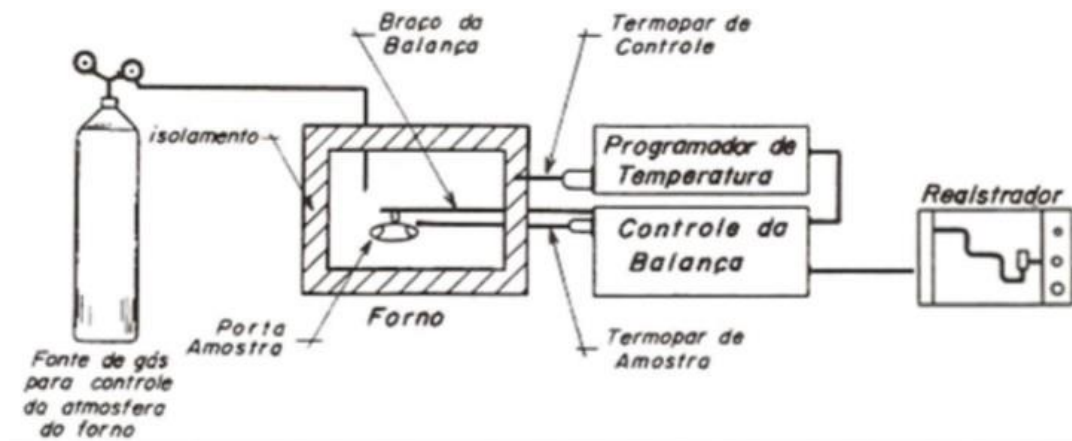
O interesse despertado por esse biopolímero está relacionado às suas interessantes características como ser atóxico, muco adesivo, não alergênico, antimicrobiano, possuir boa biocompatibilidade e biodegradabilidade. Esses fatores fazem com que esse polímero e suas propriedades sejam explorados e aplicados nos mais variados campos desde o início o século passado, sendo que umas das principalmente áreas de aplicação desse material é na engenharia tecidual, devido principalmente ao seu caráter antimicrobiano e de acelerador do crescimento celular.

As vantagens apresentadas por esse polímero encontram-se na sua facilidade de aquisição (geralmente provindos de rejeitos da indústria pesqueira), por poder ser manipulada nas mais diferentes formas (pó, filmes, gel, fibras, etc), devido as suas propriedades físico-químicas, por possibilitar modificações facilmente e por suas características biológicas favoráveis.

3.6 Análises térmicas termogravimetria-TGA

A Termogravimetria (TGA) é uma técnica de análise térmica em que a perda ou ganho de massa de uma amostra é determinada em função da temperatura (SIERRA ALONSO et al., 2009). Os principais itens medidos nesta técnica incluem: a evaporação, sublimação, decomposição, oxidação, dentre outras. A medida destas variações é realizada por uma termobalança (KENKEL, 2013). Esse parâmetro e registro é feito por uma termobalança que faz essa medição em decorrência da função de uma variação que ocorre através do tempo ou temperatura que o material é exposto (PEIXOTO, 2008). A Figura 6 mostra a representação de um equipamento de TGA.

Figura 6- diagrama de um equipamento de Termogravimetria genérico (TGA)



Fonte: (DENARI; CAVALHEIRO, 2012).

A amostra pode ser aquecida ou resfriada, a uma velocidade selecionada, ou pode ser mantida a uma temperatura fixa. O modo mais comum de operação na análise de sistemas poliméricos é o programa de aquecimento, a velocidades de 5 a 10°C/ minuto (LUCAS ET. AL, 2001). O instrumental básico da Termogravimetria consiste de uma balança de precisão acoplada a um forno que permite programar aumento de temperatura de forma linear com o tempo (PEIXOTO, 2008).

Segundo (RIBEIRO, 2014) as técnicas de Termogravimetria amplamente utilizados são:

- ✓ Termogravimetria isotérmica: a variação na massa da amostra é analisada como uma função do tempo à temperatura constante;
- ✓ Termogravimetria quasi-isotérmica: a amostra é aquecida até massa constante em cada uma das séries de aumento de temperatura;
- ✓ Termogravimetria dinâmica: a amostra é aquecida em um ambiente em que a temperatura varia de maneira predeterminada, preferencialmente a uma razão linear.

A análise TGA fornece informações sobre a estruturação e estabilidade térmica. Essa técnica é de caráter quantitativo onde demonstra as variações resultantes de uma modificação química ou física foram sofridas pela amostra. Porém na realização desses testes é necessário tomar cuidado com os fatores que podem modificar os resultados dos experimentos. Segundo (CAVALHEIRO, 1995) os fatores que podem afetar diretamente os resultados dessa análise são:

- ✓ Variação de taxa de aquecimento: quanto maior a taxa de aquecimento, maior a temperatura em que aparece a transição.
- ✓ Variação do fluxo de gás de arraste: ocorre um retardamento nas transições quando se utiliza menor fluxo de gás, resultando em menor velocidade de remoção dos produtos voláteis de decomposição.
- ✓ Variação da massa da amostra: quanto menor a massa de amostra, menor a temperatura em que a transição aparece.
- ✓ Variação no adensamento da amostra: a prensagem da amostra retarda a sua decomposição devida a diminuição da superfície efetiva em contato térmico da amostra com o ambiente.
- ✓ Influência dos gases da atmosfera do forno: quando comparado gases como N_2 , ar sintético e dióxido de carbono (CO_2), notou-se que os dois primeiros gases tiveram uma pequena influência nas temperaturas de decomposição, enquanto o terceiro, gás carbônico (CO_2) apresentou efeito marcante na decomposição da amostra.

3.7 Ensaios mecânicos

Os ensaios mecânicos realizados têm como finalidade determinar a ação dos materiais analisados frente a possíveis e diferentes aplicações de força externa. Os ensaios mecânicos, entre eles os destrutivos, são realizados para demonstrarem o comportamento do material analisado. Esse método é utilizado para determinar o grau de resistência, durabilidade e flexibilidade dos materiais compostos de biopolímeros. Existem diversos tipos de ensaios que avaliam as características físicas e químicas dos materiais, dependendo da propriedade que se deseja analisar (HIBBELER, 2004). Os ensaios mecânicos destrutivos podem ser descritos como qualquer tipo de ensaio que submeta um corpo a testes que deixe inutilizado após a realização dela. Essas alterações que ocorrem são permanentes nas estruturas físicas, químicas, mecânicas ou dimensionais (MORAIS, 2016).

A utilização desses tipos de teste se torna importante, pois é uma fase necessária para o desenvolvimento de um produto, possibilitando assim que haja a escolha das melhores matérias primas para se trabalhar. Os ensaios destrutivos simulam as condições de operação do componente mecânico. Desta forma a medição da propriedade de interesse é obtida diretamente, já que todo procedimento de ensaio é estabelecido por uma norma específica e não depende da interpretação do operador (BUENO, 2007). A resistência de um material depende de sua capacidade de suportar a carga sem deformação excessiva ou ruptura, essa propriedade é inerente ao próprio material que deve ser determinado por experimentos (HIBBELER, 2004).

Os parâmetros obtidos por estes ensaios, tais como: limite de resistência mecânica, ductibilidade, limite de escoamento, resistência a fadiga, são quantitativos que podem ser utilizados na especificação de materiais para elaboração de projetos. Como exemplo dos ensaios destrutivos, temos os ensaios de tração, compressão, dureza, fadiga e flexão (BUENO, 2007).

- ✓ Tração: mensura a deformação na direção do esforço aplicado, exibindo a relação tensão-deformação.

- ✓ Compressão: semelhante ao ensaio de tração, este é mais utilizado para materiais frágeis.
- ✓ Dureza: identificada a resistência do material a penetração, ação do risco, corte, abrasão e absorção de energia com aplicação de carga dinâmica, em linhas gerais a sua resistência a deformação plástica.
- ✓ Dobramento e flexão: avalia a maleabilidade do material, sendo que a deformação elástica indica a flexão, a plástica e o dobramento.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

A quitosana (Qui), obtida comercialmente na forma de pó (SIGMA-ALDRICH, São Paulo), com grau de desacetilação de 75%, e média massa molar, foi utilizada como matriz polimérica na preparação das membranas de Qui e Qui/PEG. O polietilenoglicol (PEG), obtido comercialmente (SIGMA-ALDRICH, São Paulo), na forma de pastilhas e com massa molar de 3.000 a 4.400 g.mol⁻¹, foi usado como plastificante na preparação das membranas a base de quitosana.

