



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

FELLYPE DIORGENNES CORDEIRO GOMES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE Ga-MIL-116 DECORADA COM NPsAg PARA
NEOFORMAÇÃO ÓSSEA**

FELLYPE DIORGENNES CORDEIRO GOMES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE Ga-MIL-116 DECORADA COM NPsAg PARA
NEOFORMAÇÃO ÓSSEA**

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: Dr. José Yago Rodrigues Silva

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária Fernanda Bernardo Ferreira, CRB4-2165

G633s Gomes, Fellype Diorgennes Cordeiro Gomes
 Síntese e caracterização de ga-MIL-116 decorada com npsag para
 neoformação óssea / Fellype Diorgennes Cordeiro Gomes. – 2020.
 73 f.: il., fig., tab.

 Orientador: Severino Alves Júnior.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
 Ciência de Materiais, Recife, 2020.
 Inclui referências.

 1. Materiais não metálicos. 2. Metal-organic Framework.. 3. Gálio. I. Alves
 Júnior, Severino (orientador). II. Título.

620.19

CDD (23. ed.)

UFPE- CCEN 2021 - 106

FELLYPE DIORGENNES CORDEIRO GOMES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE Ga-MIL-116 DECORADA COM NPsAg PARA
NEOFORMAÇÃO ÓSSEA**

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.

Aprovado em: 05/11/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Severino Alves Júnior (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Eduardo Padrón Hernández (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dra. Jamylle Nunes de Souza Ferro (Examinadora Externa)

Universidade federal de Alagoas

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer a Deus pela dádiva da vida e me 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 ao meu pai e a minha mãe, **José Nelson e Maria da Penha** meus exemplos de vida, minha força, por todo cuidado, carinho, atenção, amor incondicional e por todos os sacrifícios que sempre fez e faz por mim.

Agradeço a **Celso Júnior** por sempre estar presente nas horas que mais preciso, por seu afeto e carinho para comigo, e nunca me deixar desistir desta caminhada.

Agradeço aos meus irmãos **Yara, Francisco e Yanne** por todas as palavras de incentivo, força, carinho e por sempre me fazerem acreditar que sou o melhor irmão do mundo, obrigada por tudo. Aos meus sobrinhos Everto, Gustavo Filho, Maria Eduarda, Eloísa, Calebe, Maria Cecília e Isis, e Aluízio (*In Memoria*).

Aos meus Avôs Francisco Noel (Chico Noel), Marizete Cordeiro, José (Lagoão) e Nazaré (*In Memoria*), aos tios e primos da família Cordeiro e Gomes.

Agradeço ao casal que me acolheram de braços abertos e não me deixando faltar nada, **Elibe e Emanuel**.

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 e Edielen por todas as contribuições no meu trabalho, e amiga Mônica de Sá.

Aos meus amigos, Dayane, Éder, Emilia, Suênio, Vanella Daniella, Iris.

Obrigada aos professores do Departamento de Ciência de Materiais que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação.

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

Muito obrigado a todos!

Nunca deixe ninguém te dizer que não pode fazer alguma coisa. Se você tem um sonho tem que correr atrás dele. As pessoas não conseguem vencer e dizem que você também não vai vencer. Se você quer uma coisa corre atrás.

(À procura da felicidade, 2006)

RESUMO

A periodontite é uma patologia de caráter inflamatório que ocorre nos tecidos de suporte dental, decorrente de uma infecção induzida pelo biofilme periodonto patogênico. Respostas inflamatório-imunológicas do hospedeiro aos microrganismos periodontais são responsáveis pela maior parte dos danos teciduais observados nessa patologia, tais como a perda da inserção periodontal e a perda de tecido ósseo. A inexistência de fármacos com capacidade de estimular a neoformação óssea e a efetividade na ação antimicrobiana torna as terapias periodontias um grande desafio na área odontológica. Este trabalho descreve o desenvolvimento de um compósito *Metal-Organic Frameworks* (MOF) de gálio decorado com nanopartículas de prata. Assim, objetiva-se a preparação e a caracterização da MOF e compósito da MOF, respectivamente, Ga-MIL-116 e NPsAg@Ga-MIL-116. Este mecanismo foi avaliado via caracterização por: difração de raios-x (DRX); espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR); espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta (UV-Vis); análise termogravimétrica (TGA); microscopia eletrônica de varredura (MEV); espalhamento dinâmico de luz (Dynamic Light Scattering – DLS) e potencial zeta. Essas caracterizações demonstraram a evidência da presença da nanopartícula de prata no Ga-MIL-116. Utilizou-se ainda de testes biológicos com células osteoblastos do tipo MG-63 para viabilidade celular, nos quais se confirmou a diminuição da viabilidade celular devido ao compósito da NPsAg@Ga-MIL-116, com concentração de 12,5 e 50 µg/ml. Os resultados de forma geral apontam que o compósito NPsAg@Ga-MIL-116, desenvolvido nesta pesquisa, apresentam viabilidades para estudos futuros para a neoformação óssea, podendo contribuir significativamente para utilização em terapias periodontais.

Palavras-chave: *Metal-organic Framework*. Gálio. Nanopartículas de Prata. Periodontite. Célula MG-63.

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory pathology that occurs in dental support tissues, resulting from an infection induced by periodontopathogenic biofilm. Inflammatory and immunological host responses to periodontal microorganisms are responsible for most of the tissue damage observed in this pathology, such as loss of periodontal insertion and loss of bone tissue. The inexistence of drugs with capacity to stimulate bone neoformation and the effectiveness in the antimicrobial action makes periodontal therapies a great challenge in the dental area. This work describes the development of a Metal-Organic Frameworks (MOF) composite of gallium decorated with silver nanoparticles. Thus, it aims the preparation and characterization of MOF and MOF composite, respectively, Ga-MIL-116 and NPsAg@Ga-MIL-116. This mechanism was evaluated via: X-ray diffraction (XRD); Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR); Ultraviolet Photoelectron Spectroscopy (UPS); Thermogravimetric Analysis (TGA); Scanning electron microscope (SEM); Dynamic light scattering (DLS) and Zeta potential. These characterizations demonstrated the evidence of the presence of silver nanoparticle in the decorated MOF. It was also used biological tests with osteoblasts type MG-63 for cell viability, in which it was confirmed the decrease of cell viability due to the NPsAg@Ga-MIL-116 composite, with concentration of 12.5 and 50 µg/ml. The results show that the NPsAg@Ga-MIL-116 composite, developed in this research, presents viability for future studies for bone neoformation, being able to contribute significantly for use in periodontal therapies.

Keywords: Metal-organic Framework. Gallium. Silver nanoparticles. Periodontitis. MG-63 Cell.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração dos blocos de construção e estrutura de MOF.....	17
Figura 2 -	MOF-5 baseada em SBUs, contendo íon metálico de $Zn_4O(CO_2)_6$ e ligante orgânico H_2BDC	18
Figura 3-	Instrumentação necessária para Sínteses Hidro/Solvotérmicas: a) O reator de teflon, com sua perspectiva interna e b) Estufa.....	19
Figura 4 -	Representação geral das potenciais aplicações apresentadas pelos MOFs.....	20
Figura 5-	Representação 3D do sistema ortorrômbico poliédrica da estrutura do Ga-MIL-116.....	23
Figura 6 -	NPsAg atravessando a parede celular e liberando íons prata que se ligam com enzimas e DNA.....	26
Figura 7 -	Componentes celulares do tecido ósseo.....	27
Figura 8 -	Fases da gengiva saudável a periodontite avançada.....	30
Figura 9 -	Esquema das sínteses realizadas.....	35
Figura 10 -	Esquema do processo de análise de uma amostra no FTIR	36
Figura 11 -	Tipos de curvas TGA. (a) Ausência de decomposição com liberação de produtos voláteis. (b) Curva característica de processos de dessorção e secagem. (c) Decomposição em um único estágio. (d) e (e) Decomposição em vários estágios. (f) Reação com aumento de massa.....	39
Figura 12-	Atenuação do feixe de radiação por uma solução absorvente.....	40
Figura 13-	Diagrama esquemático do aparelho de DLS.....	42
Figura 14-	a) Ga-MIL-116 e b) Formação de Nanopartículas de prata (NPsAg@Ga-MIL-116).....	44
Figura 15 -	Padrão experimental de raios X de pó do Ga-MIL-116 e padrão calculado para o Ga-MIL-116.....	46
Figura 16 -	Estrutura da rede metal-orgânica do Ga-MIL-116.....	47
Figura 17-	Padrão experimental de raios X de pó do Ga-MIL-116, padrão calculado para a NPsAg e padrão experimental para a NPsAg@Ga-MIL-116.....	48

Figura 18-	Espectro de absorção de infravermelho do ácido melítico, Ga-MIL-116 e do NPsAg@Ga-MIL-116.....	50
Figura 19-	Análise Termogravimétrica do ligante ácido melítico, Ga-MIL-116 e do NPsAg@Ga-MIL-116.....	52
Figura 20-	Uv-visível do Ácido melítico, Ga-MIL-116, NPsAg@Ga-MIL-116 e NpsAg.....	54
Figura 21-	Micrografias de MEV para a Ga-MIL-116 a) magnificação de 500nm, b) magnificação de 5µm e c) magnificação de 1µm.....	55
Figura 22-	Micrografias de MEV para o composto NPsAg@Ga-MIL-116 com metalização a) magnificação de 500nm, b) magnificação de 2µm; sem metalização c) magnificação de 2µm (SE) e d) magnificação de 2µm (BSE).....	56
Figura 23-	Efeitos de Ga-MIL-116, NPsAg e NPsAg @ Ga-MIL-116 na viabilidade das células MG-63 (24 horas).....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resumo das MOFs de Ga relatadas.....	22
Tabela 2 -	Cálculo de rendimento para MOF do Ga-MIL-116.....	45
Tabela 3 -	Dados cristalográficos da rede metal-orgânica Ga-MIL-116.....	46
Tabela 4-	Comparação do ângulo de difração experimental do NPsAg@Ga-MIL-11 com o padrão Arquivo JCPDS 04-0783.....	47
Tabela 5 -	Valores de absorbância das bandas observadas nos espectros do FTIR.....	51
Tabela 6 -	Diâmetro Hidrodinâmico (DH), índice de polidispersidade (IP) potencial zeta (ζ) dos materiais sintetizados: Ga-MIL-116, NPsAg@Ga-MIL-116 e NPsAg.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍGLAS

AgNO ₃	Nitrato de prata
DLS	Dynamic Light Scattering
DRX	Difração de raios X
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
Ga	Gálio
Ga(NO ₃) ₃	Nitrato de Gálio
GaF ₃ .3H ₂ O	Fluoreto de gálio
Ga-MIL-116	MOF de gálio
HNO ₃	Ácido nítrico
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MOF	<i>Metal-Organic Frameworks</i>
MTT	Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difenil tetrazólio)
Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇	Citrato de sódio
NpsAg	Nanopartículas de Prata
NPsAg@Ga-MIL-116	MOF de gálio decorada com nanopartículas de prata
pH	Potencial hidrogeniônico
PZ	Potencial zeta
TGA	Análise termogravimétrica
UV-Vis	Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	OBJETIVO GERAL.....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1	METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOF).....	17
3.1.1	MOF de gálio (Ga-mil-116).....	21
3.2	NANOPARTÍCULAS DE PRATA – NpsAg.....	24
3.2.1	Ação antimicrobiana da NpsAg.....	25
3.3	TECIDO ÓSSEO.....	27
3.4	PERIODONTITE.....	29
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1	REAGENTES.....	33
4.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	33
4.2.1	Preparação do nitrato de gálio III $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$.....	33
4.2.2	Síntese do Ga-MIL-116.....	33
4.2.3	Síntese das nanopartículas de prata – (NpsAg).....	34
4.2.4	Síntese de nanopartículas de prata decorando o Ga-MIL-116 - (NPsAg@Ga-MIL-116).....	34
4.3	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	36
4.3.1	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de fourrier (FTIR).....	36
4.3.2	Difração de raios x (DRX).....	37
4.3.3	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	38

4.3.4	Análise termogravimétrica (TGA).....	38
4.3.5	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta (UV-VIS).....	40
4.3.6	Espalhamento dinâmico de luz (dynamic light scattering – DLS) e potencial zeta.....	41
4.4	ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	43
4.4.1	Cultura de células.....	43
4.4.2	Ensaio de viabilidade celular.....	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
5.1	DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....	45
5.2	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	49
5.3	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA).....	52
5.4	ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA (UV-VIS).....	53
5.5	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	54
5.6	ESPALHAMENTO DINÂMICO DE LUZ – (DLS) e POTENCIAL ZETA (PZ).....	57
5.7	VIABILIDADE CELULAR DO NPsAg, Ga-MIL-116 e NPsAg@Ga-MIL-116 EM células MG-63.....	58
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
7	SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS.....	62
	REFERÊNCIAS.....	63

1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, surgiram vários estudos com ênfase em métodos auxiliares para realçar a resposta em meios biológicos, no que diz respeito ao processo de neoformação óssea. Neste sentido, pesquisas envolvendo materiais para preenchimento de defeitos ósseos passaram a ser empregadas para estabelecer a continuidade entre as extremidades ósseas e fornecer estímulos a osteogênese (TEIXEIRA, 2012). Neste caso, a neoformação é inerente à reconstituição de uma parte perdida ou lesada, de tal forma que a arquitetura e a função dos tecidos dessas áreas sejam completamente recuperadas (LIMA; SEABRA, 2010).

Especialmente, em tratamentos periodontais regenerativos, existe uma busca por procedimentos que restaurarem partes dos tecidos de sustentação dos dentes que foram perdidos devido à periodontite, infecção bacteriana dos tecidos, ligamentos e ossos específicos que envolvem e sustentam seus dentes, coletivamente conhecidos como periodonto (LIMA; SEABRA, 2010). Assim, corroborando com a necessidade de estudos e pesquisas que possam contribuir para o enfrentamento desses desafios e para a produção de fármacos que sejam capazes de sanar tais problemas, especificamente, na área de odontologia, se faz necessário o desenvolvimento e aprimoramento de materiais que permitam produzir resultados satisfatórios de estímulo à neoformação óssea e de efetiva ação antimicrobiana torna as terapias periodontias.

Dentre esses materiais, incluem-se os materiais baseados em gálio (Ga) que há alguns anos são utilizados pela medicina. Além de ser efetivo na inibição de reabsorções ósseas pela sua ação nos osteoclastos, o gálio também se destaca por possuir uma ação estimulante de osteoblastos, favorecendo a neoformação óssea (STRAZIC, 2015).

Outros materiais que merecem destaque são os *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) e as *nanopartículas de prata* (NpsAg). As MOFs consistem em uma classe de materiais porosos, com elevada área superficial (LI *et al.*, 1999). Desta forma, o campo de pesquisas em MOFs cresce acirradamente devido as suas inúmeras propriedades e aplicações, principalmente nas áreas de adsorção, catálise, baterias, células de combustível, supercapacitores, entrega de fármaco (*drug delivery*), agentes de contraste para imageamento, marcadores biológicos e marcadores e/ou sensores luminescentes. Por sua dimensão entre um e cem nanômetros (RARTNER, 2002), a *nanopartícula de prata* (NPsAg) é essencial em processos que exijam penetração da membrana celular, sem prejudicar seu funcionamento (MORONES, 2005; SHARMA, 2008) e que possam

impedir o crescimento e a infectividade de microorganismos no interior celular.

Desta forma, propõe-se nesse trabalho utilizar a junção das propriedades de MOF de gálio e nanopartículas de prata no desenvolvimento da síntese e caracterização de um compósito para aplicação em processos que necessitem neoformação óssea e ação antimicrobiana.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo central desenvolver um novo compósito de MOF de gálio decorado com nanopartículas de prata (NPsAg@Ga-MIL-116) que possua significativa capacidade de promover ou acelerar a neoformação óssea em terapias periondontais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Desenvolver uma síntese de Ga-MIL-116 pelo método hidro/solvotermal;
- ✓ Sintetizar nanopartículas de prata (NPsAg);
- ✓ Desenvolver uma síntese do compósito de MOF de gálio com nanopartículas de prata (NPsAg@Ga-MIL-116);
- ✓ Determinar as propriedades estruturais do material sintetizado através da técnica de difração de raios-X e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier;
- ✓ Determinar morfologia do material sintetizado através da técnica de microscopia eletrônica de varredura;
- ✓ Determinar a viabilidade celular do material sintetizado.

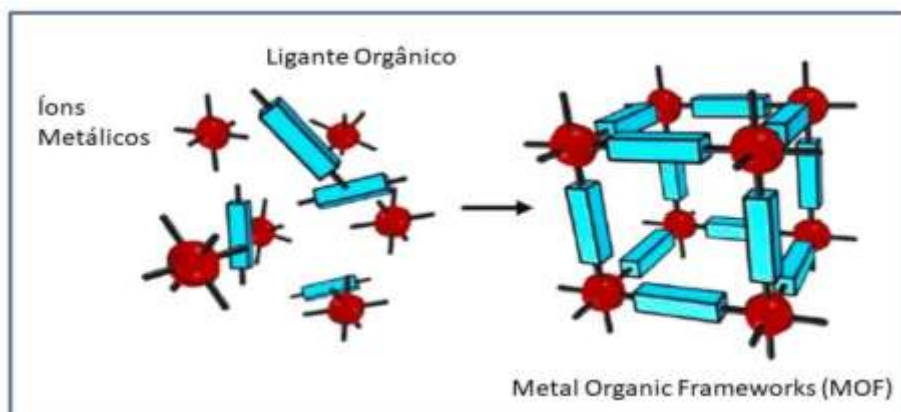
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOF)

Metal-Organic Frameworks (MOF) são polímeros de coordenação, ou seja, formados pela conexão de íons metálicos e ligantes orgânicos, de estrutura aberta com a presença de cavidades potencialmente vazias (BATTEN; CHAMPNESS, 2012). O interesse em polímeros de coordenação porosos e MOFs começou apenas em 1990. Em 1989 e 1990, o trabalho de Hoskins e Robson estabeleceu a base para o futuro das MOFs. Em seu artigo, os pesquisadores já mencionavam o que foi mostrado posteriormente por muitos cientistas, como a formação de uma ampla gama de produtos cristalinos, microporosos, sólidos estáveis, com permuta iônica, sorção de gás ou propriedades catalíticas e que permitem a introdução de grupos funcionais por modificação pós-síntese. No final da década de 1990, o trabalho seminal do Prof. Omar Yaghi, da Universidade da Califórnia em Berkeley, que tinha como objetivo a “síntese de uma estrutura metal-orgânica excepcionalmente estável e altamente porosa”, contribuiu de forma significativa para o crescimento e interesse de pesquisas com MOFs (EDDAOUDI; MOLIER *et al.*, 2001).

