

ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA METALÚRGICA E DE MATERIAIS

MATHEUS KENICHI GOMES

**Aplicações biomédicas de aerogéis de nanotubos de carbono (CNT): revisão
bibliográfica**

São Paulo
4 de dezembro de 2020

MATHEUS KENICHI GOMES

Aplicações biomédicas de aerogéis de nanotubos de carbono (CNT): revisão bibliográfica

Monografia apresentada ao Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Frederico Bernardo Lenz e Silva

Coorientadora: Dra. Patrícia de Almeida Mattos

São Paulo
4 de dezembro de 2020

(Ficha Catalográfica)

Nome: GOMES, Matheus Kenichi

Título: **Aplicações biomédicas de aerogéis de nanotubos de carbono (CNT):
revisão bibliográfica**

Monografia apresentada ao Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de bacharel em Engenharia de Materiais.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador Guilherme Lenz por ter aceitado ser o meu orientador do meu Trabalho de Formatura relacionado a um tema extremamente inovador e com grande potencial de uso no futuro.

Segundo, um agradecimento mais do que especial para a coorientadora Patrícia Almeida, que foi a pessoa quem mais me providenciou apoio para o desenvolvimento deste trabalho, desde sugestões em como organizar o documento como um todo até como se preparar para a apresentação final. Posso afirmar que o engajamento dela foi crítico para a execução do trabalho, de tal maneira que este trabalho não teria seguido em frente sem a sua ajuda e dedicação.

À Escola Politécnica da Universidade de São Paulo (POLI-USP) por me proporcionar não só uma ótima base de conhecimento científico durante esses 6 anos, mas também me preparar para a vida após à faculdade da melhor forma possível. A famosa frase dita quando você entra na faculdade “Bem-vindo aos melhores anos da sua vida!” resume da melhor forma possível a minha experiência aqui.

Também gostaria de agradecer aos meus pais, Akemi Yara e Mauricio De Souza Gomes, pelo apoio constante do começo ao fim desta jornada na POLI-USP. Serei eternamente grato por tudo que vocês fizeram e continuam fazendo por mim. Se hoje eu sou uma pessoa quem traz orgulho para vocês é fruto direto da dedicação e da paixão de vocês.

Agradeço à minha namorada, Bianca Basso, que embora tenha conhecido somente no final desta jornada na POLI-USP, foi a pessoa quem mais me marcou nesta trajetória. O seu apoio nos momentos mais difíceis fez a diferença e me tornou uma pessoa melhor do eu era antes de conhecê-la.

E por último, a todos os meus amigos que de alguma forma me ajudaram durante este caminho árduo, mas que se tivesse que repeti-lo, faria o novamente sem pestanejar, porque sei que consegui fazer laços com diversas pessoas as quais irei carregar durante o resto da minha vida.

RESUMO

GOMES, Matheus Kenichi. **Aplicações biomédicas de aerogéis de nanotubos de carbono (CNT): revisão bibliográfica.** São Paulo: Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, 2020.

Aerogéis fazem parte de uma classe excepcional de nanomateriais que tem despertado um interesse genuíno por parte da comunidade científica para inúmeras aplicações na construção civil, isolantes térmicos, armazenamento de energia, tratamento de efluentes e nos últimos anos, uma maior procura para aplicações biomédicas envolvendo biosensores, transporte de medicamentos e regeneração tecidual. Devido às características físico-químicas como a elevada área superficial, resistência mecânica e biocompatibilidade inerente, o número de estudos envolvendo tais materiais para fins biomédicos tem crescido à medida que se demanda novos materiais que possam atender às necessidades emergentes. Esta classe de materiais pode ser produzida a partir de diversas fontes, sejam elas inorgânicas como os óxidos metálicos e metais nobres até fontes orgânicas como polissacarídeos ou via materiais híbridos viabilizando aplicações diversas devido a tal flexibilização de síntese deste material.