O ácido acético glacial (P.A.) obtido comercialmente (SYNTH, São Paulo) foi utilizado como solvente em solução aquosa para a quitosana. As AuNps, foram sintetizadas a partir de uma solução de sal de ouro na concentração de 0,04 mol/L, e estabilizadas com o polímero semicondutor solúvel em água politiofeno sulfonado poly [2-(3-tienil) etiloxi-4-butil sulfonado] sal de sódio (PTS) na proporção de 1:5:1 de Au:citrato:PTS, onde o citrato foi o agente redutor (SANFELICE et al., 2016). O processo de síntese e caracterização das AuNps pode ser encontrado no referido artigo.

4.2 Produção das membranas

O método utilizado para formação das membranas foi à técnica de formação de filmes finos denominados *casting*. As membranas de Qui pura foram produzidas por meio de uma solução contendo quitosana a 1% p/p diluída em uma solução aquosa de ácido acético 10% (v/v), onde 10 mL dessa solução foram pipetadas em substratos de silicone. Essas amostras foram então levadas a estufa e secas por um período de 6 horas, a uma temperatura de 50°C. As membranas de Qui mistas com PEG nas seguintes proporções 10%, 30% e 50% (p/p) foram produzidas solubilizando a massa de PEG na solução de quitosana, através de agitação durante 15 minutos, resultando em uma solução homogênea. Assim como as membranas puras de Qui, a solução produzida nesse processo foi pipetada em placas de silicone, passando pelo processo de secagem na estufa pelo período de 6 horas. Após esse período de secagem as membranas foram removidas das placas de silicone e analisadas.

4.3 Medidas de espessura

Para analisar a espessura, as membranas foram colocadas no micrometro e direcionadas na borda e na extremidade, cada medida feita em triplicata. Para tanto, foi utilizado o micrometro da marca Mitutoyo M4 Checker.

4.4 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)

A espectroscopia FTIR foi realizada para identificar as estruturas químicas dos componentes das membranas. As análises foram realizadas na pastilha Kbr em equipamento da marca Thermo Nicolet Nexus 470 com transformada de Fourier operando em modo de transmissão. Os espectros foram coletados na faixa de 4000-500 cm^{-1} com um total de 64 varreduras e resolução de 2 cm^{-1} . As medidas foram feitas utilizando diretamente pedaços das membranas produzidas com Qui pura, Qui mista 10%,30% e 50% PEG e Qui/PEG/AuNps.

4.5 Medida de resistividade elétrica

A técnica de quatro pontas foi utilizada para a medida de resistividade dos filmes finos em folha. A análise foi realizada no aparelho de quatro pontas da marca JANDEL – RM 3000 com corrente de 10 nA, sendo realizado em condição de temperatura ambiente, não sendo necessário realizar o teste com o vácuo. As análises foram realizadas em triplicata.

4.6 Ensaio mecânico de tração

Ensaio mecânicos de tração foram realizados para todas as amostras, utilizando corpo de prova de 15 mm x 10 mm (comprimento x largura). Os testes foram feitos em triplicata utilizando máquina de ensaio universal da marca Biopdi, modelo MBIO1 - portátil (São Carlos, São Paulo). Os ensaios foram realizados

utilizando célula de carga de 50N e taxa de deformação constante (velocidade de deslocamento do travessão) de 5 mm/min.

4.7 Análise Térmica – Termogravimetria (TGA)

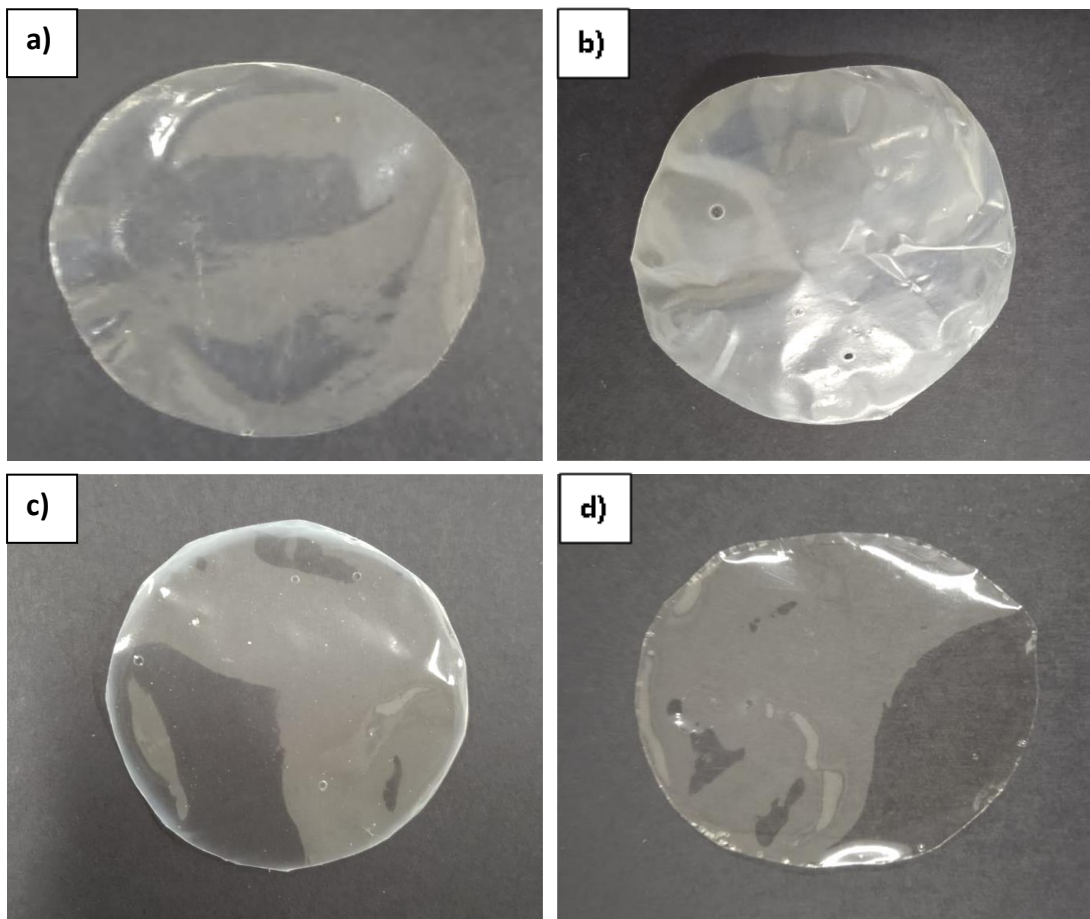
A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada para observação da estabilidade térmica das amostras. Para isso, foi utilizado um analisador termogravimétrico TGA da marca/modelo NETZSCH STA/449F3. Todas as amostras foram analisadas em atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 20mL/min. O ensaio foi realizado com escaneamento das amostras da temperatura ambiente até 400°C, utilizando taxa de aquecimento de 10°C/min.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Produção das membranas

As membranas obtidas são mostradas na Figura 7. Conforme podemos observar, foram obtidas membranas homogêneas que não apresentaram bolhas ou outros defeitos visíveis. Os valores de espessura de 20 μm , 20 μm , 27 μm e 41 μm no centro e 25 μm , 40 μm , 27 μm e 60 μm na região das bordas foram obtidos para as membranas formadas por Qui, Qui/PEG10%, Qui/PEG 30% e Qui/PEG 50%, respectivamente.

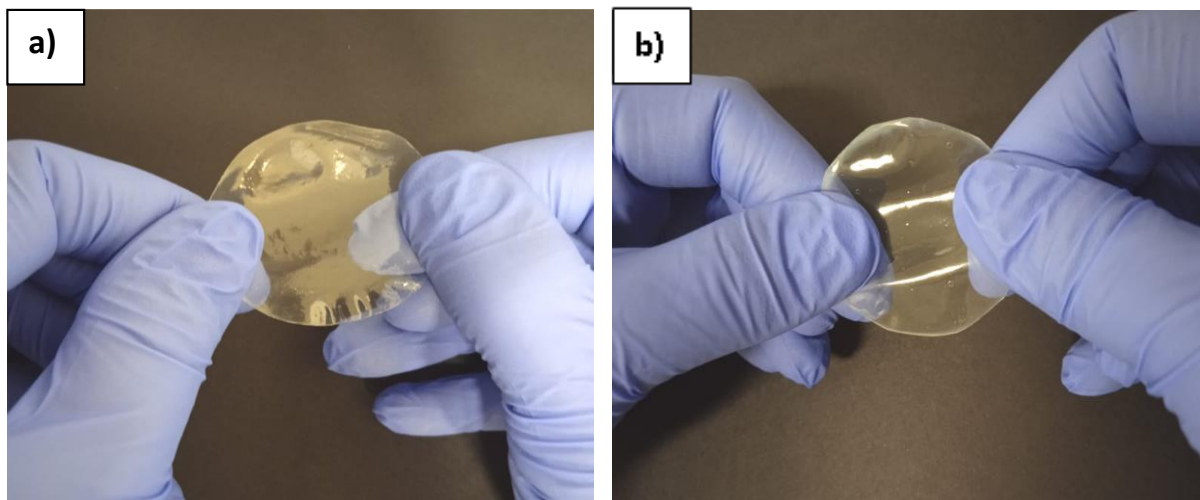
Figura 7- Membranas formadas por a) Qui, b) Qui/PEG 10%, c) Qui/PEG 30% e d) Qui/PEG 50% secas em estufa a 50°C, por 6 horas.