As MOFs possuem unidades que formam suas estruturas, chamadas de *subunidades de construção*. Estas subunidades são compostas de íons metálicos conectados por ligantes orgânicos via ligações covalentes coordenadas. Na figura 1, observa-se blocos de construção e a estrutura de MOFs, no qual os nós inorgânicos são *clusters* metálicos ou íons metálicos, enquanto que os ligantes orgânicos são geralmente carboxilatos (RCOO^-) (FURUKAWA *et al.*, 2013).

Figura 1 - Ilustração dos blocos de construção e estrutura de MOF



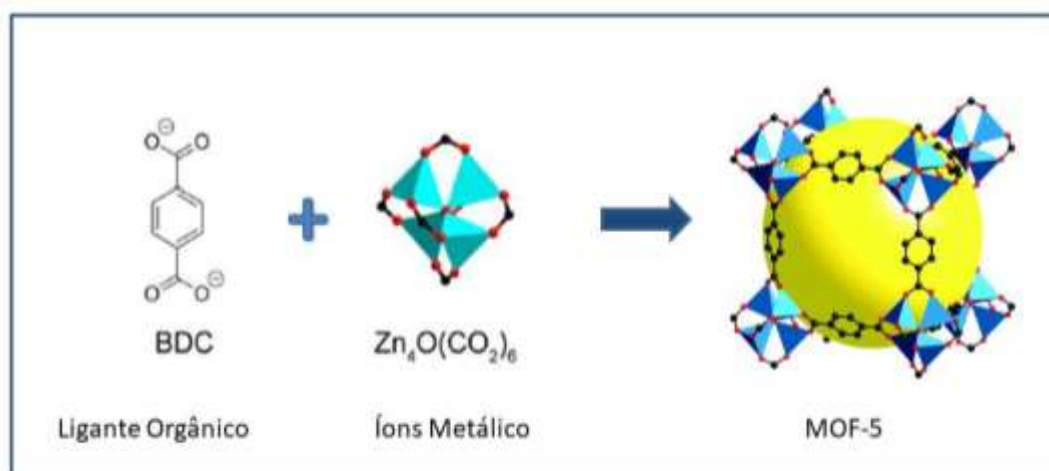
Fonte: Adaptado de Dhakshinamoorthy e Garcia (2014).

Cada MOF possui unidades de construção secundária (Secondary Building Units - SBUs), termo herdado das zeólitas, para descrição estrutural dos mais diversos tipos de nós inorgânicos e suas possíveis formas de conexão com o ligantes orgânicos. As SBUs são fragmentos baseados em complexos moleculares e clusters, os quais exibem espaços geometricamente favoráveis para a coordenação de possíveis linkers (EDDAOUDI e MOLIER *et al.*, 2001).

Geralmente consistem em redes de três dimensões formadas por junções com um metal (por exemplo, Al^{+3} , Cr^{+3} , Cu^{+2} , ou Zn^{+2}) e pontes com grupos de ligantes orgânicos (por exemplo, o carboxilato). Estruturas metal-orgânicas podem ser projetadas de forma sistemática, baseadas na mudança de natureza do ligante orgânico e/ou alterando a fração inorgânica, bem como, na forma de ligação das estruturas para produzir uma rede. Esta adaptabilidade notável das MOFs é a característica fundamental que as distingue dos demais tradicionais materiais porosos, como por exemplo, as zeólitas (SABOUNI; KAZEMIAN; SOHRAB, 2014).

A primeira estrutura metal-orgânica em três dimensões relatada na literatura, foi a MOF-5 e sintetizada a partir da abordagem SBU. A combinação entre um *sal de zinco* e a molécula orgânica *ácida benzeno-1,4-dicarboxílico* (H_2BDC) origina clusters metálicos interconectados por moléculas orgânicas (LI *et al.*, 1999). Abaixo na figura 2, verifica-se a estrutura da MOF-5.

Figura 2 - MOF-5 baseada em SBUs, contendo íon metálico de $\text{Zn}_4\text{O}(\text{CO}_2)_6$ e ligante orgânico H_2BDC .



Fonte: Adaptado de LI *et al.* (1999).

Em geral, a síntese da MOF é obtida através de automontagem em solução ou em estado sólido, realizada sob condições moderadas, envolvendo a reação de um metal de transição, o qual atua como uma junção com um ligante orgânico, que atua como uma ponte linear, para formar uma estrutura dimensional infinita (PAPAEFSTATHIOU; MACGILLIVRAY, 2003). Técnicas convencionais têm fornecido resultados satisfatórios. Do ponto de vista da pesquisa básica, esforços têm sido empregados no desenvolvimento de rotas sintéticas e técnicas que permitam a diminuição do tempo de síntese, produção de cristais pequenos, com distribuição de tamanho uniforme e alto rendimento (STOCK; BISWAS, 2012; LEE; KIM; AHN, 2013).

Dentre as mais utilizadas técnicas, podemos mencionar a Hidro/Solvotérmica que refere-se às vias Hidrotérmica e à Solvotérmica. Na técnica Hidrotérmica, a MOF é sintetizada por aquecimento elétrico, no qual, os precursores são tipicamente dissolvidos e/ou suspensos em solventes polares (água, álcoois, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo, etc.), formando soluções diluídas, acomodadas em recipientes selados (reator de teflon revestido com capa metálica ou tubos de vidro) e então submetidos a aquecimento. Dominantemente, esses métodos acontecem em intervalos de 120°C e 260°C, com autogeração da pressão, ocasionando, quase sempre, na obtenção dos cristais (ZUBIETA, 2003). A Figura 3 demonstra os itens empregados neste processo.

Figura 3- Instrumentação necessária para Sínteses Hidro/Solvotérmicas: a) O reator de teflon, com sua perspectiva interna e b) Estufa.



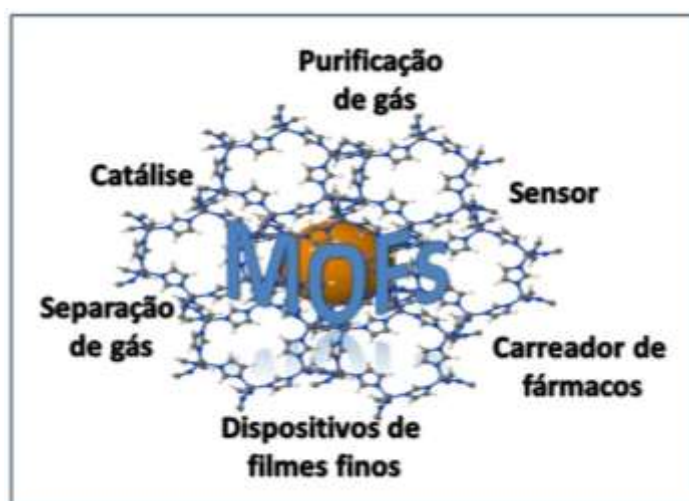
Fonte: O autor (2020).

A técnica Sonoquímica, além de induzir o aumento na taxa de nucleação e redução no tempo de síntese, também viabiliza a diminuição e a uniformização do tamanho das partículas, em relação à técnica Solvotérmica convencional (fazem uso de resistência elétrica para geração de calor). Esta técnica consiste em introduzir no meio reacional uma sonda de ultrassom com amplitude de potência ajustável. Durante a sonicação, há a formação e colapso de pequenas bolhas na superfície da sonda, produzindo temperaturas locais da ordem de 5000 K e pressões da ordem de 1000 bar. (LEE; KIM; AHN, 2013).

Na síntese de compostos metal-orgânicos pela rota eletroquímica, empregando eletrodos ativos, os íons metálicos são fornecidos continuamente através da dissolução anódica e reagem com os ligantes dissolvidos em um meio eletrolítico. A deposição do metal no cátodo é evitada utilizando-se solventes próticos, resultando na geração de hidrogênio. Esta técnica permite um processo contínuo e possibilita o processamento de uma quantidade maior de material (LEE; KIM; AHN, 2013)

Diante dos avanços com pesquisas na síntese de MOFs, muitos campos de aplicações estão sendo desenvolvidos, sendo empregados como precursores exclusivos para a construção de materiais inorgânicos funcionais com possibilidades de projeto inigualáveis, como carbonos, compostos à base de metais e seus compósitos. A Figura 4 representa esquematicamente as aplicações voltadas em MOFs.

Figura 4 - Representação geral das potenciais aplicações apresentadas pelos MOFs.



Fonte: O autor (2020).

Na medicina, estes materiais baseados em MOFs vêm sendo utilizado como veículos de distribuição de medicamentos altamente desejáveis, devido à biodegradabilidade. De acordo com Féreyet e colaboradores (2011), as MOFs têm potencial de entrega de medicamentos, devido às suas capacidades de carga consideráveis e comportamento de liberação controlada. Esses materiais inteligentes despertaram interesse, especialmente no campo de bioaplicativos. Contudo, pesquisas têm sido desenvolvidos para o emprego no carregamento e liberação controlada dos mais diferentes fármacos (LU *et al.*, 2016).

Importante destacar que sistemas de carregamento e liberação controlada de fármacos apresentam suas vantagens sobre os métodos convencionais que liberam o agente ativo em um curto período de tempo (AGOSTONI *et al.*, 2013). Entre essas vantagens, podemos citar: a manutenção de níveis constantes de fármaco no organismo, aplicação do agente diretamente no sítio de ação, levando a altas concentrações localizadas e minimizando efeitos colaterais sistêmicos e possivelmente uma menor frequência de administração, o que pode aumentar o conforto do paciente e a eficácia do tratamento (OGAWA; PLEPIS, 2002).

Dentre as vantagens que as MOFs podem oferecer a esses sistemas, se destaca o ajuste da estrutura e o tamanho de poro, através da mudança dos centros metálicos e/ou ligantes orgânicos, devido ao elevado volume de poro, porosidade regular, presença de sítios de ligação ativos dentro da estrutura que permite uma fácil adsorção de moléculas hóspedes e oferece uma oportunidade sem precedentes para seu uso em áreas como medicina e biomedicina (LU *et al.*, 2014; BAG *et al.*, 2016).

3.1.1 MOF de gálio (Ga-mil-116)

Em 2005, a MOF Ga-MIL-61 (significado da sigla *MIL: Materials of Institut Lavoisier*) foi a primeira a ser descoberta com o metal gálio pelo grupo de LOISEAU (LOISEAU *et al.*, 2005). A sua fórmula química é $[\text{Ga}(\text{OH})(\text{H}_2\text{btec})] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$, determinada a partir de dados de difração de raios X em pó.

Anos depois, foi relatado por Schröder e colaboradores (2016), uma nova MOF de gálio. Este material denotado MFM-300 (Ga_2), $([\text{Ga}_2(\text{OH})_2(\text{bptec})])$, foi obtido hidrotermicamente usando bifenil-3,3', 5,5'- ácido tetracarboxílico (H_4bptec) como

ligante (KRAP *et al.*, 2016). A cristalização é no grupo espacial tetragonal I4122 e esse material é isoestrutural com um análogo Al^{3+} (YANG *et al.*, 2012).

Há um interesse contínuo em investigar a MOF-Ga, que mostram diferenças e propriedades interessantes, tornando-as adequadas para diferentes aplicações (LEE *et al.*, 2011). Em muitos casos, as unidades de construção inorgânicas das MOFs de Ga são equivalentes às dos In- e Al-MOFs, e as SBUs de haste são as mais comumente observadas. As poucas MOFs de Ga estruturalmente desenvolvidos até o momento estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Resumo das MOFs de Ga relatadas

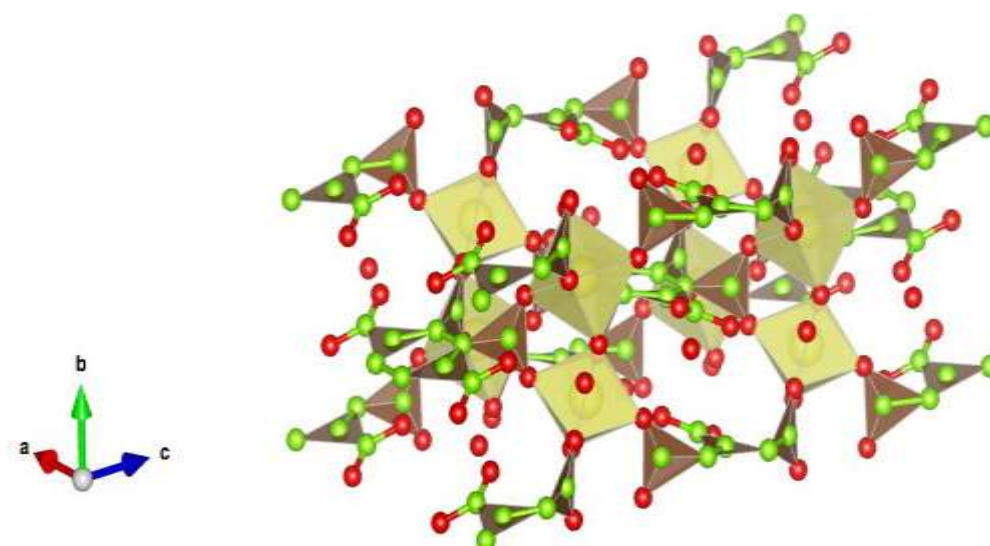
Ano	Nome	Fórmula
2005	Ga-MIL-61	$[\text{Ga}(\text{OH})(\text{H}_2\text{bttec})].0.5\text{H}_2\text{O}$
2007	Ga-MIL-96	$[\text{Ga}_{12}\text{O}(\text{OH})_{12}(\{\text{OH}\}_4, \{\text{O}_2\text{H}\}_5(\text{btc})_6).24\text{H}_2\text{O}$
2008	Ga-MIL-53	$[\text{Ga}(\text{OH},\text{F})(1,4\text{-bdc})].x\text{A}$
2008	Ga-MIL-68	$[\text{Ga}(\text{OH})1,4\text{-bdc}].0.9\text{DMF}.z\text{H}_2\text{O}$
2009	-	$[\text{Ga}(\text{OH})(\text{OAc})_2]$
2009	Ga-MIL-122	$[\text{Ga}_2(\text{OH})_2(1,4,5,8\text{-ntc})]$
2010	-	$[\text{Ga}(\text{Im})_6(\text{imH})]$
2011	GaMOF-1	$[\text{Ga}_6(1,3,5\text{-btc})_8].6\text{DMA}.3\text{DM}[\text{Ga}(\text{OH})(\text{H}_2\text{bttec})].x\text{H}_2\text{O}$
2011	Ga-MIL-124	$[\text{Ga}(\text{OH})_4(1,2,4\text{-Hbtc})]$
2011	Ga-MIL-120	$[\text{Ga}_4(\text{OH})_8(\text{btc})_3].5.6\text{H}_2\text{O}$
2012	-	$[\text{Ga}(\text{OH})(2,4\text{-bpda})]$
2012	CAUMOF-11	$[\text{TPA}][\text{Ga}_3(1,3,5\text{-btc})_4]$
2013	COMOC-4	$[\text{Ga}(\text{OH})(\text{bpydc})]$
2013	Ga-MIL-116	$[\text{Ga}_2(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{bhbc})].2\text{H}_2\text{O}$
2014	-	$[\text{Ga}(\text{ptc})(\text{H}_2\text{O})_2]$
2014	-	$[\text{Ga}(2,2'\text{-dpa})(1,4\text{-bdc})_{0.5}(1,10\text{-phen})].0.5\text{H}_2\text{O}$
2014	Ga-CAU-13lp	$[\text{Ga}(\text{OH})(\text{chdc})].0.5\text{DMF}$
2014	Ga-CAU-13np	$[\text{Ga}(\text{OH})(\text{chdc})].\text{H}_2\text{O}$
2015	-	$[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2][\text{Ga}(1,4\text{-bdc})_2]$
2015	-	$[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2][\text{Ga}(1,4\text{-bdc})_2]$
2015	GaPF-1	$[\text{Ga}(\text{OH})(\text{hfipbb})]$
2015	Ga-CFA-6	$[\text{Ga}(\text{OH})(\text{bpz})]$

2015	-	[GaCl ₃ (4,4-bipy)]
2015	-	[GaBr ₂ (4,4-bipy) ₂] ⁺ [GaBr ₄] ⁻
2015	-	[GaCl ₂ (4,4-bipy) ₂] ⁺ [GaCl ₄] ⁻ -2(4,4'-bipy)
2016	MFM-300(Ga ₂)	[Ga ₂ (OH) ₂ (bptec)]
2016	Ga-PMOF	[Ga ₂ (OH) ₂ (H ₂ tcpp)]-3DMF-3H ₂ O
2018	SNNU-65	[Ga(μ ₃ -O)(COO) ₆]
2020	SNNU-63	[GaO(COO ₆)]

Fonte: Adaptado de Díaz et al. (2016); Zhang et al (2018); Li et al. (2020).

O Ga-MIL-116 [Ga₂(OH)₂(H₂bhc)] · 2H₂O foi descrito por Volkringer e colaboradores em 2013, onde foi sintetizado usando o ácido 1,2,3,4,5,6-benzeno hexacarboxílico (H₆bhc) como ligante. Sua estrutura é construídas a partir de redes de cadeias infinitas de [Ga(OH)₂ O₄]_∞ ligadas entre si, através dos ligantes H₂bhc⁴⁻ (DÍAZ *et al.*, 2016). Essa estrutura pode ser conferida na figura 5, onde observa-se os centros de metal são ligados a quatro átomos de oxigênio dos grupos carboxila e dois grupos hidroxilo em posição trans dentro do entorno octaédrico. As três fases diferentes exibem distâncias típicas de M-O. Esta sub-rede inorgânica é bastante comum, tendo sido relatada em outros sólidos baseados em bloco p (VOLKRINGER *et al.*, 2013).