Nanotubos de carbono (CNT) é uma classe de nanomateriais com características singulares como eleva condutividade elétrica e térmica, baixíssima densidade, elevada razão de área superficial por volume e resistência mecânica, podendo ser considerado um dos nanomateriais mais resistentes já estudados. Além disso, é sintetizado a partir do elemento de Carbono (C), umas das maiores fontes de matéria prima existente no mundo. Como consequência, esta classe de materiais tornou-se candidata a diversas aplicações como condutores de eletricidade e calor, supercapacitores, armazenamento de energia, semicondutores entre outras. Algumas aplicações no setor biomédico podem ser viabilizadas através de processos de funcionalização do material e tratam de transporte de medicamentos e suporte para regeneração óssea, embora o real potencial deste material para tais aplicações ainda não tenham sido totalmente explorado.

Neste trabalho, o objetivo foi desenvolver uma revisão bibliográfica a respeito das aplicações para fins biomédicos de aerogéis a base de nanotubos de carbono (CNT). Tal emprego encontra-se nos estágios iniciais entretanto, pode se tornar promissor considerando as características e benefícios que estes materiais podem proporcionar dentro do campo biomédico.

Palavras-chave: Aerogéis, nanotubos de carbono, medicina.

ABSTRACT

GOMES, Matheus Kenichi. **Aplicações biomédicas de aerogéis de nanotubos de carbono (CNT): revisão bibliográfica.** São Paulo: Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, 2020.

Aerogels are part of an exceptional class of nanomaterials that have aroused genuine interest on the part of the scientific community for numerous applications such as civil construction, thermal insulation, energy storage, wastewater treatment and in recent years, a greater demand for biomedical applications involving biosensors, transport of medicines and tissue regeneration. Due to the physicochemical characteristics such as the high surface area, mechanical resistance and inherent biocompatibility, the number of studies involving such materials for biomedical purposes has grown as new materials are needed to meet emerging needs. This class of materials can be produced from several sources like inorganic sources such as metallic oxides and noble metals up to organic sources such as polysaccharides or via hybrid materials, enabling different applications due to such flexibility in the synthesis of this material.

Carbon nanotubes (CNT) is a class of nanomaterials with unique characteristics such as high electrical and thermal conductivity, exceptionally low density, high ratio of surface area to volume and mechanical resistance, which can be considered one of the most resistant nanomaterials studied. In addition, it is synthesized from the element of carbon (C), one of the largest sources of raw material in the world. Therefore, this class of materials has become a candidate for several applications such as electricity conductors and heat, supercapacitors, energy storage, semiconductors among others. Some applications in the biomedical sector like as drug delivery, support for tissue regeneration and biosensing applications can be made possible through processes of functionalization, although the real potential of this class of materials for such applications has not been fully explored.

In this work, the main objective was to develop a review assessing the biomedical applications of carbon nanotube (CNT) aerogels. Such use is in its initial stages, but they are very promising materials regarding their characteristics and benefits that these materials can provide within the biomedical field.