Fonte: Autora.

Alterações nas propriedades mecânicas das membranas após a adição de PEG foram evidentes, conforme mostra a Figura 8. Aplicando força de tração similar nas membranas formadas por Qui pura e Qui mista com 30% de PEG podemos observar através das imagens a diferença no comportamento mecânico das membranas. Enquanto a membrana formada por Qui pura tem pouca flexibilidade (Figura 8a), a membrana formada por quitosana/polietilenoglicol 30% (Figura 8b) apresenta comportamento mais flexível. Tal comportamento pode ser atribuído as ligações hidrogênio formadas entre as cadeias de quitosana e polietilenoglicol que promove maior elasticidade e flexibilidade das membranas.

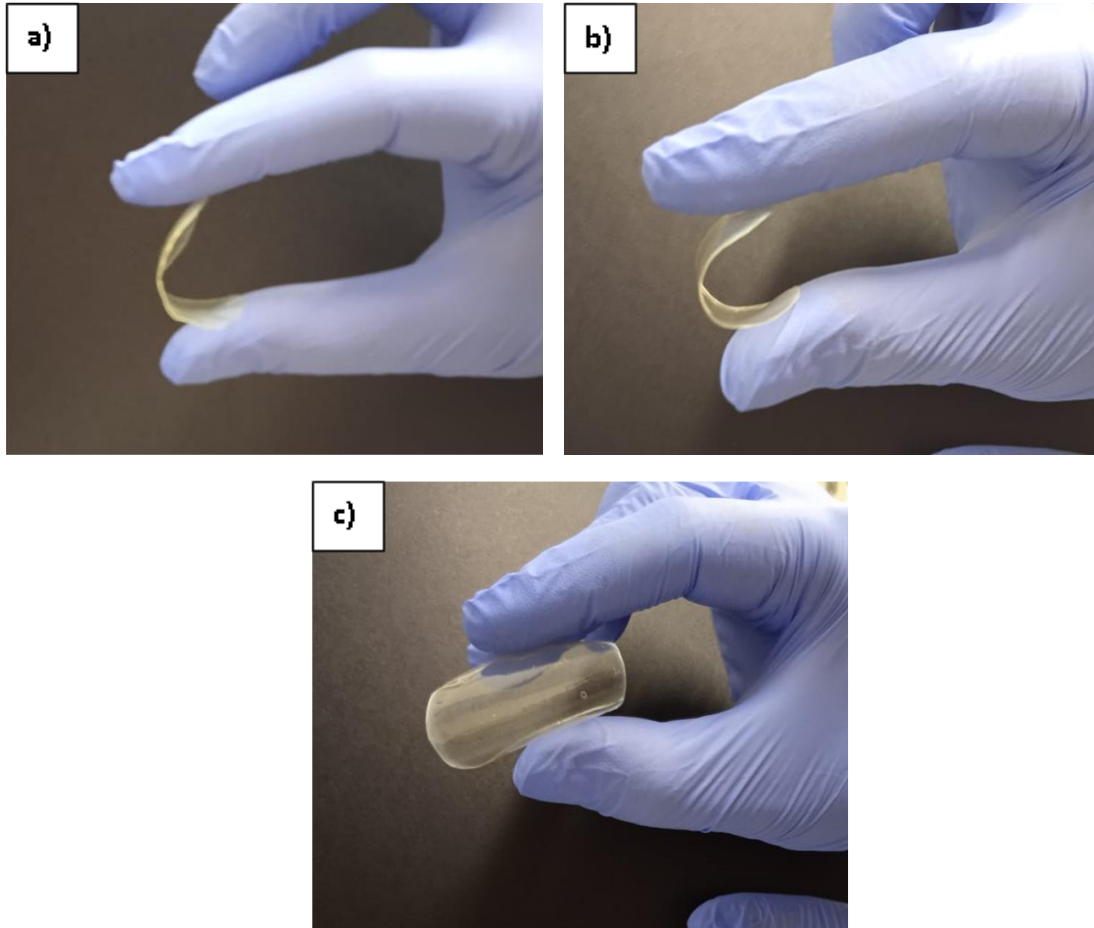
Figura 8- Membranas formadas por a) Qui e b) Qui/PEG 30% secas em estufa a 50°C e fluxo de ar.



Fonte: Autora.

As modificações apresentadas nas propriedades mecânicas das membranas são demonstradas também quando, utiliza-se força de flexão mecânica em ambas as membranas, conforme mostra a Figura 9. Tanto nas membranas formadas por Qui pura quanto às mistas formadas por Qui/PEG 30%, é perceptível a diferença mecânica entre elas. Enquanto as membranas formadas por quitosana pura (Figura 9a) mostram pouca flexibilidade observando-se uma resistência maior ao ser dobrada, membranas formadas por Qui/PEG 30% (Figuras 9b e c) mostraram uma maior flexibilidade no teste de dobramento. Comportamento semelhante foi observado para membranas formadas por Qui/PEG 10%, já as membranas formadas por Qui/PEG 50% se mostraram visualmente rígida, tendo a superfície com aspecto ceroso.

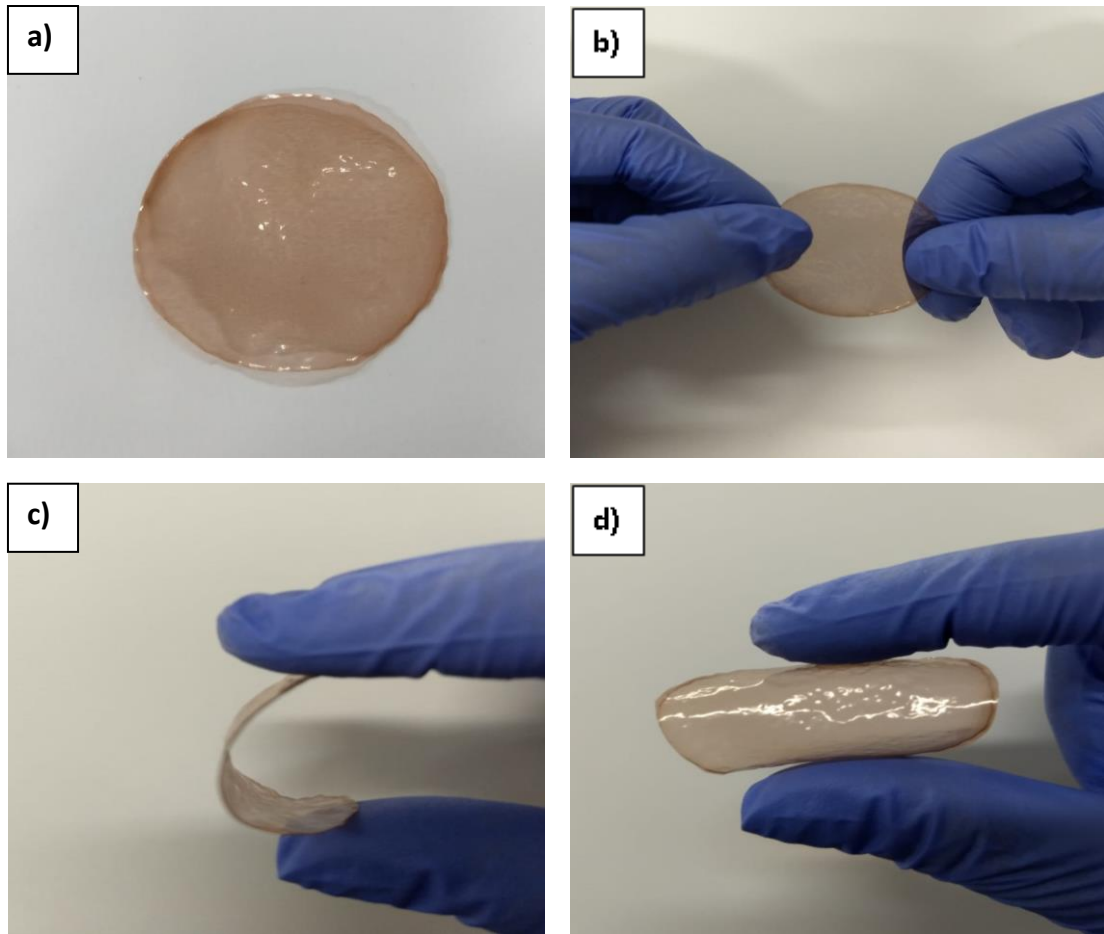
Figura 9- Membranas formadas por a) Qui, b) e c) Qui/PEG 30% sendo dobradas



Fonte: Autora.