Figura 5- Representação 3D do sistema ortorrômbico poliédrica da estrutura do Ga-MIL-116



Fonte: O autor (2020).

Como o gálio iônico (Ga^{3+}) tem se mostrado muitas aplicações na medicina: diagnóstico de tumores, tratamento da hipercalcemia, propriedade anticarcinogênica e agente antimicrobiano (BERNSTEIN, 1998). Auxiliando na junção óssea (LESS *et al.*, 2013).

3.2 NANOPARTÍCULAS DE PRATA – NpsAg

Antes da descoberta da penicilina, em 1928, a prata coloidal já era utilizada no tratamento de doenças e infecções (VARNER, 2010). Em 1889, Lea MC sintetizou a partir de citrato nanopartículas de prata com estabilidade coloidal e diâmetro médio para as partículas entre 7 e 9 nm. A dimensão na escala nano e a estabilização por citrato são idênticos aos diversos artigos publicados nos últimos anos sobre a formação de NP utilizando prata e citrato. Antes da descoberta da penicilina, em 1928, a prata coloidal já era utilizada no tratamento de doenças e infecções (VARNER, 2010).

As nanopartículas de prata têm uma absorção característica de comprimentos de onda em torno de 400 nm, sendo que o tamanho das partículas influencia diretamente a posição do pico de absorção, ou seja, partículas menores apresentam um pico de absorção em comprimentos de ondas menores, e partículas maiores absorvem comprimentos de onda maiores.

A descoberta da NPs pelo método do citrato foi em 1951 por Turkevich, para a síntese de nanopartículas de ouro, no ano de 1982, Lee e Meisel adaptou para a síntese de nanopartículas de prata (TURKEVICH, STEVENSON e HILLIER, 1951; LEE e MEISEL, 1982). O método consiste em aquecer uma solução de nitrato de prata até a ebulição, e adicionar uma solução contendo citrato de sódio. O citrato de sódio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$) se oxida, formando dicarboxilcetona e liberando elétrons que reduzem os íons de prata.

O método de Turkevich conclui que simples mudanças nos parâmetros de reação, como a razão entre concentrações de citrato e de sal de ouro, poderia alterar o tamanho das partículas e a velocidade de reação. Quantidades maiores de citrato (em excesso), menores eram as partículas de ouro geradas e mais rápida a reação. Assim as proporções molares maiores que 3:1 de citrato: ouro, acarreta na diminuição no tamanho e o aumento da velocidade de reação. A síntese de nanopartículas de prata, no entanto,

não segue a mesma regra. A característica marcante deste método é que os íons citrato atuam não só como redutores, mas também como estabilizantes das nanopartículas obtidas. Este fato dificulta a escolha da concentração ideal de citrato, pois variações neste parâmetro alteram simultaneamente a taxa de redução dos íons metálicos, e também os processos de nucleação e de crescimento das partículas (LEE e MEISEL, 1982). O mecanismo da reação pode ser expresso pela equação 1 (ŠILEIKAITĖ *et al.*, 2006):



Os materiais compostos por nanopartículas revestidas estão incluídos materiais que apresentam o núcleo formado por um material e recobrimento de outro. Geralmente a escolha dos materiais está relacionada à aplicação e vêm sendo empregados com sucesso na biomedicina (LU *et al.*, 2004). São conhecidos como nanocompósitos ou materiais nanohíbridos quando alterna em seu núcleo e recobrimento uma combinação entre materiais orgânicos e inorgânicos (HIRAKAWA e KAMAT, 2005).

Para se revestir um nanomaterial, estudos apontam que precisa se trabalhar sua superfície associadas às propriedades como solubilidade, reatividade, estabilidade, temperatura de fusão, ponto de ebulição e estrutura desses materiais (ALIVISATOS, 1996). Modificações químicas da superfície de nanopartículas são importantes por também serem responsáveis pela conexão entre a nanopartícula e outros materiais e objetos, desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento de novos dispositivos e na conjugação com moléculas para aplicações em sistemas de liberação controlada de fármacos (MOGHIMI, HUNTE e MURRAY, 2005).

3.2.1 Ação antimicrobiana da NPsAg

Os mecanismos de atuação das NPsAg resultam na inibição do crescimento e a perda da infectividade, ao impedir os processos que ocorrem na superfície e no interior da célula dos microorganismos. A diminuta dimensão da nanopartícula é essencial para sua melhor penetração à membrana celular, podendo assim, prejudicar o funcionamento

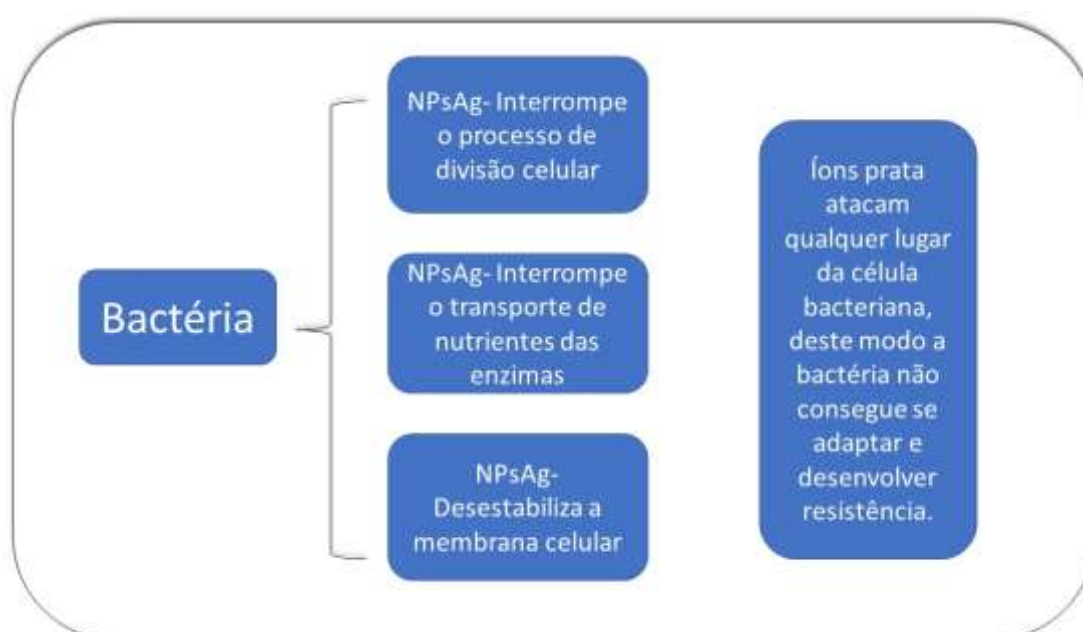
celular, retardando a velocidade de suas atividades vitais, podendo então, ocasionar danos celulares. (MORONES, 2005; SHARMA, 2008).

Estudos relatam que a carga positiva do íon Ag^+ (cedido pelas NPsAg após atravessarem a parede celular dos micro-organismos) é primordial para a sua atividade antimicrobiana, por meio da atração eletrostática entre a membrana celular dos microrganismos (negativamente carregadas) e as nanopartículas (positivamente carregadas). Consequentemente, as NPsAg afetam a permeabilidade seletiva da membrana (é aumentada), bem como a respiração celular, resultando na morte celular (MORONES, 2005; SHARMA, 2008).

No entanto, as nanopartículas de prata são capazes de invadir as células, interagindo com as ligações dissulfeto dos conteúdos de glicoproteína/proteína de microorganismos tais como vírus, bactérias e fungos, promovendo alteração na molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) (dificulta sua replicação) e o RNA (impossibilita sua transcrição) (LARA *et al.*, 2011).

Tais fatos ocorrem porque a prata tem alta afinidade com os elementos enxofre e fósforo. A membrana celular, assim como muitas proteínas, é rica em enxofre. Já o DNA, é rico em fósforo. Estas modificações nas estruturas prejudicam os processos bacterianos, podendo ocasionar morte celular (MORONES, 2005; SHARMA, 2008). A Figura 6 ilustra a interação do íon prata em células bacterianas.

Figura 6 - NPsAg atravessando a parede celular e liberando íons prata que se ligam com enzimas e DNA.

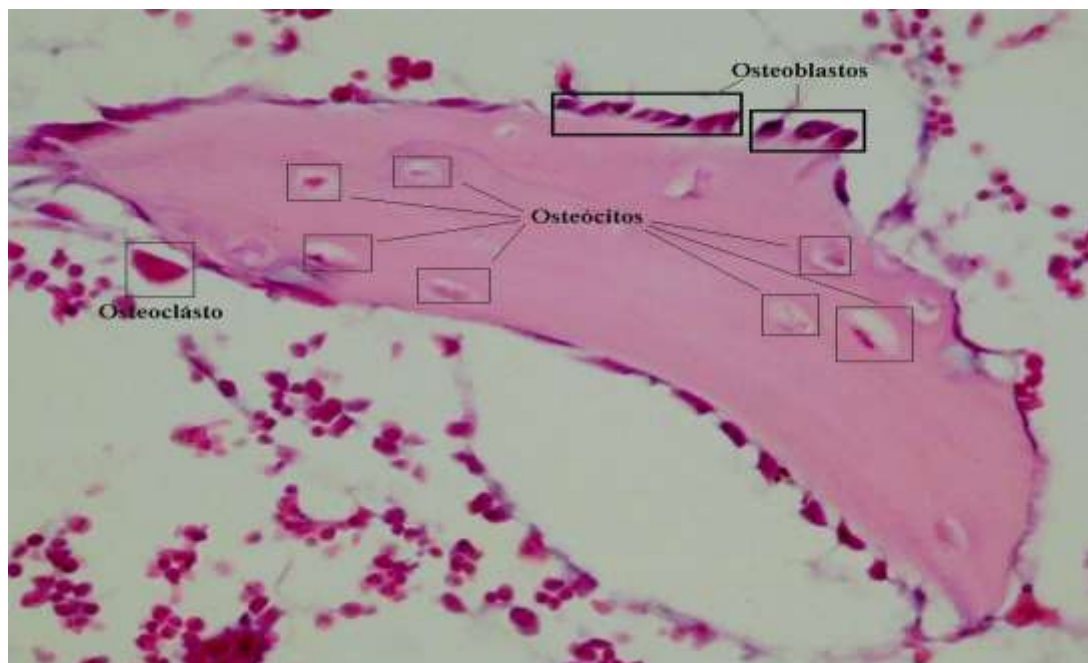


Fonte: Adaptado de BENEDITO *et al.* (2017).

3.3 TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo, altamente organizado, com um potencial único de reconstruir sua estrutura original após um defeito, uma fratura ou um transplante ósseo (MELLO, 2006). É um tecido em que a relação de crescimento e diferenciação deve ser fortemente regulada durante a formação e a vida do organismo, a fim de manter a remodelação tecidual, isto é, a reabsorção óssea osteoclástica deve ser balanceada pela atividade osteoblástica, resultando em formação de novo osso (ROSA, 2004). Para que esse equilíbrio ocorra, três células presentes nesse tecido são fundamentais: osteócitos, osteoblastos e osteoclastos, mostrados na Figura 7.

Figura 7 - Componentes celulares do tecido ósseo.



Fonte: Adaptado do laboratório morfofuncional (2020).

Os osteoblastos são células diferenciadas, capazes de produzir a parte orgânica da matriz óssea (colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas). São células formadoras de osso, identificadas em cortes de tecido como uma camada contínua de células cubóides, limitando a matriz extracelular que elas secretam e ajudam a

mineralizar. Quando em intensa síntese, apresentam citoplasma basófilo; caso contrário, em estado pouco ativo, tornam-se achatadas e perdem as características ultra-estruturais das células produtoras de proteínas. Do ponto de vista do microscópio eletrônico de transmissão, os osteoblastos apresentam um Complexo de Golgi bem desenvolvido e abundante Retículo Endoplasmático Rugoso. A matriz óssea recém-formada, não-calcificada, próxima aos osteoblastos ativos é denominada osteóide. A matriz não-calcificada, produzida em culturas sem suplementação de fosfato, revela numerosas vesículas de matriz que medem entre 50 a 300nm e são envolvidas por uma membrana trilaminar. A matriz calcificada em culturas suplementadas com glicerofosfato apresenta nódulos mineralizados que medem de 100 a 500nm em diâmetro, compostos de um material granular, fino e filamentosos, com uma área central escura e delineada por uma membrana limitante (ECAROT-CHARRIER *et al.*, 1988).

Os osteócitos são células do último estágio de diferenciação dos osteoblastos e se encontram no interior de cavidades da matriz óssea chamadas de lacunas, onde cada lacuna acomoda apenas um osteócito. Como não existe difusão de substâncias através da matriz calcificada, canalículos partem das lacunas estabelecendo contato entre eles para transporte de nutrientes e metabólitos, possibilitando-lhes nutrição. Dessa forma, os osteócitos são os responsáveis pela manutenção da matriz óssea, regulando a reabsorção osteoclástica e modulando resposta ao *stress* mecânico (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1999).

Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas altamente especializadas nos processos de reabsorção da matriz óssea, desenvolvendo, para este fim, uma eficaz e complexa maquinaria (que lhes confere características e capacidades únicas). Podem ser observados nas superfícies ósseas, principalmente no endóstio e, ocasionalmente, na superfície do perióstio. (NIJWEIDE, BURGER e FEYEN, 1986).

O osso é um órgão dinâmico que está sob constante remodelamento, tendo os osteoblastos um importante papel neste processo. O crescimento dos ossos consiste na formação de tecido novo, associada à sua reabsorção parcial. Durante o crescimento, a espessura dos ossos e a modelagem de suas formas baseiam-se nas atividades de formação (aposição) e reabsorção, por meio dos envoltórios periostal e endostal. Nos adultos, estas atividades são interrompidas e são preservados constantes o diâmetro cortical e a espessura da parede (NIJWEIDE, BURGER e FEYEN, 1986).

Para que seja mantida sua integridade, deve ser continuamente depositado pelos osteoblastos e estar constantemente sendo absorvido nos locais em que os osteoclastos

estão ativos, pelo menos em 1% das superfícies externas e internas. Nos ossos em crescimento, a osteogênese excede francamente a reabsorção (GUYTON e HALL, 1996).

O princípio da neoformação óssea postula que o processo de cicatrização óssea ocorre pela competição entre células ósseas e do tecido conjuntivo para a colonização e preenchimento de determinada área, representando um dos princípios básicos da engenharia tecidual (BUSER *et al.*, 1993; PECORA *et al.*, 1997).

O tecido ósseo é o único tecido com capacidade de crescimento e de remodelação por meio de reabsorção e neoformação. Durante o crescimento, ocorre modificação da estrutura anatômica do osso, fortalecendo regiões mais requisitadas (que suportam maiores tensões e estão sujeitas à sobrecarga de peso) e que requerem maior resistência. O tecido ósseo permite a renovação de 5-15% da massa óssea total por ano sob condições normais, atingindo seu auge entre 30 e 40 anos, quando se estabelece o equilíbrio entre as taxas de reabsorção e neoformação, observando-se, a partir daí, predomínio progressivo da reabsorção óssea. Entre os fatores locais, fatores de crescimento e citocinas, as proteínas da matriz óssea também atuam como moduladores da remodelação. Os fatores de crescimento são polipeptídeos produzidos pelas próprias células ósseas ou tecidos extra-ósseos, que atuam como moduladores das funções celulares, principalmente crescimento, diferenciação e proliferação (BOGLIOLO e BRASILEIRO FILHO, 2006; PÉREZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2010).

Na odontologia, a falta de osso nos rebordos alveolares tem sido uma grande questão na recuperação estético-funcional em pacientes que tenham sofrido traumatismos dento alveolares, extrações dentárias traumáticas, insuficiência dentária congênita, patologias que envolvam maxila e mandíbula, além de infecções (FARDIN *et al.*, 2010). A perda óssea pode acontecer também por enfermidade periodontal, cirurgias traumáticas, ou até mesmo por razões fisiológicas convenientes à falta de função do rebordo ou carga protética inadequada (MENDES, 2000).

3.4 PERIODONTITE

Uma das principais causas de periodontite, são as infecções bacterianas (ROSEBURY, 1947). Os métodos laboratoriais aprimorados para a cultura anaeróbica bactérias revelaram que algumas bactérias na placa são mais importantes que outros como causadores agentes de infecções periodontais (FINE, 2006).

A história inicial da patogênese periodontal foi dominada pela premissa de que todas as pessoas são igualmente suscetíveis ao desenvolvimento de periodontite e que a gengivite não tratada progride para periodontite linearmente ao longo do tempo, Figura 8. No entanto, com base em modelos de patologia médica, os pesquisadores acreditam que a maior parte da destruição dos tecidos periodontais durante o curso da doença foi devido a inflamação ou processos degenerativos / atróficos (ARMITAGE, 2002).

Figura 8 - Fases da gengiva saudável a periodontite avançada



Fonte: Adaptado de Duereabilitacoesorais (2018).

Løe e colaboradores, na década de 1960, produziram um estudo clássico sobre gengivite experimental que resultou em uma grande mudança na maneira como os cientistas e clínicos concebem a etiologia da periodontite. Tal estudo mostrou que a gengivite desenvolvida em todos os voluntários que se abstiveram procedimentos de higiene bucal por um período de três semanas e que a reinstituição da placa dentária diária a remoção resultou em um retorno à saúde gengival. Durante o desenvolvimento da gengivite e subsequente retorno à saúde, mudanças qualitativas ocorreram na composição da placa dentária microbiota.