Keywords: aerogel, carbon nanotubes, medicine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Amostra de 2 g de aerogel suportando um tijolo de 2,5 kg (a); flor protegida da chama por uma camada de aerogel (b).	14
Figura 2: Número de publicações e patentes de CNT e de grafeno entre 2004 e 2011.....	15
Figura 3: Etapas do processo sol-gel para produção de aerogéis.	19
Figura 4: Tensão capilar.....	23
Figura 5: Métodos de secagem e respectivos aerogéis.	24
Figura 6: Arranjo instrumental para secagem supercrítica (SSC)	25
Figura 7: Diagrama de fases indicando relação entre temperatura e pressão.	25
Figura 8: Propriedades estruturais mais relevantes para aerogéis de sílica.	27
Figura 9: Rede de aerogéis na estrutura do satélite <i>Stardust</i> para coleta de partículas de meteoro. ...	29
Figura 10: Morfologia de bioaerogéis de polissacarídeos.	32
Figura 11: Diferentes morfologias dos CNTs.....	34
Figura 12: Nanotubos de carbono com parede única (a) e com múltiplas paredes (b).	35
Figura 13: Comparação entre funcionalização covalente e não covalente.	40
Figura 14: Conteúdo dos artigos que abordam a aplicação de aerogéis na biomedicina na plataforma <i>Web Of Science</i> em 2016.	43
Figura 15: Carregamento de medicamentos: a) durante o processo de síntese do aerogel (co-gelificação); b) carregamento pós-processamento de aerogel seco.	46
Figura 16: Comparação da microestrutura do tecido ósseo com aerogéis de hidroxiapatita (HA): A) Microestrutura do osso esponjoso; B) Imagens de microscópio eletrônico de varredura (SEM) de um osso esponjo do fêmur de um animal; C) Imagens de SEM do aerogel de hidrogel.....	49
Figura 17: Aplicações de CNT na medicina.	53
Figura 18: Esquema da liberação de DOX via transportador de CNT.....	54
Figura 19: Mecanismo de detecção de câncer via biosensores de CNT.....	56
Figura 20: Processo de produção de aerogéis de CNT.	57
Figura 21: Resumo da análise de voltimetria cíclica comparando derivados de carbono (CDC), SWCNT e carbono ativado (AC).	59
Figura 22: Capacitância e resistência de um aerogel no teste de ciclagem galvanostática.	59
Figura 23: Velocidade de degradação do aerogel na reação fotocatalítica.	61
Figura 24: Efeito no perfil de liberação de gentamicina para aerogel híbrido com CNT (CBGxCx) e sem CNT (CBGx).	62
Figura 25: Microestrutura aerogel MWCNT sem (A) e com quitosano (B).	63
Figura 26: Comparação entre perfis de liberação de Naproxeno para diferentes pHs.....	64
Figura 27: Síntese, carregamento de sucralose e mecanismo de liberação no aerogel híbrido a base de CNT.....	65
Figura 28: Porcentagem de liberação de sucralose para diferentes concentrações de ligações cruzadas (i, ii, iii, iv) para concentrações de CNTs diferentes (0,1 mg/ml; 0,2 mg/ml).	67
Figura 29: Processo de produção do aerogel híbrido de CNT com VN.....	69
Figura 30: Perfil de liberação de cetoprofeno (a) e de grisefulvina (b) para diferentes sistemas de transporte.	72

Figura 31: Perfil de liberação in vitro de ibuprofeno puro (▲) e ibuprofeno carregado num sistema de aerogel à base de seda (□).	73
Figura 32: Teste MTS de citotoxicidade e teste de adesão celular do aerogel híbrido de alginato-lignina.....	76
Figura 33: Teste MTT para proliferação celular.....	77

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

CNT	Nanotubo de carbono
CNTs	Nanotubos de carbono
SWCNT	Nanotubo de carbono de parede simples
MWCNT	Nanotubo de carbono de múltiplas paredes
SSC	Secagem supercrítica
3D	Tridimensional
TMOS	Tetrametilortossilicato
TEOS	Tetraetilortossilicato
MEC	Matriz extracelular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	Aerogéis.....	17
2.1.1	Processo Sol-Gel.....	17
2.1.2	Síntese do Gel	19
2.1.3	Gelificação	21
2.1.4	Envelhecimento.....	21
2.1.5	Troca de Solvente	21
2.1.6	Processos de Secagem	22
2.2	Classificação de Aerogéis.....	26
2.2.1	Aerogéis Inorgânicos.....	26
2.2.2	Aerogéis Orgânicos.....	29
2.2.3	Bioaerogéis	31
2.2.4	Aerogéis Híbridos.....	32
2.3	Nanotubos de Carbono (CNT)	34
2.3.1	Classificação	34
2.3.2	Processo de síntese.....	35
2.3.3	Propriedades e Aplicações gerais.....	37
2.3.4	Biocompatibilidade	38
2.3.5	Funcionalização	39
3	AEROGÉIS NA BIOMEDICINA.....	41
3.1	Aplicações	42
3.2	Transporte de Medicamentos	43
3.2.1	Perfil e Mecanismos de liberação do medicamento	45
3.2.2	Mecanismos de Carregamento do Medicamento no Transportador	45
3.3	Engenharia de Tecidos/Regeneração de Tecidos	48
3.4	Implantes de Dispositivos Biomédicos.....	50
4	NANOTUBOS DE CARBONO (CNT) NA MEDICINA	52
4.1	Transporte de substâncias.....	53
4.2	Biosensores.....	55
5	AEROGÉIS DE NANOTUBOS DE CARBONO (CNT):	57
5.1	Armazenamento de energia:.....	58
5.2	Tratamento de água – Fotocatalisador	60
5.3	Aplicações na medicina	61
5.3.1	Transporte de Medicamentos.....	61
5.3.2	Biosensores	67