A inserção de 1 mL de solução de nanopartículas de ouro (AuNps) em 9 mL de solução Qui/PEG 30% deram origem a membrana mista de Qui/PEG 30%/AuNps. Os 10 mL de solução resultante foram utilizados na formação das membranas utilizando o mesmo procedimento experimental. A Figura 10 mostra as membranas produzidas. A inserção de AuNPs nas membranas tem como objetivo incluir propriedades condutoras nas membranas.

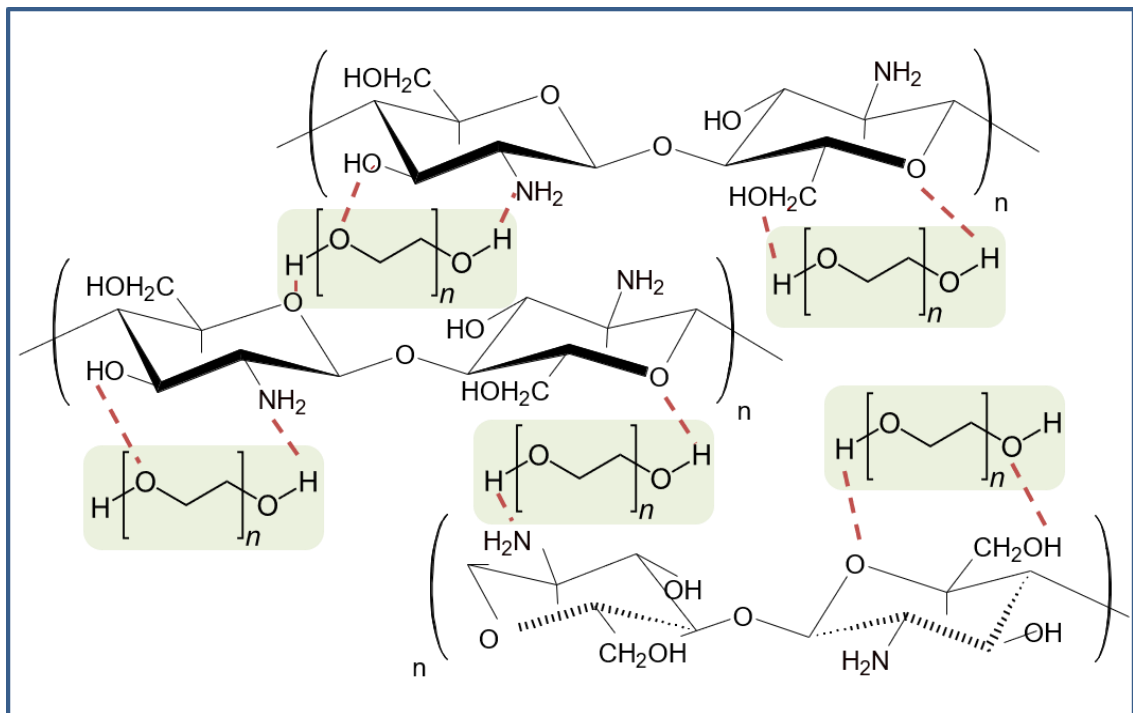
Figura 10- Membranas formadas por Qui/PEG 30% com 1 mL de solução de AuNPs(a), sendo tracionada (b) e flexionada (c e d).



Fonte. Autora.

O (PEG) é um composto sólido ceroso branco, praticamente inodoro, em forma de pó, grânulos ou flocos e miscível em água e, portanto, nesse trabalho, foi misturado na solução aquosa ácida de quitosana para formação das membranas. A inserção do plastificante (PEG) ocasiona a redução das interações intermoleculares entre as cadeias de quitosana (ligações de hidrogênio polímero-polímero), porém, sem alterar as estruturas químicas dela. Uma ilustração esquemática da interação entre os materiais é mostrada na Figura 11. As moléculas de PEG têm a habilidade de se posicionar entre as cadeias poliméricas da quitosana desfazendo ligações intercadeias e formando (novas) ligações de hidrogênio entre os grupos químicos do plastificante e da quitosana, o que faz com que as cadeias da quitosana se afastem, conferindo assim maior elasticidade/flexibilidade (GOMES et al., 2008).

Figura 11- Esquema ilustrativo da interação entre os materiais formadores da membrana. A principal ligação química existente são ligações hidrogênio existentes entre as cadeias de quitosana e entre as moléculas de quitosana e polietilenoglicol.



Fonte: Autora.

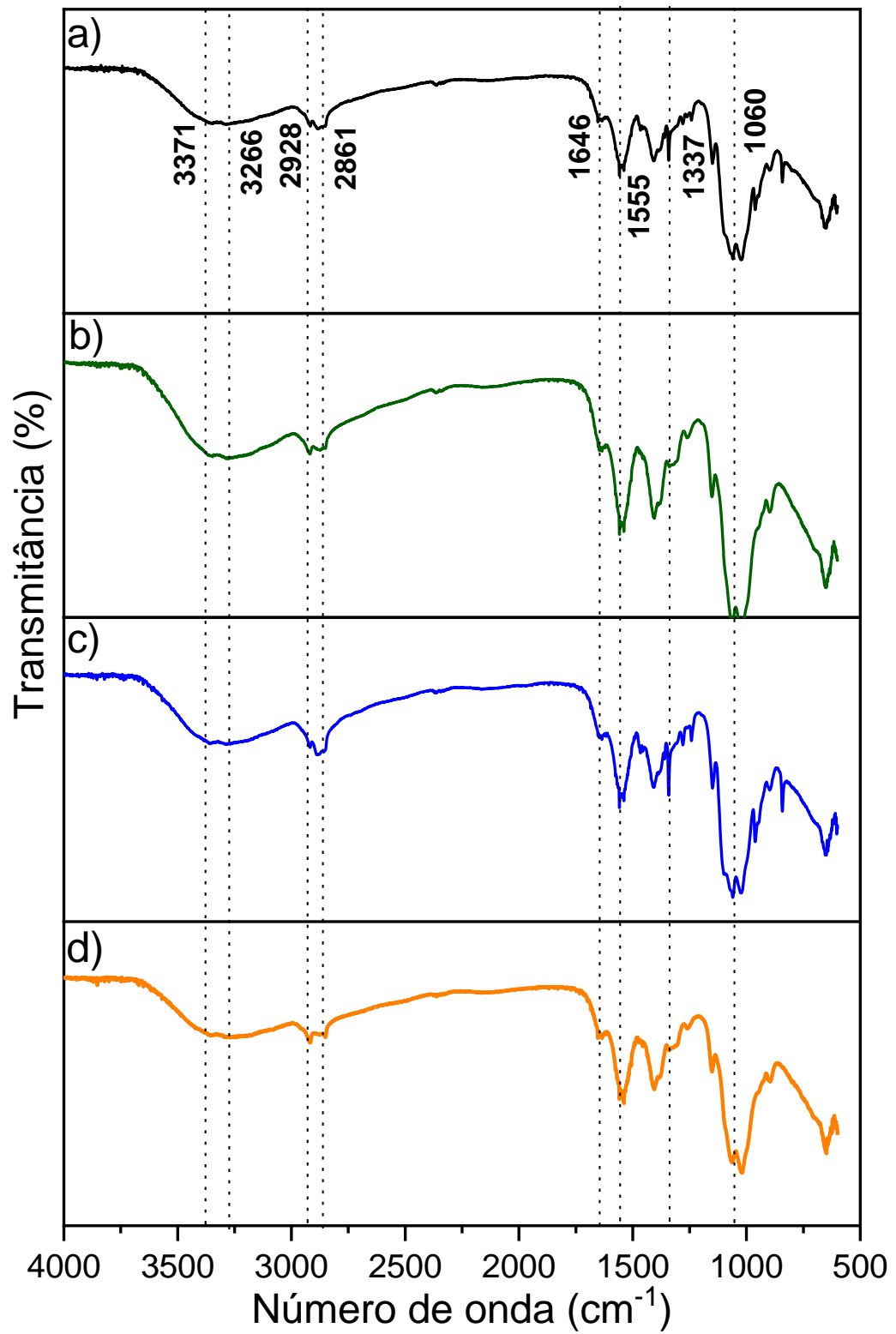
5.2 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi o método utilizado para caracterizar os grupos químicos dos materiais que foram utilizados para produzir as membranas. Os espectros (FTIR) para as membranas, formadas por quitosana pura e membranas mistas formadas por Qui/PEG, são mostrados na Figura 12. As bandas vibracionais típicas correspondentes aos grupos químicos formadores de ambos os materiais foram identificadas da seguinte forma: bandas em $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas a deformação de O-H sobrepostas a deformação N-H; em $2850-2970\text{ cm}^{-1}$ estão associados a vibrações de C-H; em 1646 cm^{-1} à banda de vibração relacionada ao grupo amida I (C = O alongamento) da quitosana; em 1555 cm^{-1} à banda de amida II (deformação angular N-H) da quitosana; em 1345 cm^{-1} à banda de amida III (C = O-NH₂ deformação axial) da quitosana; e finalmente em 1060 cm^{-1} observa-se uma banda correspondente à deformação angular do C-O da quitosana. Observa-se que