Uma das primeiras alterações clínicas causadas pela periodontite é a perda de inserção dos tecidos periodontais que suportam e protegem o elemento dental com formação da bolsa gengival. Com a superfície dentária livre do epitélio protetor, ocorre acúmulo de placa bacteriana e destruição dos tecidos pela proliferação de microorganismos patogênicos (NANCI e BOSSHARTDT, 2006). A doença periodontal grave afeta estruturas mais profundas, causando reabsorção das fibras colágenas do ligamento periodontal, reabsorção do osso alveolar, abscessos, aumento da profundidade das bolsas, maior mobilidade dentária e perda de dentes.

(SCANNAPIECO, 2004).

Métodos de cultivo e tecnologia de sonda de DNA foram utilizados por Socransky e colaboradores no ano de 1990, para comprovar a existência de associações estatisticamente significativas entre aglomerados de bactérias na microbiota da região subgengival e a presença e a progressão da periodontite. Dentre os microorganismos mais propensos a provocar danos a saúde bucal, as bactérias da espécie *S. aureus* são as mais prevalentes. O *Staphylococcus aureus* são microorganismos Gram-positivos aeróbios é uma das espécies bacterianas mais comuns, sendo a mais virulenta do seu gênero. Nas décadas de 40 e 50, as infecções causadas por esta bactéria eram tratadas com remédios à base de penicilina, que atuava na parede celular bacteriana. No entanto, logo se desenvolveram bactérias resistentes a antimicrobianos que possuem anel beta lactâmicos. Por este motivo, um grupo de penicilinas (como a metilicina) foi desenvolvido em laboratório que possuíam um anel beta lactâmico modificado e por isto eram eficazes contra estas bactérias (HAUSER, 2009). Os organismos Gram-positivos possuem uma parede celular espessa envolvendo a membrana citoplasmática que é composta por peptidoglicanos e ácidos teicoico.

Fatores de riscos associados à periodontite, como exposição persistente a bactérias microbianas, inflamação crônica, tabagismo e diabetes, são conhecidos por produzir epigenética fortes alterações nos tecidos afetados (OFFENBACHER, BARROS e BECK, 2008). Além disso, perda óssea mediada por osteoclastos, uma característica da periodontite, parece ser desencadeado por uma cascata de eventos de resposta do hospedeiro. (BOYLE, SIMONET e LACEY, 2003).

Em meados da década de 70 em diante, houve o amadurecimento no campo da periodontia, pesquisadores, em muitos estudos controlados, avaliaram os efeitos dos procedimentos do retalho periodontal sozinho comparado aos procedimentos de retalho com a inserção de várias substituições ósseas materiais de enxerto. Em uma revisão sistemática e meta-análise desses estudos, Reynolds e colaboradores em 2003, concluíram que os enxertos de substituição óssea resultaram em ossos aumentado níveis de fixação e profundidades de sondagem reduzida comparada apenas com os procedimentos de retalho.

O grande avanço na regeneração periodontal foi à prova de introdução do princípio da regeneração guiada do tecido (GTR) em 1982. Nyman e colaboradores colocaram uma membrana como barreira entre retalho periodontal e o dente programado para extração em um paciente com periodontite grave. Este procedimento

excluiu temporariamente o epitélio da gengiva e o tecido conjuntivo do tecido ósseo defeito e células pluripotentes permitidas do ligamento periodontal para colonizar a ferida. Os resultados dos estudos histológicos mostraram regeneração parcial de tecidos periodontais perdidos, incluindo, o osso e o periodontal funcional ligamento (NYMAN *et al.*, 1982). O progresso científico nesta área levou ao isolamento de fatores naturais de crescimento e desenvolvimento de formas recombinantes que foram avaliadas preliminarmente por seu efeito na regeneração periodontal em seres humanos (GIANNOBILE e SOMERMAN, 2003).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REAGENTES

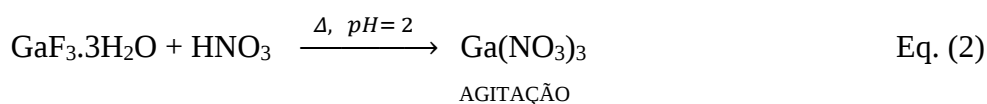
Todas as sínteses foram realizadas usando reagentes de grau analítico adquiridos comercialmente: Fluoreto de gálio ($\text{GaF}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) da Aldrich-Chemistry e pureza 99,9%, Ácido nítrico (HNO_3) P.A da Alphatec, Ácido melítico ($\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_{12}$) da Aldrich-Chemistry e pureza 99,9%, Nitrato de prata (AgNO_3) da Sigma-Adrich e pureza 99,9%, Citrato de sódio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) P.A, da VETEC, MTT da Sigma-Adrich, PE da Sigma-Adrich, PBS da Sigma-Adrich, DMEM da Gibco, SBF da Gibco, DMSO da VETEC.

4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.2.1. Preparação do nitrato de gálio III $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$

Inicialmente, a síntese do nitrato de gálio $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ foi realizada com a adição de 10 mL de água destilada em 400 mg de fluoreto de gálio ($\text{GaF}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). Em seguida adicionou-se 40 mL do ácido nítrico (HNO_3) no fluoreto de gálio ligeiramente dissolvido, até que a solução ficasse transparente, sob aquecimento e em agitação magnética. Conforme formação contínua dos cristais, adiciona-se pequenas quantidades de água até obter $\text{pH} \sim 2$.

A reação química é descrita pela Equação 2 (BIRNARA *et al*, 2009).



4.2.2 Síntese do Ga-MIL-116

O Ga-MIL-116 foi sintetizado pelo método hidrotermal, conforme VOLKRINGER *et al.* (2013). Em um reator de aço inoxidável com recipiente interno de teflon, foram adicionados 5 mL de água destilada, 400 mg de $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ e 200 mg de ácido melítico. O reator foi vedado e levado para a estufa em temperatura de 210°C por 24h.

Após este tempo de permanência no forno, retirou-se o reator, deixando-o resfriar, em condição ambiente igual a 25° C. O produto formado foi lavado várias vezes em etanol e água, em seguida centrifugado e seco à temperatura ambiente.

4.2.3 Síntese das nanopartículas de prata – (NpsAg)

A síntese de nanopartículas de prata foi realizada pelo método de LEE & MEISEL, 1982; TURKEVICH et al.,1951. Inicialmente, foi aquecido 125 mL da solução de nitrato de prata (AgNO_3) com concentração de 0,001 M em um erlenmeyer até que ocorra essa ebulição em seguida, utilizando pipeta de pasteur, adicionou 5 mL do agente redutor, citrato de sódio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), com concentração de 0,038 M na proporção de uma gota por segundo. A solução foi mantida em ebulição até que ocorresse a transição de cor para (amarelo pálido). Esta coloração é indício da formação das nanopartículas. O erlenmeyer foi mantido sobre a chapa de aquecimento após seu desligamento por cerca de um minuto, até que a solução atingiu a coloração amarela, em seguida a mesma foi arrefecida lentamente sob agitação em um banho à temperatura de 20°C, até que a solução apresentou temperatura ambiente igual a 25°C.

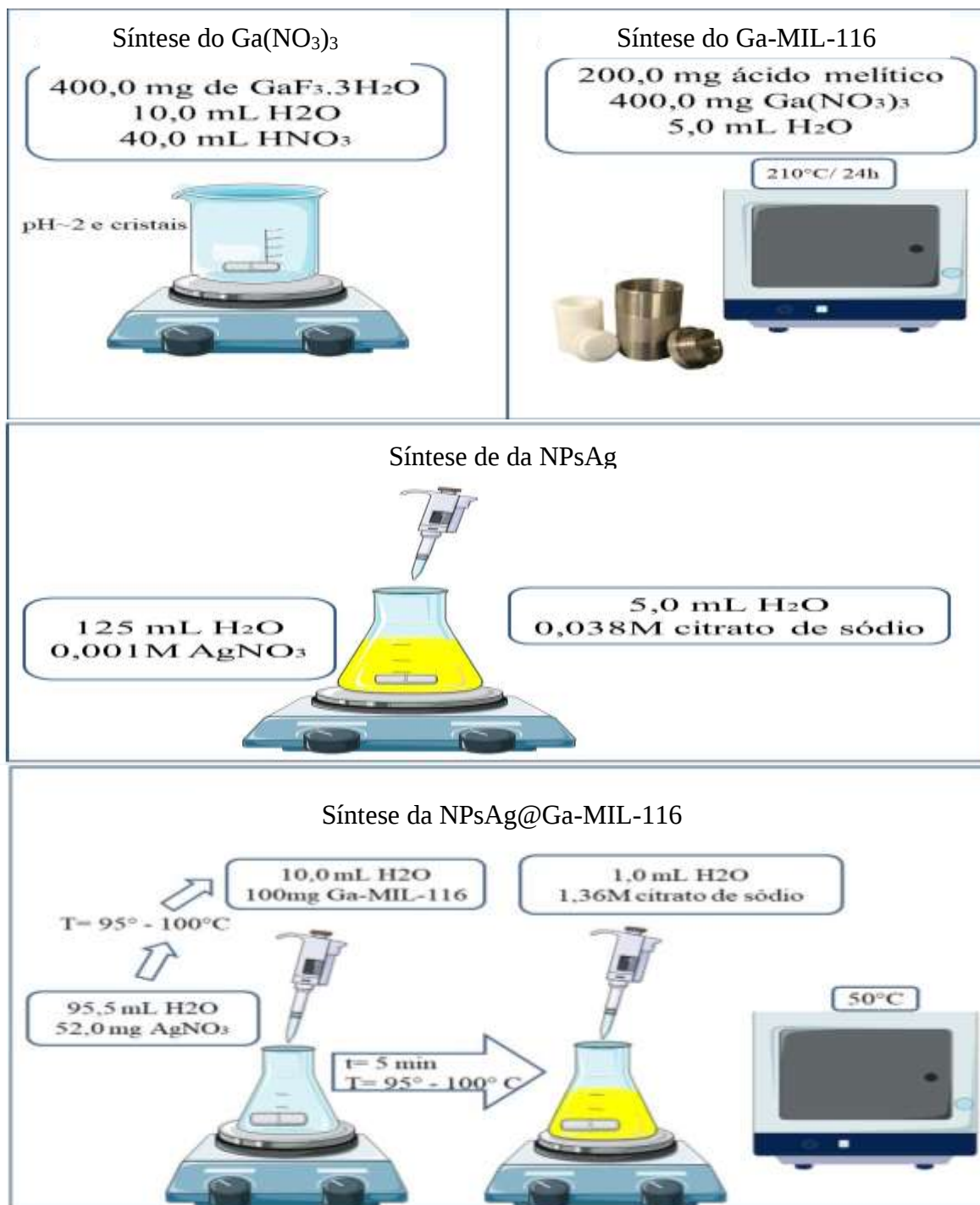
4.2.4 Síntese de nanopartículas de prata decorando o Ga-MIL-116 - (NPsAg@Ga-MIL-116)

A síntese de nanopartículas de prata foi realizada baseada no método de LEE & MEISEL, 1982; TURKEVICH et al.,1951, e então adaptada para MOF-Ga.

Foi adicionado 95,5 mL de água e 52 mg de nitrato de prata (AgNO_3) em um Erlenmeyer, sob aquecimento e em agitação magnética. Com a solução entre 95°-100° C, adicionou-se o Ga-MIL-116, previamente dissolvido em água (100 mg do Ga-MIL-116 em 10 mL de água) e mantevesse em agitação por 5 minutos. Utilizando pipeta de pasteur, adicionou 1 mL do agente redutor, citrato de sódio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), com concentração de 1,36 M, na proporção de uma gota por segundo. Foi verificado a mudança de cor amarelo/ambar, confirmando a formação das nanopartículas de prata. Para finalizar, foram secadas na estufa em 50°C.

A figura 9 ilustra esquematicamente os procedimentos de síntese realizados neste trabalho.

Figura 9 - Esquema das sínteses realizadas.



FONTE: O autor (2020).

4.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

As técnicas utilizadas para caracterização neste trabalho foram: Difração de Raios X DRX, espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier FTIR, microscopia eletrônica de varredura MEV, análise termogravimétrica TGA

4.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de fourrier (FTIR)

A espectroscopia FTIR é o método de espectroscopia infravermelho mais utilizado nos últimos anos em inúmeras pesquisas. A elevada sensibilidade e resolução, como a rapidez de registo, apresentam-se como as grandes vantagens do FTIR. Neste método apresenta algumas desvantagens, como por exemplo, as lideradas pela complexidade dos instrumentos e seu elevado custo. Este método é baseado na interferência da radiação entre dois feixes resultando um interferograma. Um interferograma é o registo do sinal produzido pela combinação das múltiplas frequências possíveis de obter com a transformada de Fourier. A conversão do interferograma para espectro é conseguida pelo tratamento matemático com transformadas de Fourier, o esquema desta técnica está representado na figura 10.

Figura 10 - Esquema do processo de análise de uma amostra no FTIR



Fonte: Adaptado de Thermo Nicolet (2001).

O processo instrumental é normalmente composto pelas seguintes elementos:

- 1- **A fonte:** a energia infravermelha é emitida por uma fonte de corpo negro. Este feixe passa através de uma abertura que controla a quantidade de energia presente na amostra (e, conseqüentemente, no detector).
- 2- **O interferómetro:** o feixe entra no interferómetro onde é feita a “codificação espectral”, e o sinal resultante do interferograma sai do interferómetro.
- 3- **A amostra:** O feixe entra no compartimento da amostra que é atravessada pelo feixe ou o reflecte, dependendo do tipo de análise a ser feita. É aqui que frequências específicas de energia, características de cada amostra, são absorvidas.
- 4- **O detector:** O feixe passa finalmente para o detector para uma medição final. Os detectores utilizados são apropriados para medir o sinal especial do interferograma.
- 5- **O computador:** o sinal medido é digitalizado e enviado para o computador onde a transformada de *Fourier* é feita.
- 6- **O espectro:** infravermelho final é então apresentado ao utilizador para interpretação e posterior manipulação.

Para as amostras Ga-MIL-116, NPsAg@Ga-MIL-116 e o ligante ácido melítico, 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 32 acumulações. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Combustíveis (LAC) que fica alocado no instituto de pesquisa LITPEG- Laboratório Integrado de Tecnologia em Petróleo, Gás e Biocombustíveis da UFPE.

4.3.2 Difração de raios x (DRX)

Através da técnica de difração de raios X (DRX), informações sobre a estrutura cristalina do material podem ser obtidas. A difração de raios X é

essencialmente uma relação de fases entre duas ou mais ondas, um fenômeno de espalhamento. Quando um feixe de raios X de um único comprimento de onda incide num material, os raios X são espalhados em todas as direções. A maioria da radiação espalhada por um átomo anula a radiação espalhada pelos outros átomos. Entretanto, raios X que incidem em certos planos cristalográficos, em ângulos específicos, são reforçados ao invés de anulados. Em outras palavras, há uma interferência construtiva de ondas espalhadas pelo arranjo periódico dos átomos no cristal.

Os resultados preliminares das estruturas cristalinas das MOFs foram obtidos através da técnica de raios X de pó, medidos em um difratômetro de raios X da RIGAKU, modelo SmartLab, step de 0,01°/ min por ponto em janela angular de 5-80°. As medidas foram realizadas no Departamento de Física da UFPE.

4.3.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV) permite a obtenção de uma imagem ampliada e tridimensional da amostra a partir da interação de um feixe de elétrons com o material, desde que este não seja transparente aos elétrons. O feixe de elétrons primários gerado por efeito termoiônico é acelerado através de uma diferença de potencial e colimado através de uma coluna óptico-eletrônica, sendo conduzido à câmara que contém a amostra. Este feixe de elétrons ao focalizar um ponto da amostra gera sinais que são captados e amplificados, fornecendo um sinal elétrico que gera a imagem. Conforme o feixe varre a área em análise, uma imagem virtual vai sendo formada ponto a ponto (ORÉFICE, 2005).

As morfologias das MOF, secas 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 20 kV. As medidas foram realizadas no Laboratório de Materiais Híbridos, Interfaces e Coloides do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

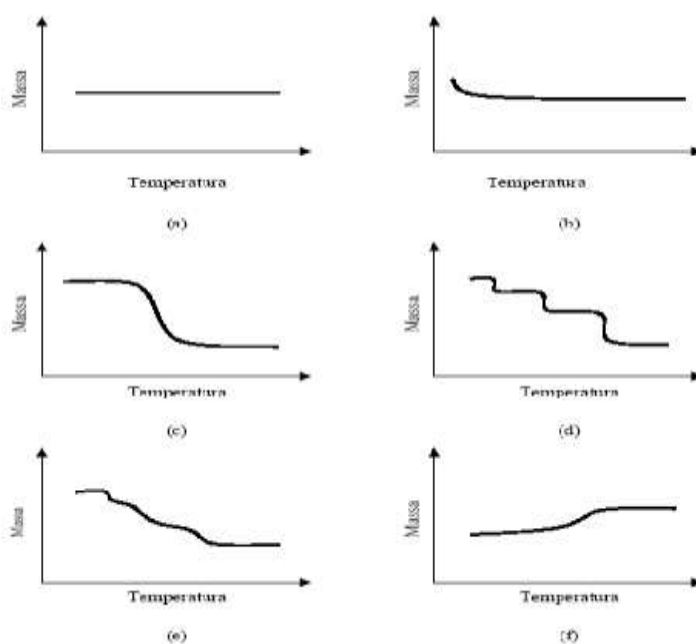
4.3.4 Análise termogravimétrica (TGA)

A termogravimetria consiste basicamente em uma balança de alta precisão associada a um forno, no qual se pode controlar a taxa de aquecimento ou manter a

temperatura constante. Registra-se a variação de massa durante o aquecimento. A atmosfera à qual a amostra está submetida também pode ser controlada. As possibilidades são atmosferas inertes, geralmente nitrogênio ou argônio, ou atmosferas oxidantes, geralmente ar sintético ou oxigênio. O que se mede é a variação de massa (perda ou ganho) em função da temperatura (com rampa de aquecimento) ou do tempo (medida isotérmica).