6	DISCUSSÃO	70
7	CONCLUSÃO	81
8	TRABALHOS FUTUROS	82
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

1 INTRODUÇÃO

Aerogéis são uma classe de nanomateriais com características únicas e com um grande potencial para aplicações nos mais diversos campos desde isolantes térmicos para aplicações espaciais, construção civil, catalisadores, remediação de meio ambientes, sensores químicos, e de forma mais recente nos últimos 10 anos, em aplicações biomédicas e farmacêuticas relacionadas ao transporte de medicamentos e biosensores (MALEKI et al., 2016).

Na década de 1930, os primeiros estudos a respeito dos aerogéis foram publicados pelo cientista americano Steven Kistler (KISTLER, 1931), o primeiro a criar a hipótese de que seria possível retirar somente a parte líquida e obter um sólido poroso com aproximadamente mesma forma e volume que o gel original, sem que houvesse colapso da estrutura como um todo através de um processo de secagem supercrítica (SSC) via autoclave resultante das forças capilares.

Com o avanço da tecnologia, na década de 1960 os cientistas Teichner e Nicolaon conseguiram chegar a uma solução capaz de mitigar o maior *bottleneck* do processo estipulado por Kistler a partir de alcóxidos de sílica (STANISLAS JEAN TEICHNER; NICOLAON, 1972; ANSARI et al., 2018). Mais precisamente, atuaram na etapa mais demorada - a troca de solventes, permitindo que o processo de síntese deste material fosse reduzido de dias para horas através do uso de precursores a base de álcool.

Assim, criou-se o processo conhecido como *processo sol-gel*, metodologia mais comum para produção de aerogéis e tornou viável a produção desta classe de materiais a partir de diferentes substâncias tais como óxidos metálicos (SiO_2 , TiO_2 , Al_2O_3 , ZrO_2), fontes poliméricas (polímeros, nanotubos, grafeno, biomassa), metais de transição, polissacarídeos entre outros (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MALEKI et al., 2016; SOORBAGHI et al., 2019).

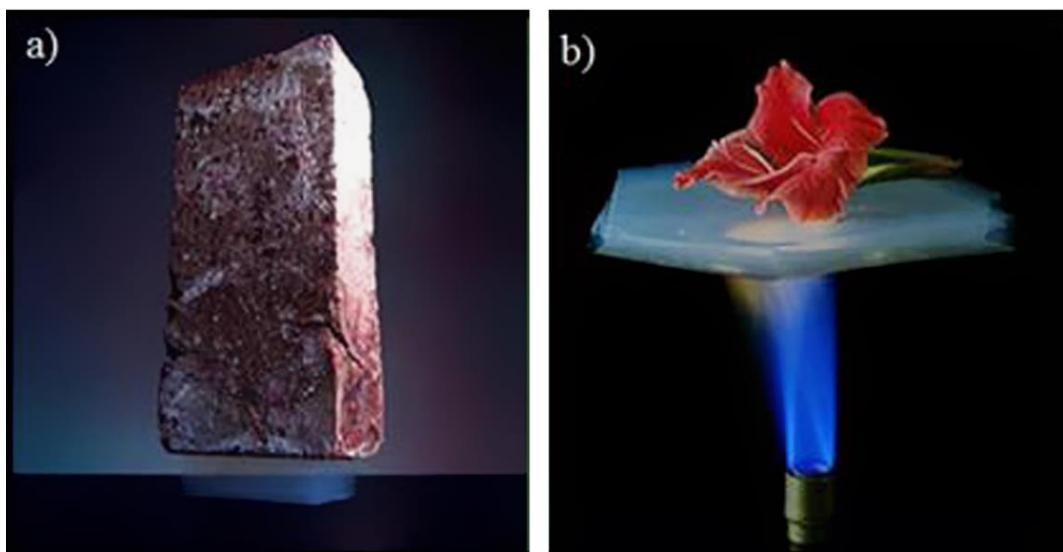
Considerando tais informações, os aerogéis podem ser classificados de forma análoga é em relação à sua composição química, dividindo-os em 3 grandes grupos: orgânicos, inorgânicos e aerogéis híbridos inorgânico-orgânico (STERGAR; MAVER, 2016).