as bandas centradas em 3371 cm^{-1} e 3266 cm^{-1} (atribuídas à deformação OH) e aquelas centradas em 2928 cm^{-1} e 2861 cm^{-1} (atribuídas às cadeias alquílicas) têm sua intensidade aumentada com a adição de polietilenoglicol, sendo que nenhuma banda nova foi observada. Todas as bandas foram atribuídas em acordo com a literatura (BRUGNEROTTO et al., 2001).

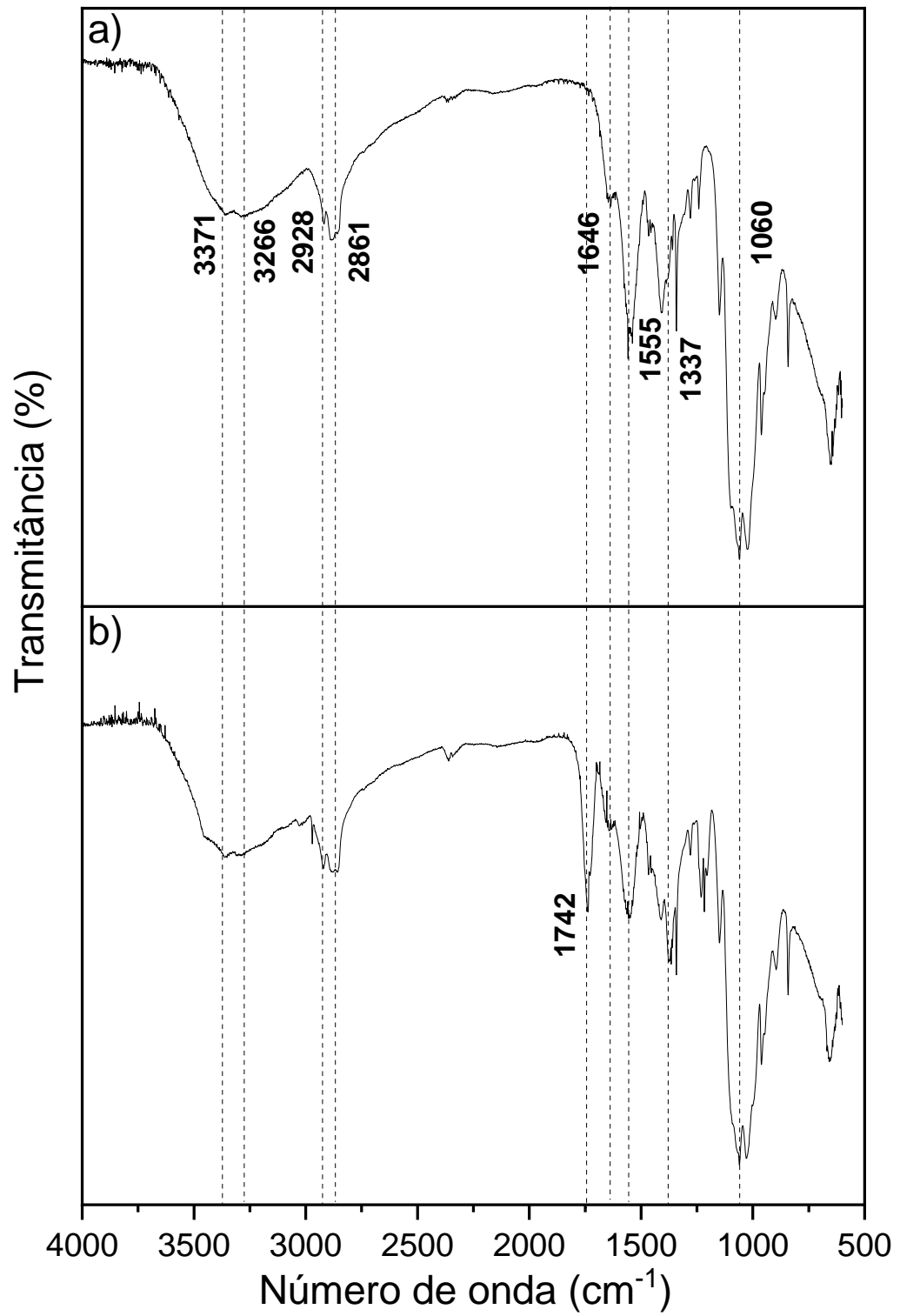
Os espectros de FTIR para a Qui(Figura13) mostram uma banda de absorção larga na região 2861 cm^{-1} , associada a deformação O-H sobreposta a deformação N-H, podemos observar uma banda de absorção em torno de 1646 cm^{-1} que corresponde ao estriamento -CH , a um pico intenso em 1555 cm^{-1} referente ao alongamento de C=O da amida I. A banda 1337 cm^{-1} da amida II mostra a deformação angular N-H e a amida III na banda 1060 cm^{-1} ocorre a deformação axial da quitosana, em 1742 cm^{-1} banda atribuída ao éter alifático da estrutura do citrato de sódio, composto utilizado no processo de redução do sal de ouro e síntese das AuNps.

Figura 12- Espectros de FTIR para a) quitosana, b) Qui/PEG 10%, c) Qui/PEG 30% e d) Qui/PEG 50%.



Fonte: Autor.

Figura 13- Espectros de FTIR para a) Qui/PEG30% e b) Qui/PEG30%AuNps



Fonte: Autor.

5.3 Medida de resistividade elétrica

A Tabela 1 apresenta os resultados de resistividade elétrica obtidos para as membranas. Conforme podemos observar, tanto os filmes finos de quitosana pura e quitosana mista apresentaram valores semelhantes de resistividade. Ainda, pode ser evidenciado que todas as amostras são resistivas, não demonstrando nenhuma diferença devido as oscilações apresentadas durante a análise. A quantidade de AuNps utilizada na formação das membranas (1mL) foi insuficiente para conferir ao material condutividade.