A variação de massa em função do tempo ou da temperatura é um registro da instabilidade térmica de um material. Geralmente se registra a temperatura de início de perda de massa (T_i), porém podem ocorrer diversos processos de perda de massa. Estes aparecerão na curva na forma de patamares. Quanto mais baixa a temperatura de início de perda de massa, T_i , menor é a estabilidade de um material às condições do experimento. O teor de resíduos depois da degradação térmica também pode ser determinado a partir das curvas TG (DE PAOLI, 2008; ORÉFICE, 2005). Os tipos de curvas termogravimétricas ou curvas TGA podem ser visualizados na figura 11.

Figura 11 - Tipos de curvas TGA. (a) Ausência de decomposição com liberação de produtos voláteis. (b) Curva característica de processos de dessorção e secagem. (c) Decomposição em um único estágio. (d) e (e) Decomposição em vários estágios. (f) Reação com aumento de massa.



Fonte: Oréfice (2005).

As análises termogravimétricas (TGA) foram realizadas utilizando uma termobalança de marca Shimadzu, modelo DTG-60H, com porta amostra de platina, em atmosfera de nitrogênio e fluxo de 100 mL/min⁻¹, e taxa de aquecimento de 10 °C/min⁻¹ da temperatura ambiente até 900 °C no Laboratório de Terras Raras (BRTR-Giba) do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

4.3.5 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta (UV-VIS)

Quando a radiação eletromagnética, das regiões do UV ou do visível, passa através de composto que tem ligações múltiplas, uma parcela da radiação é, usualmente, absorvida pelo composto. A quantidade de radiação absorvida depende do comprimento de onda da radiação e da estrutura do composto. A absorção de radiação ocorre pela subtração de energia do feixe de radiação provocada pela excitação dos elétrons de orbitais de baixa energia para orbitais de energia mais elevada (SOLOMONS, 2009).

Um dos termos amplamente utilizados em espectrometria UV-Vis é a absorbância A . A figura 12 mostra uma solução absorvente de concentração c dentro de uma cubeta de caminho óptico b . Através dela passa um feixe de radiação de intensidade P_0 (feixe incidente) e após passar pela amostra (feixe emergente) a intensidade passa a ser P . Quando a radiação atravessa um material, algumas frequências são removidas ou atenuadas pela absorção. A energia é transferida para átomos, íons ou moléculas que compõem a amostra. Se forem comparados os comprimentos de onda da radiação absorvida com as correspondentes cores do espectro, verifica-se que a cor da solução corresponde às cores complementares do espectro absorvido (ANDRADE, 2008).

Figura 12- Atenuação do feixe de radiação por uma solução absorvente



Fonte: Andrade (2008).

A absorbância A de um meio é definida pela equação 3:

$$A = \log \frac{p_0}{p} \quad \text{Eq. (3)}$$

A absorbância cresce quando a atenuação do feixe se torna maior. Segundo a Lei de Beer, a absorbância A é proporcional ao caminho óptico b através do meio, à concentração c das espécies absorventes e ε é uma constante de proporcionalidade conhecida como absortividade molar ou coeficiente de extinção e que varia de acordo com a substância como mostra a equação 4.4.

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot c = \log \frac{p_0}{p} \quad \text{Eq. (4)}$$

Como b é dado em centímetros e c em mol.L⁻¹, a unidade de ε será então L.mol⁻¹.cm⁻¹.

A Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) foi realizada em um espectrofotômetro com detecção por arranjo de diodos num equipamento da marca Shimadzu, 2600. Foi analisada na faixa espectral de 200-800 nm, à 25 °C, em esfera integradora e incremento de 1 nm. Estas análises foram realizadas no laboratório de Departamento de Física da UFPE.

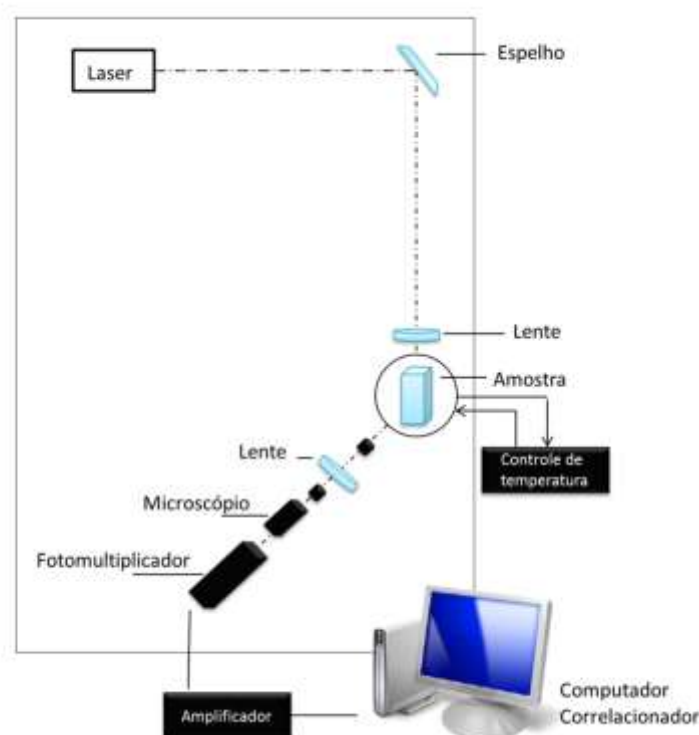
4.3.6 Espalhamento dinâmico de luz (dynamic light scattering – DLS) e potencial zeta

O espalhamento dinâmico de luz (Dynamic Light Scattering – DLS) é a técnica mais versátil e popular para mensurar o tamanho, a distribuição e a forma (em alguns casos) de nanopartículas em solução (PECORA, 2000). O DLS detecta as flutuações da intensidade de espalhamento devido ao movimento Browniano das partículas em solução. Essa técnica também é conhecida como espalhamento quase elástico da luz e espectroscopia de correlação de fótons (HOLOUBEK, 2007; NOBBMANN et al., 2007).

A figura 13 esquematiza o funcionamento do equipamento de DLS. A fonte de

luz, proveniente do laser, é focalizada na amostra e as flutuações da luz espalhada são detectadas pelo fotomultiplicador em um determinado ângulo de espalhamento (para o DLS é fixado em 90°). O resultado do fotomultiplicador é então digitalizado por um sistema de contagem de fótons e enviado ao autocorrelacionador (PECORA, 2000).

Figura 13- Diagrama esquemático do aparelho de DLS



Fonte: adaptado de Pecora (2000).

O autocorrelacionador é um dispositivo digital usado para calcular a função de correlação ($C(t)$). Desta forma, o coeficiente de difusão pode ser derivado e, através da medida desse coeficiente, o tamanho da partícula (raio hidrodinâmico – R_H) é calculado (HOLOUBEK, 2007).

O potencial zeta (PZ) é o potencial eletrostático no plano de cisalhamento (fronteira entre a camada de Stern e a camada difusa), da ordem de milivolts. O potencial zeta é uma medida utilizada para avaliar a estabilidade da suspensão coloidal, uma vez que pode ser considerado um parâmetro razoável para medir a magnitude das interações repulsivas entre as partículas coloidais (DI BERNARDO et al, 2002).

A distribuição de tamanho de partícula e o potencial zeta foram obtidos em um

equipamento NanoBrook, modelo Omni, do Laboratório de compostos híbridos interfaces e colóides da UFPE.

4.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

4.4.1 Cultura de células

Para checagem da viabilidade celular, utilizaram-se testes biológicos com células osteoblastos do tipo MG-63 (tecido ósseo - Banco de Células do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil). Células cultivadas em meio Eagle modificado por Dulbecco's (DMEM) contendo 10% de soro fetal bovino (FBS), L-glutamina (2 mM) e penicilina / estreptomicina (1%) em uma estufa umidificada em atmosfera com 5% de CO₂ a 37 ° C.

4.4.2 Ensaio de viabilidade celular

O efeito de Ga-MIL-116, NPsAg e NPsAg @ Ga-MIL-116 na viabilidade das células MG-63 foi realizado pelo ensaio MTT (MOSMANN, 1983). Resumidamente, as células foram semeadas em uma placa de 96 poços (MG-63 3×10^3 células/poço) por 20 horas e tratadas com diferentes concentrações das amostras (0,195, 0,781, 3,125, 12,5 ou 50 µg/mL) por 24 horas.

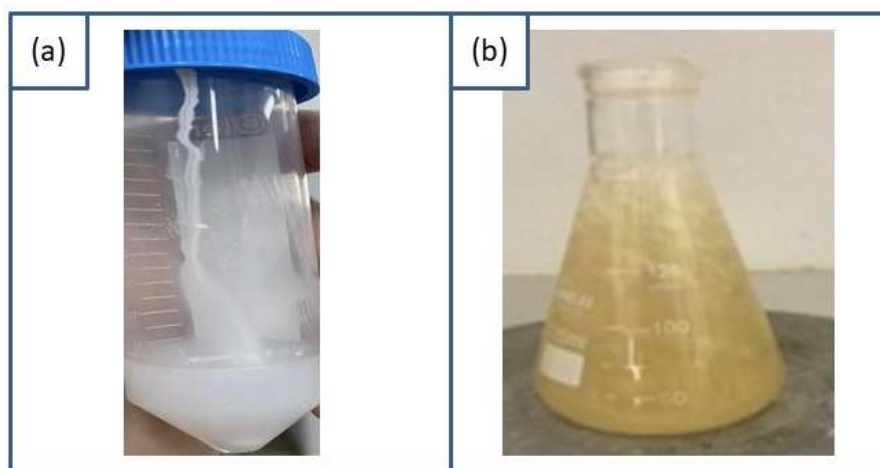
Após a incubação com o tratamento, 23 µL de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) (Sigma-Aldrich - EUA) (5 mg / mL em DMEM) foi adicionado a cada poço durante 3 horas. Em seguida, o sobrenadante foi descartado e 150 µL de DMSO foram adicionados a cada poço para solubilizar os cristais de formazan formados. A absorbância de cada poço foi registrada usando um espectrofotômetro de microplaca e a densidade óptica (DO) foi medida a 540 nm. A porcentagem de células de viabilidade foi calculada através da fórmula: (células tratadas com DO/células não tratadas com DO) X 100.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados apresentados nesse trabalho são focados na síntese e caracterização de Ga-MIL-116 decorada com NPsAg para neoformação óssea. Apesar da metodologia para obtenção de MOFs ser bastante difundida (VOLKRINGER, 2013), inicialmente, se fez uma análise exploratória que resultou em ajustes nos parâmetros de síntese com adição da nanopartícula de prata na estrutura do material, sendo o diferencial deste trabalho.

Com vista a utilização do compósito desenvolvido nesse trabalho em terapias periondotais, é importante comparar as características das duas MOFs aqui apresentadas: a Ga-MIL-116 e a NPsAg@Ga-MIL-116. Estas apresentaram características diferenciadas, como por exemplo, o tipo de coloração. A coloração amarela na MOF NPsAg@Ga-MIL-116, como apresentado na seção 4,2,3, é resultado da viragem para formação da nanopartícula, como mostrado na Figura 14.

Figura 14- a) Ga-MIL-116 e b) Formação de Nanopartículas de prata (NPsAg@Ga-MIL-116)



Fonte: O autor (2020).

Após o processo de síntese da MOF Ga-MIL-116 conforme procedimento descrito no item 4.2.2, foi obtido 352 mg de material, demonstrando um rendimento de 80,64%, conforme cálculos apresentados abaixo na tabela 2.

Tabela 2- Cálculo de rendimento para MOF do Ga-MIL-116

Reação	$\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 + \text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_{12} \rightarrow \text{Ga}_2(\text{OH})_2[\text{C}_{12}\text{O}_{12}\text{H}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Reação balanceada	$2\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 + \text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_{12} \rightarrow \text{Ga}_2(\text{OH})_2[\text{C}_{12}\text{O}_{12}\text{H}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
$\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$	1,6 mmol
$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_{12}$	0,6 mmol
Massa Molar $\text{Ga}_2(\text{OH})_2[\text{C}_{12}\text{O}_{12}\text{H}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	545,60
Valores teóricos	
2 mol de Ga-----1 mol de $\text{Ga}_2(\text{OH})_2[\text{C}_{12}\text{O}_{12}\text{H}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (545,60) 1,6 mmol de Ga -----x X= 436,48 mg	
Massa do produto	352 mg
Massa teórica	436,48
Rendimento	$\frac{Mdoproduto}{Mteórica} * 100 = \frac{352}{436,48} * 100 = 80,64\%$

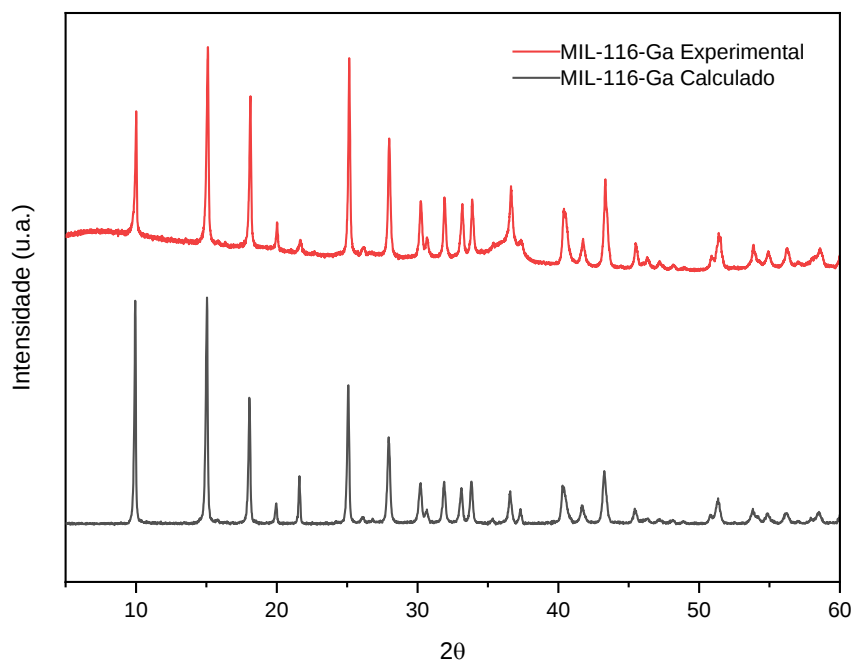
Fonte: O autor (2020).

5.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

A técnica difração de raios X é vastamente utilizada na identificação estrutural de compostos cristalinos. A célula unitária contém toda a informação sobre a geometria do cristal uma vez que este pode ser construído a partir de múltiplas cópias desta célula unitária transladadas tridimensionalmente (KITTEL, 1996).

A difração de raios-X de pó, encontra-se na Figura 15. Percebe-se a permanência da sua cristalinidade. A análise comparativa do padrão de difração de raio-X obtido experimentalmente e calculado dessa estrutura mostra uma boa correlação entre as mesmas, o que nos permite afirmar que a formação do MOF Ga-MIL-116, corresponde à encontrada na literatura Volkringer *et al.*, 2013.

Figura 15 - Padrão experimental de raios X de pó do Ga-MIL-116 e padrão calculado para o Ga-MIL-116.



Fonte: O autor (2020).

Mais detalhes sobre a estrutura cristalina da MOF Ga-MIL-116 podem ser encontrados na Tabela 3.

Tabela 3- Dados cristalográficos da rede metal-orgânica Ga-MIL-116

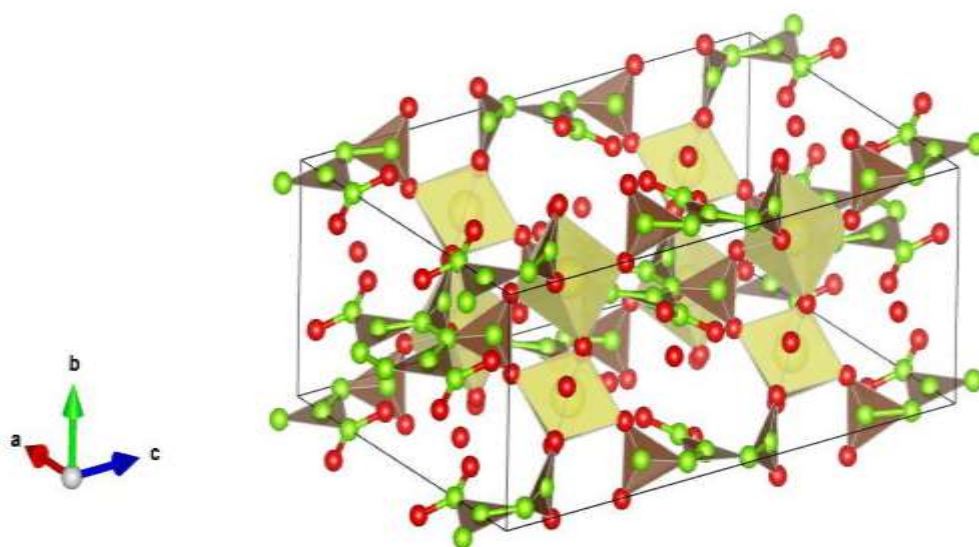
Estrutura	Grupo espacial	Sistema cristalino	Parâmetros da Célula Unitária		
			a (Å)	b (Å)	c (Å)
Ga₂(OH)₂[C₁₂O₁₂H₂]·2H₂O	Cmcm	ortorrômbico	11.7767(2)	6.83426(7)	17.7959(2)

Fonte: Adaptado de Volkringer *et al.* (2013).

Conforme os dados de DRX e da tabela 3, mostram que a estrutura do Ga-MIL-116 é uma estrutura tridimensional, ortorrômbico, com o grupo espacial Cmcm (grupo pertencente ao sistema cristalino espacial ortorrômbico e grupo pontual mmm), como

mostra a Figura 16.

Figura 16 - Estrutura da rede metal-orgânica do Ga-MIL-116



Fonte: O autor (2020).