Em relação as suas características físico-químicas, os aerogéis são um grupo de materiais ultraleves, porosos, e em alguns casos, transparentes, consistindo em 99,2% de espaço vazio (MALEKI et al., 2016). Desta forma, apresentam uma estrutura

tridimensional (3D) com propriedades físicas únicas como baixa densidade ($0,0003-0,5 \text{ g/cm}^3$), elevada porosidade (80-99,8%), resistência térmica (condutividade térmica de $0,005-0,1 \text{ Wm/K}$), elevada área superficial ($500-1200 \text{ m}^2/\text{g}$), ultraleve, baixa constante dielétrica ($k = 1,0 - 2,0$) e baixo índice de refração ($\sim 1,05$), que faz com que tal classe de materiais apresentem um leque enorme de aplicações possíveis (MALEKI; DURÃES; PORTUGAL, 2014; MALEKI et al., 2016).

Logo, tais propriedades abrem um vasto leque de opções de aplicações nos mais variados setores, mas que ainda se encontra em estágios iniciais de exploração.

Figura 1: Amostra de 2 g de aerogel suportando um tijolo de 2,5 kg (a); flor protegida da chama por uma camada de aerogel (b).

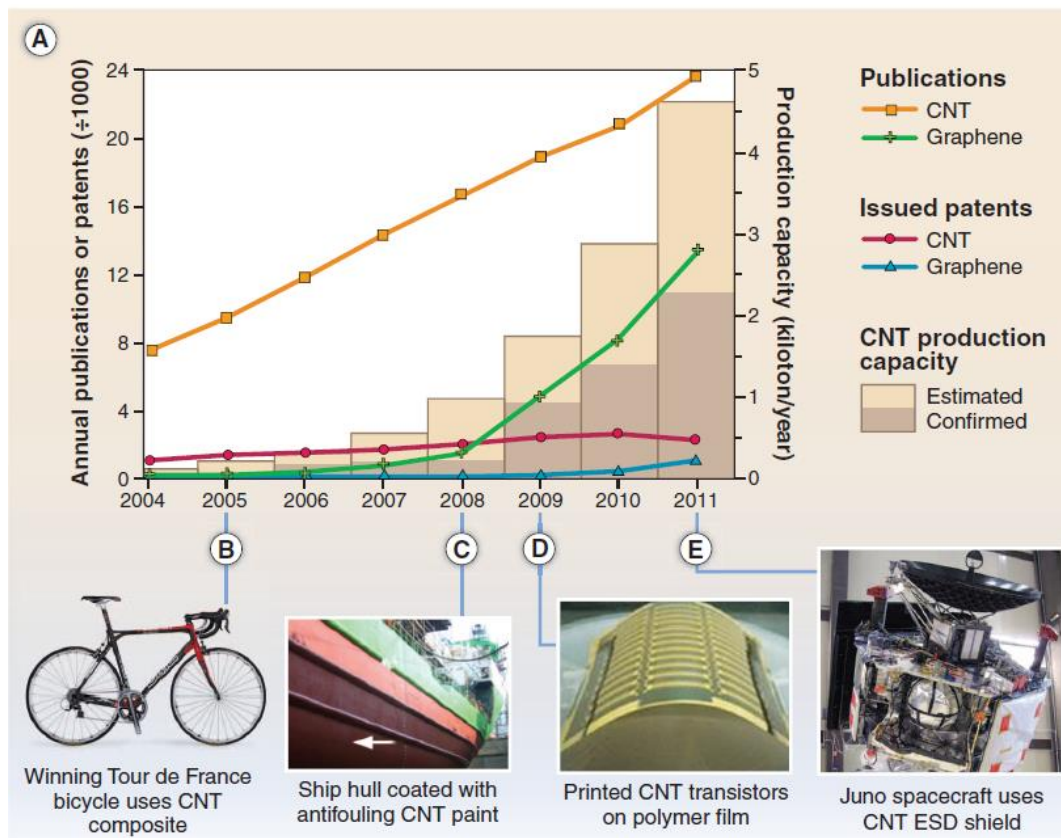


Fonte: (CUCE et al., 2014)