Tabela 1-Medida de resistividade elétrica

Quitosana 1% solução ácido acético 1%			
Amostra	Resistividade em folha de Membrana		
Amostra 1	55.773	61.64	59.94
Amostra 2	25.15	33.49	16.64
Quitosana 1% solução ácido acético 1% + 10% PEG (w/w)			
Amostra 1	50.44	39.37	31.38
Amostra 2	64.87	52.82	35.38
Quitosana 1% solução ácido acético 1% + 30% PEG (w/w)			
Amostra 1	68.37	57.82	26.59
Amostra 2	33.46	5.81	42.55
Quitosana 1% solução ácido acético 1% + 10% PEG(w/w)+AU			
Amostra 1	54.20	64.35	53.13
Amostra 2	67.52	64.64	65.70
Quitosana 1% solução ácido acético 1% + 50% PEG (w/w)			
Amostra 1	78	Fora de escala	Fora de escala
Amostra 2	Fora de escala	Fora de escala	Fora de escala

5.4 Ensaios mecânicos de tração

A Figura 14a mostra as curvas de força *versus* deslocamento obtidas a partir dos ensaios mecânicos de tração realizados para todas as amostras. Conforme podemos observar, a resistência a tração é maior para a amostra de quitosana pura, onde um valor máximo de 29,7 N foi obtido antes da ruptura da amostra. Já para as outras amostras, menores valores de força foram encontrados antes da ruptura, sendo que para as amostras Qui/PEG 10% e Qui/PEG 30% além da diminuição da resistência a tração, foi observado um aumento no alongamento (deslocamento). Ressalta-se ainda que o perfil da curva obtida para a amostra Qui/PEG 10% diferem do perfil obtido para as demais amostras, demonstrando uma menor resistência a tração, denotada pela menor inclinação na região de deformação elástica do ensaio, e um maior alongamento, sendo que a ruptura não é tão abrupta quanto para as outras amostras. Tal comportamento indica que para a membrana contendo 10% de PEG, as cadeias de quitosana foram efetivamente plastificadas, sugerindo maior elasticidade em relação as outras amostras.

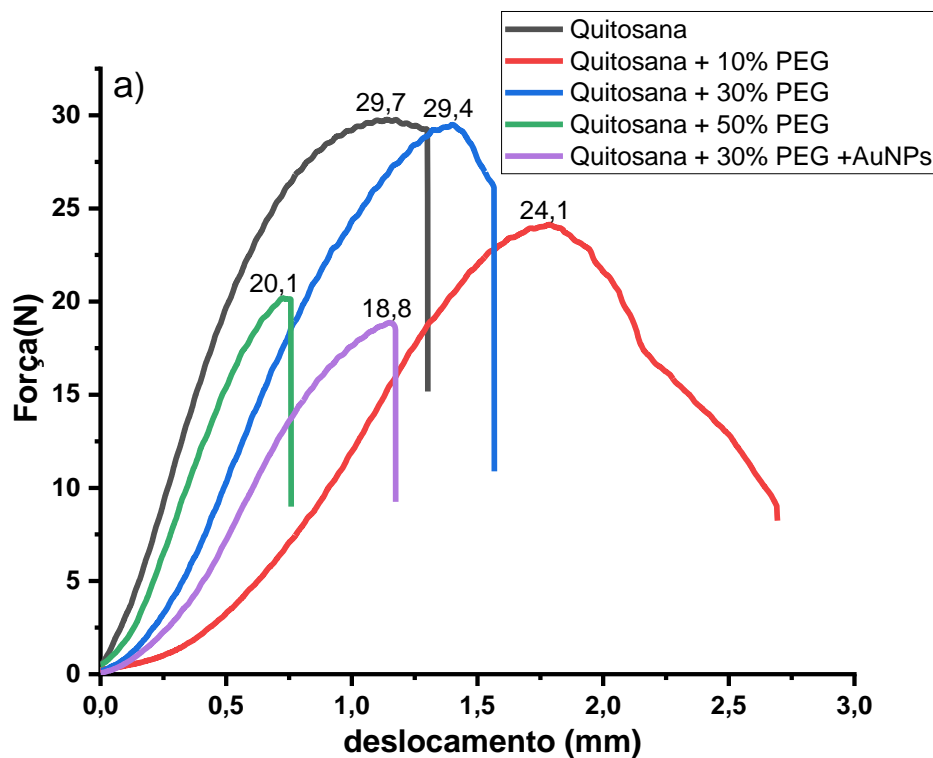
A fim de comprovar a maior elasticidade da amostra plastificada com 10% de PEG em comparação a amostra de quitosana pura, gráficos de tensão *versus* deformação foram plotados e são mostrados na Figura 14b. Através desse gráfico é possível determinar o valor de módulo de elasticidade (E) (ou módulo de Young), que é calculado a partir da tangente traçada na região de deformação elástica das amostras, utilizando a seguinte equação (1).

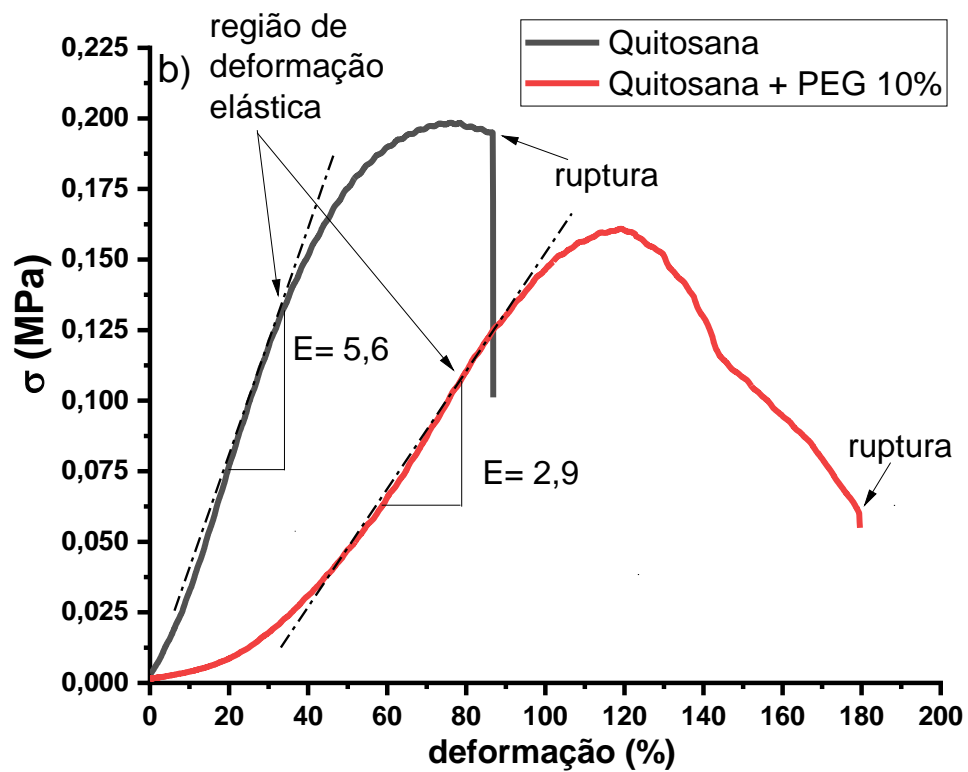
$$\sigma = E \times \varepsilon \text{ ou } E = \sigma/\varepsilon (\Delta\sigma/\Delta\varepsilon) \quad (1)$$

onde σ = valor da tensão (MPa), ε = deformação (mm) e E = módulo de elasticidade(MPa). Os módulos de elasticidade obtidos para as amostras de Qui pura e Qui/PEG 10% foram 5,6 e 2,9MPa, respectivamente. Quanto maior o valor de E, mais rígido é o material ou menor será a deformação elástica para uma mesma carga aplicada. Sendo assim, comprova-se que a membrana formada por quitosana é mais rígida do que a membrana plastificada com 10% de PEG, que demonstra comportamento mais elástico.

Conforme mencionado anteriormente, as cadeias poliméricas de quitosana apresentam fortes ligações de hidrogênio intermoleculares, resultando na rigidez da membrana formada. A inserção do plastificante (PEG) ocasiona a redução (quebra) dessas ligações, fazendo com que as cadeias tenham mais mobilidade em se afastar umas das outras e deslizarem umas sob as outras quando estão sob tração, refletindo em maior elasticidade da membrana (plastificada). A ilustração esquemática da medida FTIR mostrada na Figura 14.

Figura 14- Resistência a tração de membranas de quitosana pura e mistas com PEG e AuNPs.