O padrão de difração de raios-X obtido para os NPsAg@Ga-MIL-116 é mostrado na Figura X. O processo de indexação do padrão de difração obtido foi realizado e os índices de Miller (hkl) apresentado atribuído a cada pico correspondente a NPsAg. A Tabela 1 mostra o pico de indexação de NPsAg sintetizados. O calculado e valores observados também esta em íntima concordância, como pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4- Comparação do ângulo de difração experimental do NPsAg@Ga-MIL-116 com o padrão Arquivo JCPDS 04-0783

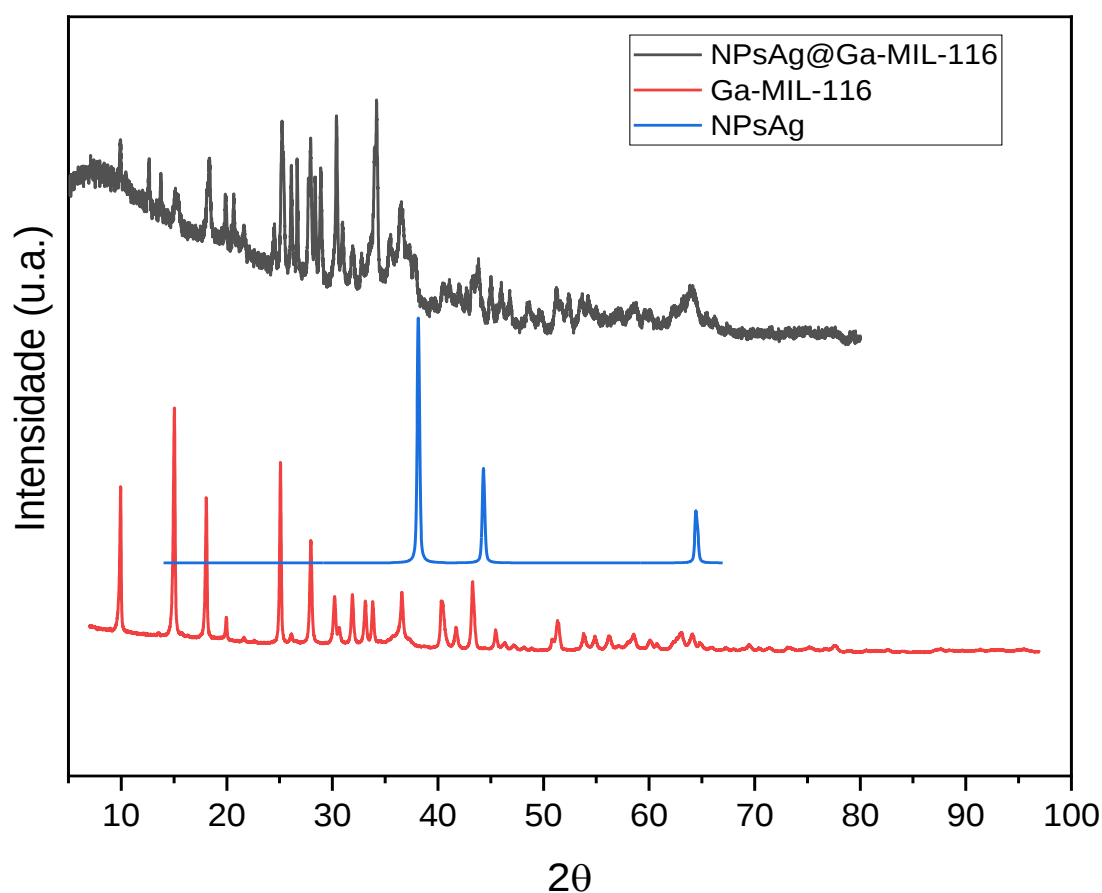
Hkl	JCPDS 04- 0783 (2 θ)	Experimental (2 θ)
111	38.117	37,827
200	44.279	43,960
220	64.428	63,865

Fonte: Autoria própria.

Para NPsAg@Ga-MIL-116, as intensidades gerais de reflexão são reduzido em

relação ao Ga-MIL-116. Isso pode ser atribuído à deposição das nanopartículas de prata na superfície da estrutura porosa da MOF (MOLLA *et al*, 2016). O angulo do DRX padrão do NPsAg@Ga-MIL-116 (Figura 17) mostrou os picos de difração em $2\theta = 37,827^\circ$, $43,960^\circ$ e $63,865^\circ$, representando as reflexões do plano de rede (111), (200) e (220). Esses ângulos de difração e valores dos picos correspondem à estrutura FCC da prata na NPsAg que foram comparados com o padrão de difração de pó padrão do Comitê Conjunto sobre Padrões de Difração de Pó (JCPDS) Arquivo nº: 04-0783, correspondente à prata (JYOTI *et al.*, 2016).

Figura 17- Padrão experimental de raios X de pó do Ga-MIL-116, padrão calculado para a NPsAg e padrão experimental para a NPsAg@Ga-MIL-116.



Fonte: O autor (2020).

O pico de intensidade para materiais FCC corresponde ao índice de Miller [111] reflexão que é vista na amostra, juntamente com outros picos cujas intensidades refletem o grau de cristalinidade da NPsAg sintetizado (THEIVASANTHI E ALAGAR, 2012). Assim confirmando a cristalinidade do NPsAg na MOF de gálio. Esse recurso

aumenta as propriedades antibacterianas especiais das NPsAg (SANTOS E MARZÁN, 2002).

5.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

As medidas das interações entre essa radiação eletromagnética com as ligações moleculares são feitas pela espectroscopia na região do infravermelho. A identificação dos compostos é feita a partir dos efeitos que as moléculas desenvolvem a partir da interação da radiação eletromagnética com a matéria, podendo ocorrer por absorção, reflexão e espalhamento, juntamente com a região do espectro envolvido (SILVERSTEIN et al., 2007).

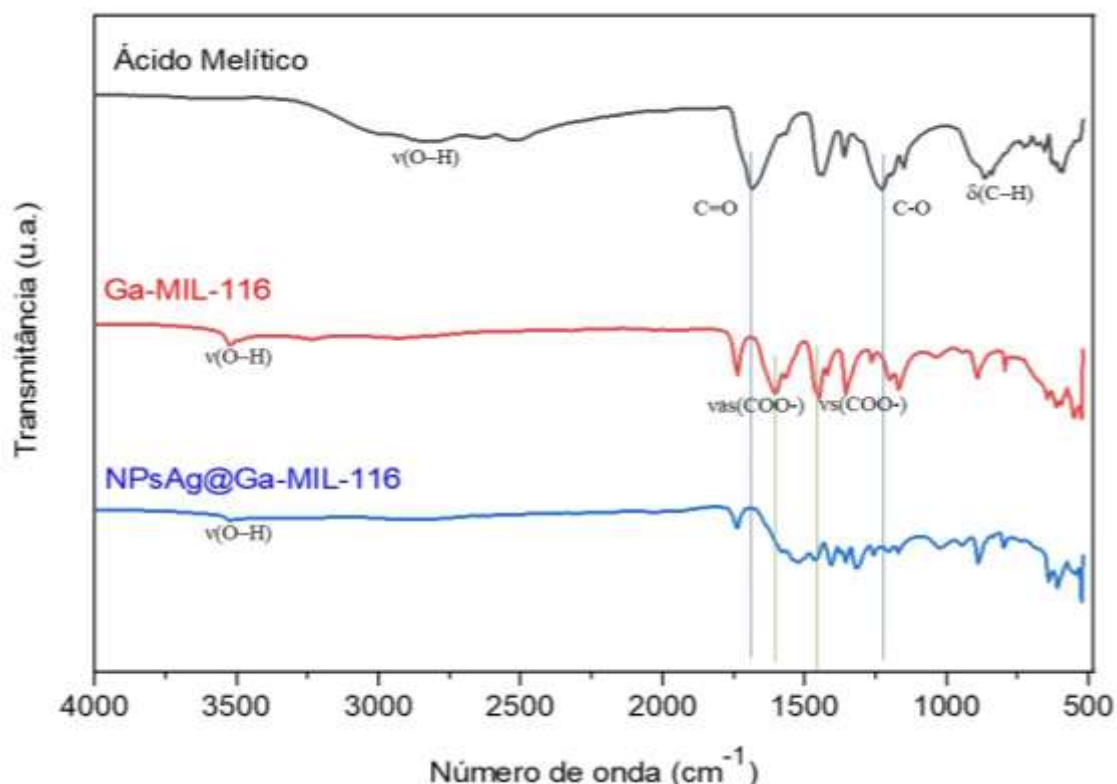
Para o estudo dos metais-orgânicos formados pelo metal Ga^{+3} com o ligante carboxílico (ácido melítico), a utilização da espectroscopia na região do infravermelho serviu auxiliou na identificação através da diferença entre as frequências vibracionais de estiramento simétricos (ν_s) e assimétricos (ν_a) do ligante (íon carboxilato) e dos íons metálicos coordenados ao ligante ($-COO^-$) (DEACON E PHILIPS, 1980).

Para uma melhor compreensão, importante discurtimos as principais bandas que caracterizam o ligante e suas possíveis coordenações ao íon metálico nos metal-orgânico. Os espectros vibracionais dos metal-orgânico Ga-MIL-116 e NPsAg@Ga-MIL-116 apresentam diversas bandas de vibrações, deformação e estiramentos referentes às suas estruturas, porém serão analisadas 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 18) do ligante ácido melítico, Ga-MIL-116 e NPsAg@Ga-MIL-116 respectivamente, pode-se observar os modos vibracionais do ligante em que na região 2835 cm^{-1} apresentando uma banda larga e relativamente intensa referindo-se a vibrações de estiramento $\nu(O-H)$ oriundo dos grupos carboxílicos protonados. A presença das intensas bandas localizadas em 1685 cm^{-1} e 1230 cm^{-1} deve-se aos estiramentos $C=O$ e $C-O$ dos grupos $COOH$. A banda em 860 cm^{-1} é devida à deformação angular fora do plano das ligações $C-H$ do anel aromático. Os resultados estão de acordo com o

esperado para ácidos carboxílicos aromáticos (SILVERSTEIN *et al.*, 2007; SILVA, 2010).

Figura 18- Espectro de absorção de infravermelho do ácido melítico, Ga-MIL-116 e do NPsAg@Ga-MIL-116



Fonte: O autor (2020).

Ao analisar o Ga-MIL-116, observa-se que nas regiões com frequências mais baixas, os espectros apresentam bandas em 1445 cm^{-1} , podendo ser atribuído ao estiramento simétrico $\nu_s(\text{COO}^-)$, e em 1615 cm^{-1} , atribuído ao estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{COO}^-)$. As absorções que ocorrem na faixa de 895 cm^{-1} estão relacionadas com as vibrações das ligações C-H do anel benzênico do ligante, sendo observadas em todos os espectros, mesmo após a coordenação do centro metálico (CANEVAROLO, 2004). A banda de absorção, centrada em 3515 cm^{-1} para a amostra, é observada devido à coordenação de moléculas de água na estrutura do Ga-MIL-116.

No espectro FTIR de Composto NPsAg@Ga-MIL-116, pequenas

modificações foram observadas em comparação a Ga-MIL-116, devido à colocação de AgNPs na MOF (BAGHERI *et al.*, 2018). Os estiramento simétrico $\nu_s(\text{COO}^-)$ e estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ sofreram um deslocamento para números de ondas menores na presença da NpsAg, passando para 1405 e 1525 cm^{-1} respectivamente. A banda de absorção, centrada em 3515 cm^{-1} para a amostra, não sofreu alteração, sendo observada devido a coordenação de moléculas de água na estrutura da NPsAg@Ga-MIL-116.

Ao longo do processo de formação das MOFs é verificada a ausência da banda centrada em 1685 cm^{-1} , relacionada ao estiramento ν (C=O). Essa é uma evidência de que houve a desprotonação da carboxila, acarretando à coordenação com os íons de acordo com a literatura (BRAZÃO *et al.*, 2020). A Tabela 5 resume as vibrações observadas nos espectros obtidos e suas respectivas atribuições.

Tabela 5- Valores de absorbância das bandas observadas nos espectros do FTIR.

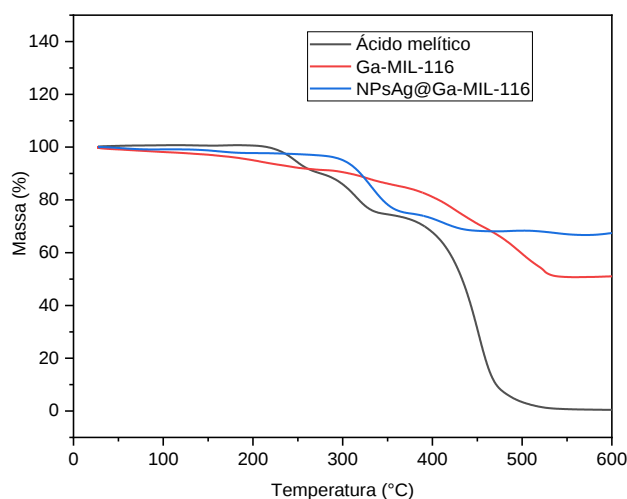
	(cm^{-1})	Atribuições
Ácido melítico	2835	ν (O-H) dos grupos carboxílicos protonados.
	1685	C=O estiramento do grupo COOH
	1230	C-O estiramento do grupo COOH
	860	deformação angular fora das ligações δ (C-H) do anel aromático
Ga-MOF-116	3515	ν (O-H) de moléculas de água coordenadas
	1600	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$ estiramentos assimétricos
	1450	$\nu_s(\text{COO}^-)$ estiramentos simétricos
	895	ν (C-H) vibrações das ligações do anel benzênico do ligante
AgNPs@Ga-MIL-116	3515	ν (O-H) de moléculas de água coordenadas
	1525	($\nu_{as}(\text{COO}^-)$) estiramentos assimétricos
	1405	$\nu_s(\text{COO}^-)$ estiramentos simétricos

Fonte: O autor (2020).

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 19 mostram os termogramas realizados para o ligante ácido melítico, Ga-MIL-116 e NPsAg@Ga-MIL-116, a fim de avaliar a estabilidade térmica do MOF. A curva TGA apresentada na cor preta é referente ao ligante ácido melítico, em que apresenta a perda de massa de 235°C até 472°C com 81% de decomposição da matéria orgânica. A análise termogravimétrica do Ga-MIL-116 mostra uma perda de moléculas de água de coordenação até 170 °C e com perda de massa de 3,0% (MILANI *et al.*, 2017). Para os patamares seguintes estão relacionados à parte orgânica do ligante que correspondente a 42% da massa total entre 210 °C á 535 °C. A adição das nanopartículas de prata ocasionou ligeiro aumento na estabilidade térmica do compósito (REIS, 2011). A temperatura de início de perda de massa ou temperatura inicial de degradação foi deslocada para valores superiores na amostra de NPsAg@Ga-MIL-116. A temperatura de início de perda de orgânica foi de 280° e o fim em 450° com uma perda total de massa de 28%. Isto sugere que a adição da NPsAg influencia na estabilidade térmica e no processo de decomposição do material.

Figura 19- Análise Termogravimétrica do ligante ácido melítico, Ga-MIL-116 e do NPsAg@Ga-MIL-116



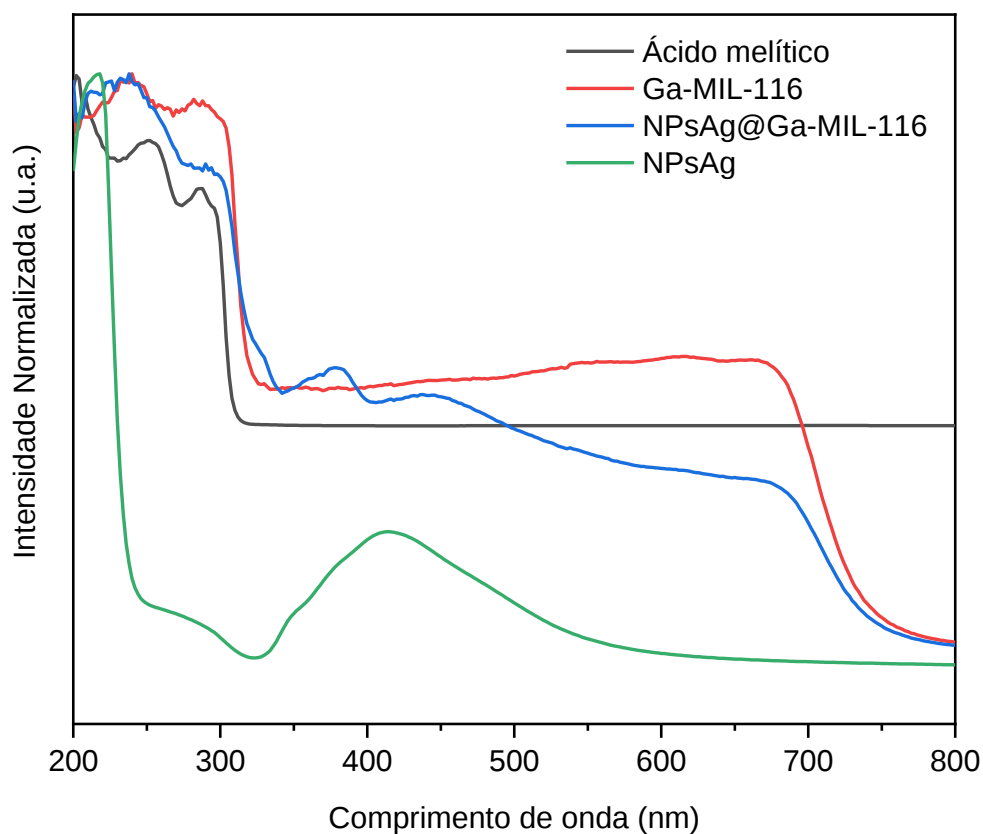
Fonte: O autor (2020).

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

A espectroscopia UV-Vis é uma caracterização usada na química analítica para a determinação quantitativa de diferentes analitos, como íons de metais de transição, compostos orgânicos altamente conjugados e certas macromoléculas biológicas. Os compostos orgânicos, especialmente aqueles com alto grau de conjugação, também absorvem luz nas regiões UV ou visível do espectro eletromagnético. A figura 20 mostra o UV-Vis do ligante ácido melítico na faixa de 280 nm associadas a transições $\pi-\pi^*$. A ocorrência de bandas de transferência de carga (LMCT ou MLCT) fora da região de absorção do ligante é identificada através da análise dos espectros de absorção de compostos baseado em íon Ga^{+3} (Souza, 2018) para Ga-MIL-116 e NPsAg@Ga-MIL-116 . A observação de mudanças, surgimento de novas bandas, nos espectros de absorção dos compostos contendo íons Ga^{+3} , na região 670 nm, indicam a ocorrência de transferência de carga ligante-metal ou metal-ligante. Portanto, os resultados discutidos estão de acordo com a literatura, na quais, as mudanças de deslocamentos confirmam que houve coordenação ligante-metal através de espectroscopia de absorção UV-vis.