Outra classe de materiais que tem despertado o interesse da comunidade científica é a classe dos nanomateriais a base de C, em especial os nanotubos de carbono (CNT). Tal classe pode ser definida como uma forma alotrópica do elemento de carbono em forma de tubos cilíndricos com elevada razão de aspecto (~ 1000) e hibridização sp^2 (KUMAR et al., 2017). Esta classe de materiais foi descoberta por Iijima em 1991 através de experimentos envolvendo o uso de microscópio eletrônico de transmissão (MET) e síntese de nanotubos de carbono via forno de arco elétrico (EAD), que provaram a viabilidade de produção de nanotubos de carbono em grandes quantidades (IJIMA, 1991).

Devido às características físicas e químicas como elevada razão de área por volume, baixo diâmetro, estrutura oca, elevada resistência mecânica podendo apresentar um módulo de Young na faixa entre 1 – 1,8 TPa e resistência à fratura de até 50 GPa (LIEW; YAN; ZHANG, 2017) e propriedades ópticas e elétricas singulares (KUMAR et al., 2017; ANSARI et al., 2018), o uso de CNT está distribuído em diferentes setores focados em aplicações envolvendo condutividade elétrica (sensores, supercondutores, armazenamento de energia) e em menor escala no setor biomédico. A Figura 2 mostra a o crescimento do número de estudos desenvolvidos e de patentes criadas envolvendo CNT e grafeno, evidenciando o interesse da comunidade científica em relação a este grupo de materiais.

Figura 2: Número de publicações e patentes de CNT e de grafeno entre 2004 e 2011.



Fonte: (DE VOLDER et al., 2013)

Considerando a combinação de aerogéis e de CNT para fins biomédicos, os estudos são bem escassos e se encontram em estágios incipientes. Assim sendo, o potencial por detrás da combinação das propriedades destes materiais desperta um

interesse genuíno por parte da comunidade científica tanto como candidatos mais completos para aplicações já existentes como novos materiais em aplicações inéditas que se tornam factíveis à custa das suas propriedades superiores.

Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar o estado da arte das aplicações de aerogéis a base de CNT dentro do nicho biomédico, avaliando os estudos existentes a respeito do uso destes para aplicações farmacêuticas, médicas e/ou biomédicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Para realização da revisão de bibliográfica deste trabalho, utilizou-se material científico (artigos, teses de doutorado...) do período entre 1931 até 2020. No caso, foi possível levantar 75 referências ao todo para o desenvolvimento do documento em questão.

As plataformas de busca utilizadas para levantamento do material de referência podem ser divididas em *Science Direct*, *American Chemical Society (ACS)*, *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, *ReaserchGate* e *Royal Society of Chesmitry*.

2.1 Aerogéis

2.1.1 Processo Sol-Gel

O processo sol-gel é um processo que basicamente consiste na transformação de um sol (uma suspensão de partículas sólidas em um líquido) em um gel (GUIMARÃES DE SOUSA, 2003). O gel é uma rede rígida 3D interconectada com poros de dimensão sub-micrométrica e cadeias poliméricas de comprimento maior que um micrômetro (HENCH; WEST, 1990).

Há 3 abordagens básicas dentro do processo sol-gel: gelificação de uma solução de pós coloidais (1); hidrólise e policondensação de precursores de alcóxido ou de nitrato seguido de uma secagem hipercrítica do gel (2); hidrólise e policondensação de precursores de sílica seguido de envelhecimento e secagem sob atmosfera ambiente (3) (HENCH; WEST, 1990).