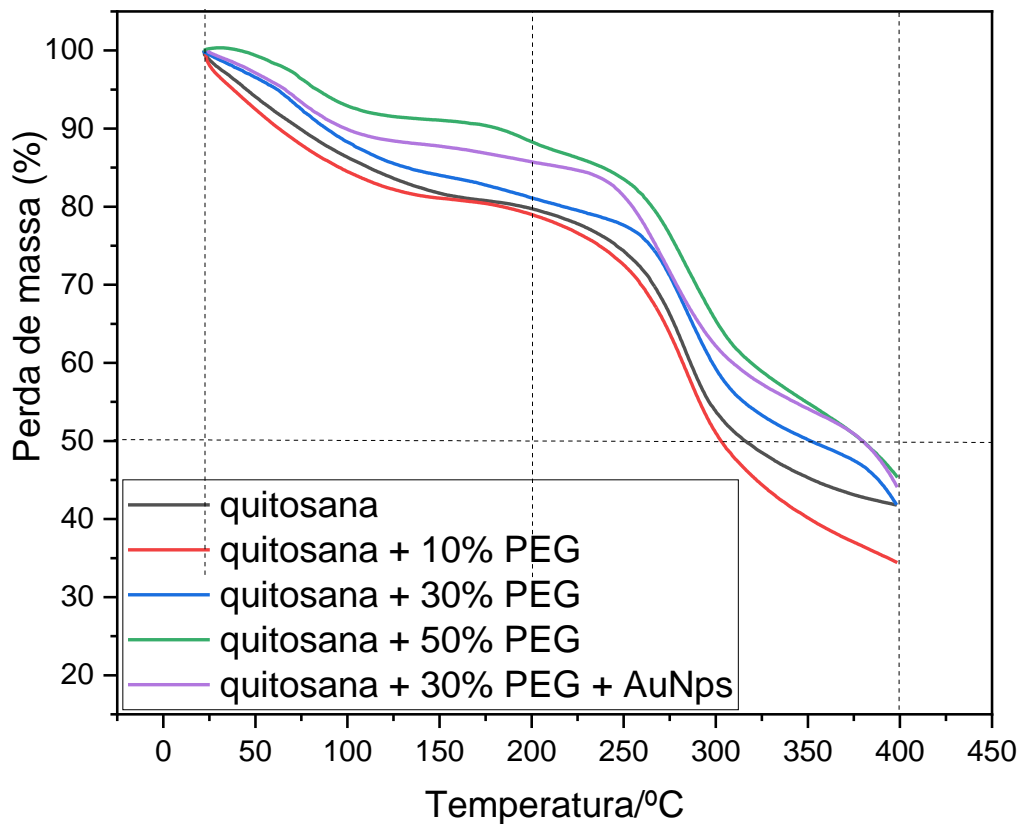


Fonte: Autor.

5.5 Análise Térmica – Termogravimetria (TGA)

Os termogramas apresentados na Figura 15 mostram a perda de massa (%) em função do aumento da temperatura. Como podemos observar, o perfil de perda de massa é semelhante para ambas as amostras, sendo que um primeiro estágio pode ser observado entre as temperaturas de 25 a 200°C, que pode ser atribuído a desidratação do material, e um segundo evento pode ser observado entre as temperaturas de 200 e 400 °C, correspondente a degradação das membranas.

Figura 15- Análise termogravimétrica da membrana de quitosana pura comparada as membranas com proporções de PEG (10%, 20% e 30%) e PEG30%_AuNps.



Fonte: Autor.

Membranas compostas de quitosana pura e Qui/PEG 10%, apresentaram a maior taxa de perda de massa nos dois estágios mencionados, perdendo cerca de 20% de sua massa inicial na temperatura de 200°C. Já a membrana formada por Qui/PEG 50% foi a que menos perdeu massa na mesma temperatura, cerca de 10%. A partir de 250°C há acentuada perda de massa para todas as amostras, indicando degradação. No geral, as membranas apresentaram boa estabilidade térmica, sendo que entre 10 e 20% de massa foi perdida até a temperatura de 200°C. Tal estabilidade é desejada uma vez que possibilita a utilização dos materiais em altas temperaturas.

6 CONCLUSÕES

Membranas sustentáveis, homogêneas e sem defeitos (bolhas, rachaduras etc.) à base de quitosana foram produzidas e caracterizadas. As membranas foram obtidas através da técnica de formação de filmes *casting* e a adição das moléculas de polietilenoglicol, nas porcentagens de 10% e 30%, atuando como plastificante, levou a um aumento na flexibilidade das membranas. Proporções demasiadas de plastificante (50%) e a inserção de nanopartículas de ouro (AuNps) na formação das membranas mostraram-se desfavoráveis às propriedades mecânicas do material. Testes de resistividade mostraram que a concentração de AuNps adicionada a membrana Qui/PEG 30% não alterou a resistividade (resistência a passagem de fluxo de elétrons) das membranas. Todas as membranas demonstraram alta resistividade elétrica, bem como boa estabilidade térmica em temperaturas até 200°C. A elasticidade promovida pela plastificação através da adição de PEG nas membranas de quitosana sugerem que a membrana produzida é um material promissor para uso como plataforma flexível no desenvolvimento de sensores vestíveis.

7 SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

- Adicionar maior quantidade de AuNps em membranas formadas por Qui/PEG 10% e realizar testes de resistividade na membrana formada (Qui/PEG 10%/AuNPs)
- Realizar ensaio de tensão *versus* deformação com a membrana Qui/PEG 10%/AuNPs, a fim de verificar se a elasticidade se mantém após a adição das AuNps
- Realizar ensaio de toxicidade na membrana Qui/PEG 10% e Qui/PEG 10%/AuNPs, a fim de comprovar a biocompatibilidade do material

8 REFERÊNCIAS

- AGROSSILVIPASTORIL, E. Determinação de ph e potássio em solos do meio norte de mato grosso utilizando eletrodos seletivos de íons. n. November, p. 0–3, 2014.
- AL-JUMAILI, A. et al. Plasma Treatment of Polymeric Membranes. In: **Non-Thermal Plasma Technology for Polymeric Materials**. [s.l.: s.n.].
- AMINABAD, N. S.; FARSHBAF, M.; AKBARZADEH, A. Recent Advances of Gold Nanoparticles in Biomedical Applications: State of the Art. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 77, n. 2, p. 123–137, 2019.
- ASWATHY, N. R. et al. Freestanding electrically conducting flexible membranes based on novel chitosan/PANI/rGO nanocomposites. **Materials Letters**, v. 259, p. 126777, 2020.
- BHUYAN, M. S. A. et al. Synthesis of graphene. **International Nano Letters**, 2016.
- BOOTH, T. J.; BAKER, M. A. B. **Nanotechnology: Building and Observing at the Nanometer Scale**. [s.l.] Elsevier Inc., 2017.
- BRUGNEROTTO, J. et al. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. **Polymer**, 2001.
- BUENO, S. I. O. Avaliação Estrutural De Dutos Com Defeitos De Corrosão Coincidentes Com a Solda Longitudinal. 2007.
- CALIL, S. S.; ROBERTO, P. Biossensores: estrutura, funcionamento e aplicabilidade. **6ª Mostra de Produção Científica da Pós-Graduação Lato Sensu da PUC Goiás**, 2011.
- CAVALHEIRO, E. **Influence of experimental factors on results of thermogravimetric analysis** *Química Nova*, 1995.
- CHEN, F. M.; LIU, X. **Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering** *Progress in Polymer Science*, 2016.
- CLARK, L. C.; LYONS, C. Electrode Systems for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 102, n. 1, p. 29–45, 1962.
- COSSY-GANTNER, A. et al. Artificial intelligence (AI) and global health: How can AI contribute to health in resource-poor settings? **BMJ Global Health**, 2018.
- COSTA, J. C. et al. Flexible Sensors—From Materials to Applications. **Technologies**, v. 7, n. 2, p. 35, 2019.
- DAMBORSKÝ, P.; ŠVITEL, J.; KATRLÍK, J. Optical biosensors. **Essays in Biochemistry**, 2016.

DANTAS, M. J. L. et al. Obtenção e caracterização de esferas de quitosana / hidroxapatita gerada in situ. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 11, n. 1, p. 18–24, 2016.

DEMETER, Á. Thermal Analysis of Pharmaceuticals. Edited by Duncan Q. M. Craig and Mike Reading. **ChemMedChem**, 2008.

DENARI, G. B.; CAVALHEIRO, É. T. G. Princípios e Aplicações de Análise Térmica. **Instituto de Química de São Carlos**, 2012.

DODDS, W. K.; WHILES, M. R. **Responses to Stress, Toxic Chemicals, and Other Pollutants in Aquatic Ecosystems**. [s.l: s.n.].

DURSun, S.; YAVUZ, E.; ÇETINKAYA, Z. In situ reduction of chloroauric acid (HAuCl₄) for generation of catalytic Au nanoparticle embedded triazine based covalent organic polymer networks. **RSC Advances**, 2019.

FLORES, M. B. H. et al. User-oriented finger-gesture glove controller with hand movement virtualization using flex sensors and a digital accelerometer. **2014 International Conference on Humanoid, Nanotechnology, Information Technology, Communication and Control, Environment and Management, HNICEM 2014 - 7th HNICEM 2014 Joint with 6th International Symposium on Computational Intelligence and Intelligent In**, p. 4–6, 2014.