Ainda para NPsAg@Ga-MIL-116 , observou-se que o surgimento da banda, centrada em 381 nm, é devido à presença de NPsAg na MOF. Estes resultados confirmam a presença das nanopartículas de prata na matriz. Enquanto que na AgNPs foi observada uma banda na região de 414 nm.

Figura 20- Uv-visível do Ácido melítico, Ga-MIL-116, NPsAg@Ga-MIL-116 e NPsAg

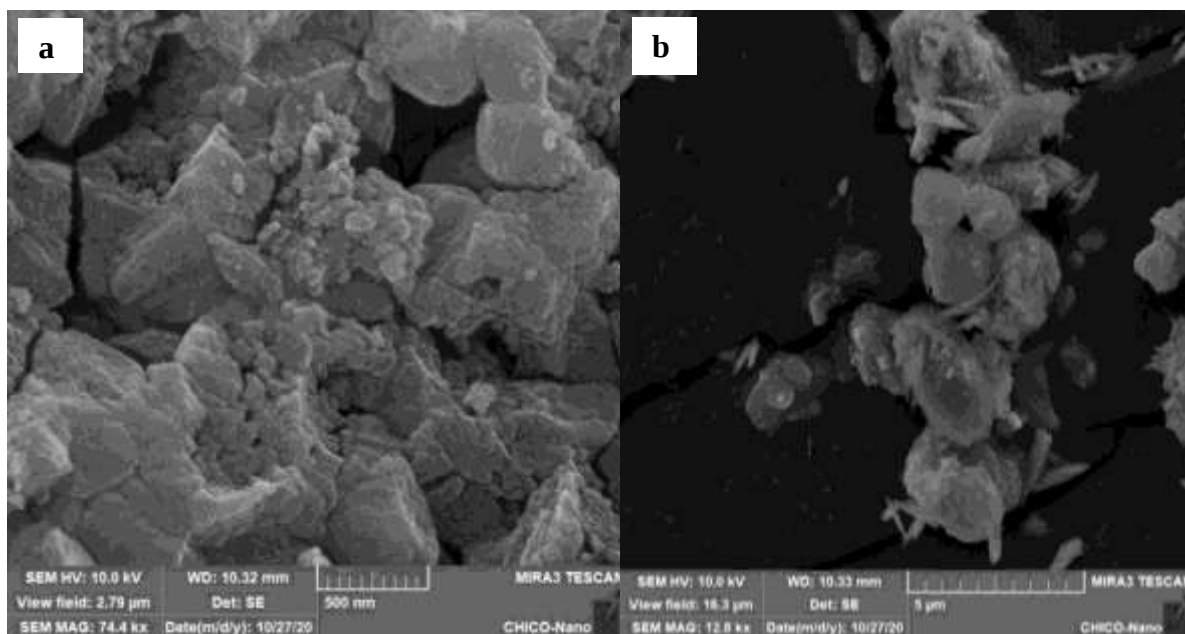


Fonte: O autor (2020).

5.5 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

A partir da técnica microscopia eletrônica de varredura (MEV), foi possível observar a morfologia dos materiais sintetizados. As imagens da Figura 21, mostram as micrografias do Ga-MIL-116 com três magnificações (500nm, 5 μ m e 1 μ m), apresentando cristalitos com morfologia paralelepípedica, em conformidade com o trabalho de Volkringer *et al.* (2013), e tamanhos variados de partículas.

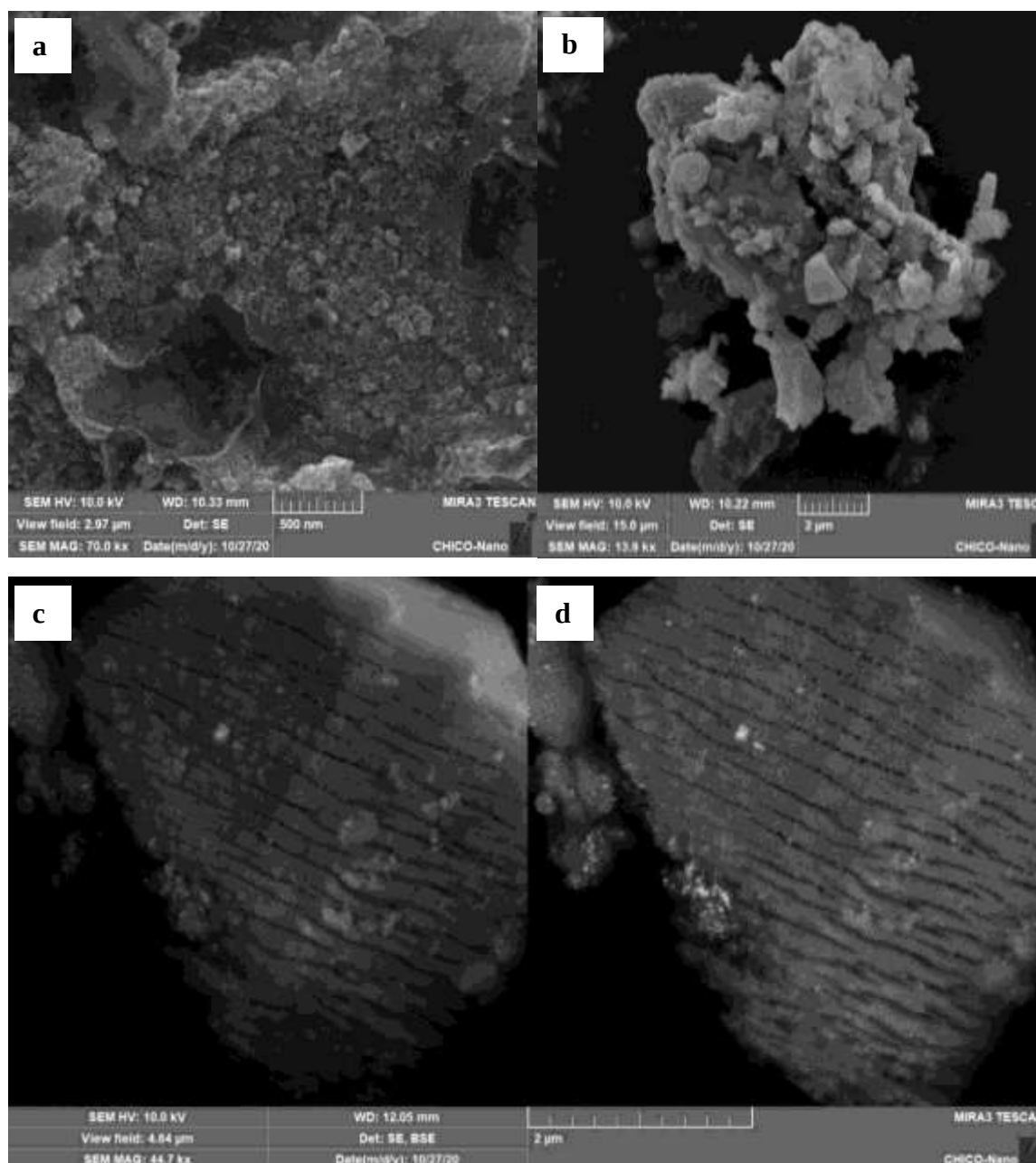
Figura 21- Micrografias de MEV para a Ga-MIL-116 a) magnificação de 500nm, b) magnificação de 5µm e c) magnificação de 1µm.



Fonte: O autor (2020).

As imagens da **Figura 22** apresentam as micrografias de MEV em diferentes magnificações (500nm e 2µm), metalizado e não metalizado, para o compósito (NPsAg@Ga-MIL-116) com a nanopartículas de prata. Para a amostra com metalização, foi observada a mesma morfologia da MOF de gálio, porém não é possível distinguir a morfologia das nanopartículas do compósito metalizado, são mostradas na **Figura 22 a) e b)**.

Figura 22- Micrografias de MEV para o compósito NPsAg@Ga-MIL-116 com metalização a) magnificação de 500nm, b) magnificação de 2µm; sem metalização c) magnificação de 2µm (SE) e d) magnificação de 2µm (BSE).



Fonte: O autor (2020).

Entretanto, as micrografias do compósito (NPsAg@Ga-MIL-116) sem metalização, foram comparadas a partir dos elétrons secundários (SE) e retroespalhados (BSE), **Figura 22 – c) e d)**. Os elétrons secundários são elétrons de baixa energia formados através da excitação dos elétrons da camada mais externas dos átomos pelo feixe de elétrons e são totalmente fiéis à topografia de superfície propiciando obtenção

de imagens de alta resolução. Já os elétrons retroespalhados são elétrons de alta energia e suas imagens fornecem informações de contraste em função da topografia e da composição (número atômico dos elementos químicos presentes), assim as regiões mais claras representam elementos químicos de número atômico mais elevado (DEDAVID *et al.*, 2007). Neste sentido, nota-se que as zonas claras apresentadas na figura 22 - d) apontam a existência de elementos mais pesados na forma de esferas, dando indícios à presença das nanopartículas de prata (NPsAg) na superfície, porém necessita-se da corroboração de outra técnica.

5.6 ESPALHAMENTO DINÂMICO DE LUZ – (DLS) e POTENCIAL ZETA (PZ)

Os resultados obtidos a partir da técnica de espalhamento dinâmico de luz, (Diâmetro Hidrodinâmico, Índice de Polidispersidade e Potencial Zeta) dos materiais sintetizados, Ga-MIL-116, NPsAg@Ga-MIL-116 e NPsAg, são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6- Diâmetro Hidrodinâmico (DH), índice de polidispersidade (IP) potencial zeta (ζ) dos materiais sintetizados: Ga-MIL-116, NPsAg@Ga-MIL-116 e NPsAg.

Material	DH (nm) $\pm$ d.p.	IP $\pm$ d.p.	PZ (mV) $\pm$ d.p.
Ga-MIL-116	603,69 $\pm$ 54,82	0,27 $\pm$ 0,06	- 19,09 $\pm$ 5,20
NPsAg@Ga-MIL-116	468,38 $\pm$ 46,77	0,26 $\pm$ 0,02	- 24,94 $\pm$ 5,89
NPsAg	41,96 $\pm$ 0,47	0,33 $\pm$ 0,01	- 38,36 $\pm$ 0,05

Fonte: O autor (2020).

Os resultados encontrados para o diâmetro hidrodinâmico e índice de polidispersidade das partículas mostraram valor de DH para o composto NPsAg@Ga-MIL-116 (468,38 nm), maior que o da NPsAg (41,96 nm) e menor que do Ga-MIL-116 (603,69 nm). Já os IP indicaram maiores polidispersidades, ou seja, maior variação de tamanhos, para as nanopartículas de prata.

O Potencial Zeta consiste em medidas da magnitude da repulsão ou da atração eletrostática das cargas entre as partículas (SANTOS, 2017). Em geral, a agregação de

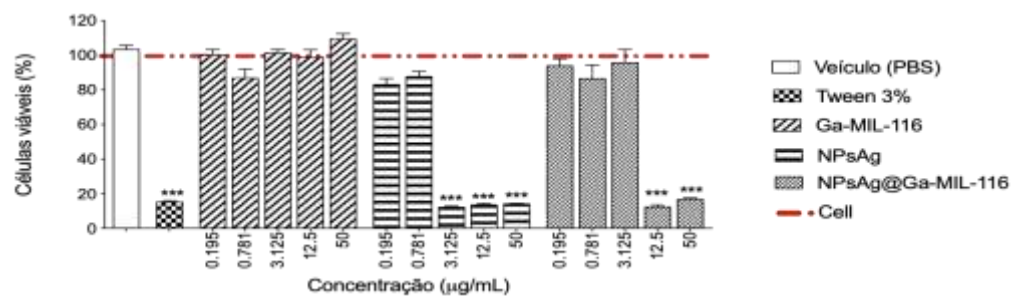
partículas eletricamente carregadas é menos provável do que as não carregadas devido à repulsão eletrostática (FREITAS, 2015). Os resultados obtidos de Potencial Zeta para Ga-MIL-116, NPsAg@Ga-MIL-116 e NPsAg foram -19,09, -24,94 e -38,36 mV, respectivamente. Este valor negativo significa que tais materiais apresentaram superfície com predominância de cargas negativas, e no caso de valores de Potencial Zeta muito baixos, próximos à zero, a ausência de carga superficial pode favorecer, interações entre partículas promovendo a agregação das partículas, ou seja maior instabilidade das mesmas. Para que seja considerado um material estável o valor de Potencial Zeta é de ± 30 mV, neste caso a sequência de materiais sintetizados mais estáveis é NPsAg > NPsAg@Ga-MIL-116 > Ga-MIL-116.

5.7 VIABILIDADE CELULAR DO NPsAg, Ga-MIL-116 e NPsAg@Ga-MIL-116 EM células MG-63

Os ensaios de viabilidade celular são vitais na toxicologia para explicar a resposta a um agente tóxico. Além disso, eles fornecem informações sobre a morte celular, a sobrevivência a atividade metabólica (ASHARANI *et al.* 2009).

O resumo do ensaio utilizando células osteoblásticas humanas de linhagem MG-63 é mostrado na figura 23. O Ga-MIL-116 não demonstra citotoxicidade para MG-63 em nenhuma das condições testadas, ao invés disso, foi demonstrado que houve estímulo de crescimento celular na concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$. Para as AgNPs na concentração de 3,125; 12,5 e 50 $\mu\text{g/mL}$ originaram diminuição da viabilidade celular, verificando assim, uma diminuição da viabilidade das células dependente da concentração das NPsAg (SOARES, 2014). Apesar de não ter sido capaz de proteger as células de uma redução na sua viabilidade em concentrações superiores a 12,5 $\mu\text{g/mL}$, quando comparado a AgNPs sozinha, que reduziu a viabilidade já na concentração de 3,125 $\mu\text{g/mL}$, NPsAg@Ga-MIL-116 protege a célula de tal redução nessa concentração.

Figura 23- Efeitos de Ga-MIL-116, NPsAg e NPsAg @ Ga-MIL-116 na viabilidade das células MG-63 (24 horas).



As barras representam a média $\pm$ SEM. A linha tracejada representa o grupo controle (tratado com DMEM). O grupo veículo representa o tratamento com PBS 0,0001%. Os dados foram expressos como % de células viáveis em comparação com o grupo de controle. ANOVA de duas vias seguida pelo pós-teste de Bonferroni, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ (Controle vs. tratamento).

Fonte: O autor (2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho detalhou o desenvolvimento de um novo compósito de MOF de gálio decorado com nanopartículas de prata (NPsAg@Ga-MIL-116) que possua significativa capacidade de neoformação óssea em terapias periondontais. Verificou-se que o método síntese da MOF com ácido melítico pelo método hidro/solvotermal é bastante eficiente e de fácil execução. Para tanto, fez-se o estudo com AgNPs formando o compósito de Ga-MIL-116@AgNPs. 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, viabilidade e migração celular.

Através da espectroscopia de infravermelho pode-se confirmar a coordenação do ligante ao íon pelas mudanças nas energias das vibrações de estiramento ν (C=O), mostrando seu importante papel na estrutura das MOFs, ao tempo que verificamos no compósito de NPsAg@Ga-MIL-116.

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 a banda associada à formação da AgNPs.

Os resultados da análise termogravimétrica concordam com FTIR, mostrando a presença de água de coordenação. A diferença entre o perfil de perda de massa do Ga-MIL-116 com o NPsAg@Ga-MIL-116 são grandes. Porém os eventos estão deslocados para temperaturas pouco maiores na NPsAg@Ga-MIL-116, mostrando que a ligação com a AgNPs altera a temperatura dos eventos. A partir dos difratogramas, infere-se que as MOF apresentam picos bem definidos, indicando que estes são cristalinos e para NPsAg@Ga-MIL-116 apresenta o pico de alta intensidade para materiais FCC corresponde aos índices de Miller [111]. A morfologia do material sintetizado mostrou que o material tem morfologia paralelepípedica, o NPsAg@Ga-MIL-116 mostrou que as nanopartículas possuem formato predominantemente esférico.

O DLS mostrou valor de DH para o compósito NPsAg@Ga-MIL-116 maior que o da NPsAg, e o potencial zeta apresentaram superfície com predominância de cargas negativas e materiais sintetizados mais estáveis é NPsAg. Para o ensaio de viabilidade celular a AgNPs mostrou citotoxicidade nas concentrações acima de

3,125 µg/mL, já para o compósito de NPsAg@Ga-MIL-116 nessa concentração não apresentou citotoxicidade.

Dessa forma, conclui-se que o objetivo de produzir o compósito de MOF de gálio decorado com nanopartículas de prata (NPsAg@Ga-MIL-116) foi alcançado com êxito. Os resultados de forma geral apontam que o compósito NPsAg@Ga-MIL-116, desenvolvido nesta pesquisa, apresentam viabilidades para estudos futuros para a neoformação óssea, podendo contribuir significativamente para utilização em terapias periodontais. Sendo assim, o trabalho desenvolvido no contexto desta pesquisa representa mais um passo, dentre outros em andamento, na direção da produção de fármacos para aplicação em diversas áreas da saúde, em especial, a odontologia.

7 SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

- Ampliar o estudo introduzindo caracterização de Microscopia eletrônica de transmissão.
- Avaliar o comportamento do compósito em ensaios biológicos de ação antimicrobiana.
- Avaliar o comportamento do compósito em ensaios biológicos in vitro com a célula MG-63.
- Avaliar o comportamento do compósito em ensaios biológicos in vivo.
- Avaliar o comportamento do compósito em ensaio de viabilidade celular em 3 e 7 dias.

REFERÊNCIAS

- AGOSTONI, W. *et al.* Towards an improved anti-HIV activity of NRTI via metal-organic framework nanoparticles. **Adv. Healthcare Mater.** 2 (2013) 1630–1637.
- ALIVISATOS, A. P. Perspectives on the Physical Chemistry of Semiconductor Nanocrystals. **J. Phys. Chem.** v. 100, p. 13226. 1996.
- ANDRADE, J. E. **Síntese, caracterização e modificação de nanopartículas de prata com 5-fluorouracil sob a influência do pH.** Sergipe: Núcleo de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Sergipe, 2008. 97p. (Dissertação, Mestrado em Ciências).
- À PROCURA da Felicidade. Direção: Gabriele Muccino. Culver City: Columbia Pictures, 2006. 1 DVD (118 min.).
- Armitage G.C. Classifying periodontal diseases: a long-standing dilemma. **Periodontol** 2002 2002;30:9-23.
- ASHARANI, P. V.; HANDE, M. P.; VALIYAV, S. Antiproliferative activity of silver nanoparticles. **BMC Cell Biology**, London, v.10, n. 65, 2009.
- BAG, P. P. *et al.*, Outstanding drug loading capacity by water stable microporous MOF: a potential drug carrier. **Chem. Commun.**, v. 52, n. 18, p. 3669-3672, 2016.
- BAGHERI N, KHATAE.E. A, HASSANZADEH J, HABIBI B. Visual detection of peroxide-based explosives using novel mimetic Ag nanoparticle/ZnMOF nanocomposite. **J Hazard Mater.** 2018
- BATTEN, S. R.; CHAMPNESS, N. R. Coordination polymers, metal–organic frameworks and the need for terminology guidelines. **CrystEngComm**, 2012, 14, 3001.
- BENEDITO, A S. *et al.*, **NANOPARTÍCULAS DE PRATA: APLICAÇÕES E IMPACTO AMBIENTAL**, 2017.

BERNSTEIN, L. R. Mechanisms of Therapeutic Activity for Gallium.

Pharmacological Reviews, v. 50, n.4, p.665-682, 1998.

BRAZÃO P. R. B., ROCHA T. DA S., MENDONÇA E. L.V., ARAÚJO A. M.U.,
NASCIMENTO A. P. DE A., NETO E. M., NASCIMENTO J. F. S. Síntese e
Caracterização de MOFs utilizando ácido 1,4- benzenodicarboxílico e zinco: nova rota
verde hidrotérmica. **HOLOS**. 2020.

BOGLIOLO, L.; BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. Rio de Janeiro:
Guanabara-Koogan, 2006.

BOYLE, W., W.S. SIMONET and D.L. LACEY, 2003. Osteoclast differentiation and
activation. **Nature**, 423: 337-342. DOI: 10.1038/nature01658

BUSER, D. et al., Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I.
Surgical procedure in the maxilla. **Int J Period Restor Dent**. 1993; 13:29-45.

CANEVAROLO JR, S. V. (2004). **Técnicas de caracterização de polímeros**. Artliber,
São Paulo, 430(2004).

COCHRAN DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. **J. Periodontol**
2008; 79 (8 suppl):1569-1576.

DAHL, J. A.; et al. Greener Nanosynthesis. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2228-
2269, Jun 2007.

DE PAOLI, M. A. **Degradação e Estabilização de Polímeros**. Editora Artliber, 2008,
286 p.

DEACON, G. B., & PHILLIPS, R. J. (1980). Relationships between the carbon-oxygen
stretching frequencies of carboxylate complexes and the type of carboxylate
coordination. **Coordination Chemistry Reviews**, 33(3), 227-250

DEDAVID, B.A. *et al.*, **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras: materiais poliméricos, metálicos e semicondutores**. Porto Alegre : EDIPUCRS, 2007

DI BERNARDO, L; DI BERNARDO, A; CENTURIONE FILHO, P. L. **Ensaio de tratabilidade de água e de resíduos gerados em Estações de Tratamento de Água**. 1. ed. São Carlos-SP: Rima, 2002, 236 p.

DÍAZ, L. M. A. *et al.* **Group 13th Metal-Organic Frameworks and their role in heterogeneous catalysis**, 2016.

DHAKSHINAMOORTHY, A.; GARCIA, H. Metal-organic frameworks as solid catalysts for the synthesis of nitrogen-containing heterocycles. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 16, p. 5750-5765, 2014.

DUEREABILITACOE SORAIS. Disponível: <<http://www.duereabilitacoesorais.com.br/2018/10/29/voce-sabe-o-que-e-periodontite/>>. Acesso em 09/04/2020

ECAROT-CHARRIER, B. *et al.*, Mineralization in osteoblast cultures: a light and electron microscopic study. **Bone**, v.9, p.147-154, 1988.

EDDAOUDI, M; MOLIER, D. B; LI H; CHEN B; REINEKE T.M; O'KEEFFE M; YAGHI O. M. Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for the Design of Highly Porous and Robust Metal-Organic Carboxylate Frameworks. **Acc Chem Res**, 2001, 34, 319–330.

FARDIN, A. C; JARDIM, E. C. G.; PEREIRA, F. C.; GUSKUMA, M. H.; ARANEGA, A. M.; GARCIA JÚNIOR, I. R. Bone graft in dentistry: review of literature. **Innov Implant J, Biomater Esthet**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 48-52, set./dez. 2010.

FENG, S. H; LI, G. H. Hydrothermal and Solvothermal Syntheses. in **Modern Inorganic Synthetic Chemistry** (Second Edition), 2017.

FÉREY, G. *et al.*, Why hybrid porous solids capture greenhouse gases? **Chem. Soc.**

Rev. 2011, 40, 550.

FINE D.H. Dr. Theodor Rosebury: grandfather of modern oral microbiology. **J Dent Res** 2006;85(11):990-995.

FREITAS, A. **Obtenção de formulações galênicas contendo nano e microcapsulas de ácidos triterpênicos.** 2015.

FURUKAWA, H. et al., The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. **Science**, 2013, 341, 1230444.

GIANNOBILE W.V; SOMERMAN M.J. Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing: a systematic review. **Ann Periodontol** 2003; 8(1):193-204.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 9 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 1014p.

HAUSER A.R. Antibióticos na prática clínica. 1ª ed. Porto Alegre: **ARTMED**, 2009.

HIRAKAWA, T; KAMAT, P. V. Charge separation and catalytic activity of Ag@TiO₂ core- shell composite clusters under UV-irradiation. **J. Am. Chem. soc.** 2005.

HOLOUBEK, J. **Some applications of light scattering in materials Science.** *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*, v.106, p.104-121, 2007.

JUDAS F. et al. **Estrutura e dinâmica do tecido ósseo.** 2012.

JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** 9 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 8, 1999. 427 p.

JYOTI, K. BAUNTHIYAL, M. SINGH, A. Characterization of silver nanoparticles synthesized using *Urtica dioica* Linn. leaves and their synergistic effects with antibiotics, **J. Radiat. Res. Appl. Sci.** 9 (2016) 217–227.

KITTEL, C. **Introduction to Solid State Physics.** New York: John Wiley & Sons.

1996

KRAP, C.P. et al., Enhancement of CO₂ Adsorption and Catalytic Properties by Fe-Doping of [Ga₂(OH)₂(L)] (H₄L = Biphenyl-3,3',5,5'-tetracarboxylic Acid), MFM-300(Ga₂). **Schröder Inorg. Chem.**, 55 (2016), pp. 1076-1088.

LABORATÓRIO MORFOFUNCIONAL. Disponível em <
<https://sites.google.com/site/laboratoriomorfofuncional/estudo-macro-e-microscopico-dos-ossos-e-tecido-epitelial-glandular/estudar-os-componentes-celulares-e-matrizes-do-tecido-conjuntivo-propriadamente-dito-periosteo-e-endosteo-e-osseo-/clulas---osteoblastos-osteoclastos-ostecitos>>. Acesso em 29/09/2020

LARA, H. H.; GARZA-TREVIÑO E. N.; IXTEPAN-TURRENT L.; e SINGH D. K.;
Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. v. 9, agosto, 2011.

LEE, P. C; MEISEL, D. Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols. **J. Phys. Chem.** v. 86, p. 3391. 1982.

LEE, Y.-R. R.; KIM, J.; AHN, W.-S. S. Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 30, n. 9, p. 1667–1680, 17 set. 2013.

LEE, T. et al. A Biomimetic Nose by Microcrystals and Oriented Films of Luminescent Porous Metal–Organic Frameworks. **Crystal Growth & Design**, 11 (2011) 4146-4154.

LESS, J. A. et al., Gallium(III) complexes with 2-acetylpyridine-derived thiosemicarbazones: antimicrobial and cytotoxic effects and investigation on the interactions with tubulin. **Biomaterials** 26: 151-165, 2013.

LI, H. et al. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework. **Nature**, v. 402, p. 276-279, 1999.

LI, Y.T; ZHANG, J.W; LV, H.J; HU, M.C; LI, S.N; JIANG, Y.C; ZHAI, Q.G.

Tailoring the Pore Environment of a Robust Ga-MOF by Deformed $[\text{Ga}_3\text{O}(\text{COO})_6]$ Cluster for Boosting C_2H_2 Uptake and Separation. **Inorg. Chem.** 2020, 59, 14, 10368–10373

LIMA R.S.R; SEABRA F. R.G. O enxerto de osso em neoformação na era da Odontologia baseada em evidências. **Odontol. Clín.-Cient.** (Online) vol.9 no.3 Recife Set. 2010

LÖE H. et al., Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36(3):177-187.

LOISEAU, T. et al., Hydrothermal synthesis and structural characterization of a gallium pyromellitate $\text{Ga}(\text{OH})(\text{btec}) \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, with infinite $\text{Ga}-(\mu_2\text{-OH})\text{-Ga}$ chains (MIL-61). **Solid State Sci.**, 7 (2005), pp. 603-609.

LU, H. et al., Synthesis and characterization of multi-functional nanoparticles possessing magnetic, up-conversion fluorescence and bio-affinity properties. **J. Mater. Chem.** v. 14, p. 1336. 2004.

LU, Y. et al., Bioresponsive materials. **Nat. Rev. Mater.** 2016, 1, 16075.

LU, W. et al., Tuning the structure and function of metal–organic frameworks via linker design. **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, n. 16, p. 5561-5593, 2014.

MELLO, Elaine Duarte Artuso de. Análise histológica comparativa do reparo ósseo em osteomias realizadas por laser de Er:YAG e broca cirúrgica, submetidas à laserterapia de baixa potência– Porto Alegre, 2006.

MENDES, V.C. Influência da matriz de esmalte dentário (Emdogain®) sobre o processo de reparo alveolar: análise histológica e histométrica em ratos [Dissertation]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista; 2000.

MILANI, R. et al. Improving the quantum efficiency of the lanthanide-organic framework $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ by heating: A simple strategy to produce efficient luminescent devices. **Journal of Luminescence**, v. 187, p. 555–563, jul. 2017.

MOGHIMI, S. M; HUNTE, A. C; MURRAY, J. C. Nanomedicine: current status and future prospects. **FASEB Journal**. v. 19, p. 311. 2005.

MORONES, J. R., ELECHIGUERRA, J. L., CAMACHO, A., HOLT, K., KOURI, J. B., RAMIREZ, J. T., e YACAMAN, M. J.; **The Bacterial effect of silver nanoparticles**. v. 16, agosto, 2005. P. 2346 – 2353.

Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, 65, 55:63, 1983.

NANCI A; BOSSHARTDT D.D. Structure of periodontal tissues in health and disease. **Periodontol 2000** 2006;40:11-28.

NIJWEIDE, P.J.; BURGER, E.H.; FEYEN, J.H.M. Cells of bone: proliferation, differentiation, and hormonal regulation. **Physiol Rev**, v.66, n.4, p.855-886, 1986.

NYMAN S. et al., New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. **J Clin Perio - dontol** 1982;9(4):290-296.

OFFENBACHER S, BARROS SP, BECK JD. Rethinking periodontal inflammation. **J Periodontol** 2008;79(8 suppl):1577-1584.

OGAWA, C. A; PLEPIS, A. M. Liberação in vitro de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita:colágeno. **Polímeros**, v. 12, n. 2, p. 115-122, 2002.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, MARIVALDA E MANSUR, H., Biomateriais - Fundamentos e Aplicações, Rio de Janeiro, 2005, Editora Cultura Médica. 538p.

PAPAEFSTATHIOU, G. S; MACGILLIVRAY, L. R. Inverted metal-organic frameworks: solid-state hosts with modular functionality. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 246, p. 169-184, 2003.

PECORA, G. et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Edod. 1997; 84: 424-9.

PECORA, R. **Dynamic light scattering measurement of nanometer particles in liquids.** *Journal of Nanoparticle Research*, v.2, p.123-131, 2000.

PÉREZ-SÁNCHEZ, M.-J. et al. Biomaterials for bone regeneration. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 15, n. 3, p. e517-22, maio. 2010.

RATNER, Mark; RATNER, Daniel. Nanotechnology: A Gentle Introduction to the Next Big Idea: Prentice Hall, 2002

REIS M.O. Desenvolvimento e caracterização de nanocompósitos produzidos a partir de miniemulsão acrílica aquosa contendo nanopartículas de prata.2011.

REYNOLDS M.A. Et al., The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects: a systematic review. **Ann Periodontol** 2003;8(1): 227-265.

ROSA, Zelia Mendes de Albuquerque. Isolamento, Cultivo, Caracterização Citoquímica e Resposta de Células Osteoblásticas à Irradiação com Laser de Baixa Potência. São José dos Campos: UniVap, 2004.

ROSEBURY T; KABAT E.A; BOLDT M.H (1947). Bacterial warfare. A critical analysis of the available agents, their possible military applications, and the means for protection against them. **J Immunol** 56:7-96

SABOUNI, R.; KAZEMIAN H.; SOHRAB R. Carbon dioxide capturing technologies: a review focusing on metal organic framework materials (MOFs). **Environmental Science Pollution Research**, v. 21, p. 5427-5449, 2014.

SANTOS, G. C. Estudo da decodificação de aromático via luminescência de MOF, e de novos compósitos em fase sólida, à base de MOFs e curcubiturila, na adsorção seletiva de corantes. 2017.

SANTOS, P. MARZÁN, M. Synthesis of Silver Nanoprisms in DMF, *Nano Lett.*, in

press. 2002

SCANNAPIECO F.A. Inflamação periodontal: da gengivite à doença sistêmica? **Compendium** 2004;25(7):16-25.

SCHRÖDER, M. *et al.*, Enhancement of CO₂ Adsorption and Catalytic Properties by Fe-Doping of [Ga₂(OH)₂(L)] (H₄L = Biphenyl-3,3',5,5'-tetracarboxylic Acid), MFM-300(Ga₂). *Inorganic Chemistry*. 2016.

ŠILEIKAITĖ, A. *et al.* Analysis of Silver Nanoparticles Produced by Chemical Reduction of Silver Salt Solution. **Materials Science (Medžiagotyra)** v. 12, p. 287. 2006.

SILVA, F. F. **Substituição Sistemática de Centros metálicos em complexos de metais de transição**. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Pós Graduação em Química, 2010.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. LTC Editora. 2007.

SOARES, T.S.C. Efeito de nanopartículas de prata em neutrófilos humanos. 2014

SOCRANSKY S.S. *et al.*, Microbial complexes in subgingival plaque. **J Clin Periodontol** 1998; 25(2):134-144.

SOLOMONS, T. W. G., Química Orgânica. 2ª Edição. Editora LTC, 2009. 698p.

SOUZA, Í. P. de. **Síntese e caracterização de complexos de cobre, gálio e nióbio, estudos de suas citotoxicidades, e interações com alvos celulares**. Tese (Doutorado). Pós-graduação do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2018.

STRAZIC, I. Gallium, a promising candidate for bone pathologies treatment. *Agricultural sciences*. Universit'e Nice Sophia Antipolis, 2015. English.

STOCK, N.; BISWAS, S. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs): Routes to Various MOF Topologies, Morphologies, and Composites. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 2, p. 933–969, 8 fev. 2012.

TEIXEIRA, V. S. S. Estudo do comportamento de hastes de polímero de mamona dopado com vidro bioativo e hidroxiapatita no canal medular do fêmur de ratos. 2012

THEIVASANTHI, T. ALAGAR, M. Electrolytic Synthesis and Characterization of Silver Nanopowder. **Nano Biomed. Eng.** 4 (2012). doi:10.5101/nbe.v4i2.p58-65

Thermo Nicolet (2001). *Introduction to Fourier Transform Infrared Spectrometry*. Thermo Nicolet Corporation. Disponível em: < <https://photobioschool.ru/en/methods-en/ftir-spectroscopy/>>. Acesso em: 18/10/2020

TURKEVICH, J; STEVENSON, P.C; HILLIER, J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discussions of the Faraday Society*, v. 11, p. 55-75, 1951.

VARNER, K. U.S. Environmental Protection Agency Office of Research and Development. State of the science literature review: everything nanosilver and more. Scientific, technical, research, engineering and modeling support final report. Washington (DC), 2010.

VOLKRINGER C. et al. Synthesis and structural characterization of metal–organic frameworks with the mellitate linker $M_2(OH)_2[C_{12}O_{12}H_2] \cdot 2H_2O$ (M = Al, Ga, In) MIL-116. **Solid State Sciences**, 26 (2013) 38-44.

YANG, S. et al. Selectivity and direct visualization of carbon dioxide and sulfur dioxide in a decorated porous host. **Nat Chem**, 4 (2012) 887-894.

ZHANG, J.W; HU, M.C; LI, S.N; JIANG, Y.C; QU, P; ZHAI, Q.G. Assembly of $[Cu_2(COO)_4]$ and $[M_3(\mu_3-O)(COO)_6]$ (M = Sc, Fe, Ga, and In) building blocks into porous frameworks towards ultra-high C_2H_2/CO_2 and C_2H_2/CH_4 separation performance. **Chem. Commun.**, 2018, 54, 2012

ZUBIETA J. Solid State Methods, Hydrothermal. **Comprehensive Coordination Chemistry II**. 2003; 1: 697-709.