GOPINATH, S. C. B.; LAKSHMIPRIYA, T. **Nanobiosensors for biomolecular targeting**. [s.l: s.n.].

HAN, S. T. et al. An Overview of the Development of Flexible Sensors. **Advanced Materials**, v. 29, n. 33, p. 1–22, 2017.

HIBBELER, R. C. **Resistência de Materiais - 5ª Ed.**, 2004.

<https://biopdi.com.br/ensaios-mecanicos/maquina-universal-de-ensaios/50kgf/><acessado em 10 julho de 2021>

KAZEMI-DARSANAKI, R. et al. Biosensors: Functions and Applications. **Journal of Biology and Today's World**, 2013.

KENKEL, J. **Analytical Chemistry for Technicians**. [s.l: s.n.].

KIM, J. et al. Wearable biosensors for healthcare monitoring. **Nature Biotechnology**, v. 37, n. 4, p. 389–406, 2019.

KUMAR, D. et al. Gold nanoparticles: An era in bionanotechnology. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 3, p. 397–409, 2013.

LACERDA, C. D. et al. Produção de nanopartículas de quitosana reticulada com tripolifosfato para aplicação biotecnológica. **18ª Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes**, v. 1, p. 4, 2016.

LAURENS, S.; DEBY, F. Electrochemical Methods. In: **Non-destructive Testing and Evaluation of Civil Engineering Structures**. [s.l: s.n.].

LIMA, H. R. S. et al. **Electrochemical sensors and biosensors for the analysis of antineoplastic drugs***Biosensors and Bioelectronics*, 2018.

LU, Y. et al. **Bioresponsive materials***Nature Reviews Materials*, 2016.

LUCAS ET. AL. **Lucas, Soares, Monteiro - 2001 - Caracterização de Polímeros - Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica**, 2001.

MALHOTRA, B. D.; ALI, M. A. **Nanomaterials in Biosensors**. [s.l: s.n.].

MATHEW, M. et al. **Flexible and wearable electrochemical biosensors based on two-dimensional materials: Recent developments***Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2021.

MAURICIO, R.; FALLEIRO, M. Determinação experimental de dados de equilíbrio líquido-vapor de misturas binárias de ésteres graxos etílicos e ácidos graxos através de calorimetria exploratória diferencial. p. 135, 2012.

MEHROTRA, P. Biosensors and their applications - A review. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 6, n. 2, p. 153–159, 2016.

MERCANTE, L. A. et al. Electronic tongue based on nanostructured hybrid films of gold nanoparticles and phthalocyanines for milk analysis. **Journal of Nanomaterials**, v. 2015, 2015.

MIGLIORINI, F. L. et al. Voltammetric cadmium(II) sensor based on a fluorine doped tin oxide electrode modified with polyamide 6/chitosan electrospun nanofibers and gold nanoparticles. **Microchimica Acta**, n. li, p. 2–9, 2017.

MORAIS, V. Vinicius Souza Moraes. 2016.

MOREIRA, C. S. et al. Biosensores: tecnologia e Aplicações. **Universidade Federal da Paraíba**, 2010a.

MOREIRA, G. F. et al. Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos. **Produto & Produção**, v. 11, n. 1, p. 22–29, 2010b.

NAG, A.; MUKHOPADHYAY, S. C.; KOSEL, J. Wearable Flexible Sensors: A Review. **IEEE Sensors Journal**, v. 17, n. 13, p. 3949–3960, 2017.

NEETHIRAJAN, S. **Recent advances in wearable sensors for animal health management***Sensing and Bio-Sensing Research*, 2017.

OLIVEIRA, A. E. F. DE. *Biossensores e a Indústria Alimentar*. 2014.

OTHMAN, R. N.; WILKINSON, A. N. Carbon nanotube hybrids and their polymer nanocomposites. In: **Synthesis, Technology and Applications of Carbon Nanomaterials**. [s.l: s.n.].

PAULA, A. Desenvolvimento e Caracterização de filmes de quitosana reforçados com whiskers de beta-quitina. *Desenvolvimento e Caracterização de filmes de quitosana reforçados com whiskers de beta-quitina*. p. 47, 2017.

PEIXOTO, R. T. R. DA C. ANÁLISE TÉRMICA DE UMA RESINA COMPOSTA DE NANOPARTÍCULAS : CARACTERIZAÇÃO E ENVELHECIMENTO COMPOSTA DE NANOPARTÍCULAS : 2008.

PEROBELLI, G. et al. Esferas de quitosana: produção de bases de schiff. v. 3, p. 402–409, 2015.

POHANKA, M. **Overview of piezoelectric biosensors, immunosensors and DNA sensors and their applications***Materials*, 2018.

RAD, A. G.; ABBASI, H.; AFZALI, M. H. Gold nanoparticles: Synthesising, characterizing and reviewing novel application in recent years. **Physics Procedia**, v. 22, p. 203–208, 2011.

RAJCHAKIT, U.; SAROJINI, V. Recent Developments in Antimicrobial-Peptide-Conjugated Gold Nanoparticles. **Bioconjugate Chemistry**, v. 28, n. 11, p. 2673–2686, 2017.

RAMANATHAN, K.; DANIELSSON, B. Principles and applications of thermal biosensors. **Biosensors and Bioelectronics**, 2001.

REZENDE, R. R.; SOCCOL, C. R.; FRANÇA, L. R. **Biotecnologia aplicada à agro&indústria: Fundamentos e aplicações**. [s.l: s.n.].

RIBEIRO, C. Termogravimetria de. n. June, 2014.

SAJID, M. et al. Impact of nanoparticles on human and environment: review of toxicity factors, exposures, control strategies, and future prospects. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 6, p. 4122–4143, 2015.

SANFELICE, R. C. et al. Synthesis of a nanocomposite containing a water-soluble polythiophene derivative and gold nanoparticles. **Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics**, v. 54, n. 13, 2016.

SAVI, L. K. CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) DAS FRAÇÕES RICAS EM GLUTENINA DO TRIGO (*Triticum aestivum*, CULTIVAR BRS-PARRUDO) OBTIDAS POR DIFERENTES MÉTODOS DE EXTRAÇÃO. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

SCHAUDIES, R. P. **Biological Identification: DNA Amplification and Sequencing, Optical Sensing, Lab-On-Chip and Portable Systems**. [s.l: s.n.].

SHARMA, G. et al. **Potential of Spectroscopic Techniques in the Characterization of “Green Nanomaterials”**. [s.l.] Elsevier Inc., 2018. v. 1

SHRIVASTAVA, S.; TRUNG, T. Q.; LEE, N. E. **Recent progress, challenges, and prospects of fully integrated mobile and wearable point-of-care testing systems for self-testing** *Chemical Society Reviews*, 2020.

SIERRA ALONSO, I. et al. **Análisis instrumental. Algunas herramientas de enseñanza-aprendizaje adaptadas al Espacio Europeo de Educación Superior**. [s.l: s.n.].

SILVA, H. S. R. C.; SANTOS, K. S. C. R. DOS; FERREIRA, E. I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. *Química Nova*, v. 29, n. 4, p. 776–785, 2006.

SILVA, M. G. et al. Caracterização De Filmes À Base De Quitosana. v. 2, p. 1710–1715, 2015.

SIN, M. L. et al. **Advances and challenges in biosensor-based diagnosis of infectious diseases** *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2014.

SUDAK, N. L.; HARVIE, J. Integrative Strategies for Planetary Health. In: **Integrative Medicine: Fourth Edition**. [s.l: s.n.].

TIBOLA, A. P. O. V. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE A ISONIAZIDA E EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS Curitiba Curitiba. 2009.

WANDELT, K. **Encyclopedia of interfacial chemistry: Surface science and electrochemistry**. [s.l: s.n.].

WATKINSON, A. J. et al. MENDELEY_20210126174644. **Journal of Chromatography A**, 2012.

XU, F. et al. **Recent developments for flexible pressure sensors: A review** *Micromachines*, 2018.

YADID, M.; FEINER, R.; DVIR, T. Gold Nanoparticle-Integrated Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Nano Letters*, v. 19, n. 4, p. 2198–2206, 2019.

YE, C. et al. De Novo Synthesis and Assembly of Flexible and Biocompatible Physical Sensing Platforms. **Advanced Materials Technologies**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2019.

YOON, J. Y. **Basic principles of electrochemical biosensing using a smartphone**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

ZHU, Z. Gold nanoparticle based biosensors. In: **New Developments in Gold Nanomaterials Research**. [s.l: s.n.].