Resumidamente, este processo apresenta etapas de mistura de precursores, hidrólise, policondensação, gelificação, envelhecimento e secagem (HENCH; WEST, 1990; JAFARI et al., 2019). É possível produzir um material poroso a partir de diversas substâncias, sejam elas puramente inorgânicas (i.e. sílica, titânia, zircônia, alumina), orgânicas (i.e. resorcinol formaldeído, carbono, polissacarídeos) ou formas híbridas orgânica-inorgânica (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MALEKI et al., 2016).

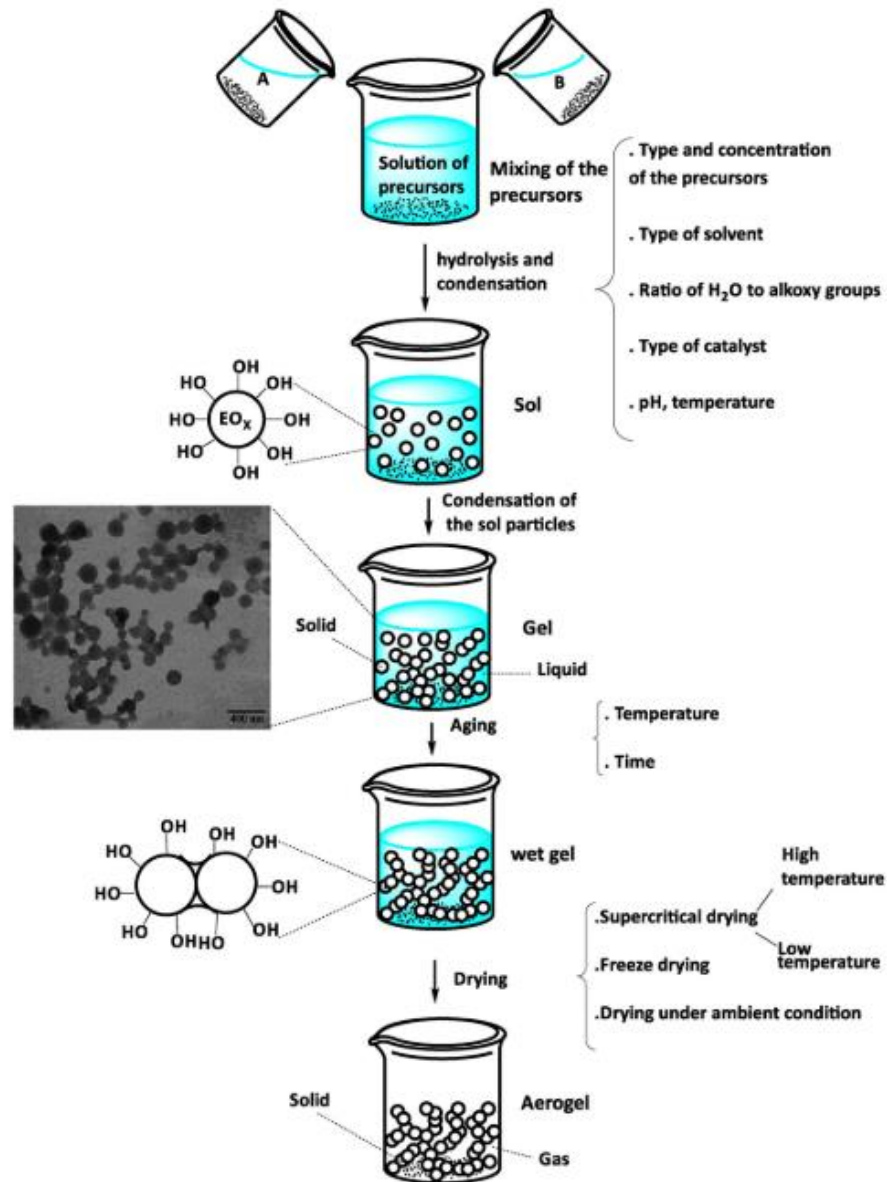
Vale destacar que para cada etapa deste processo de síntese, a concentração dos precursores, pH, temperatura, tipo de solvente, tempo de secagem entre outras

características tem influência nas propriedades finais do aerogel (HENCH; WEST, 1990; JAFARI et al., 2019).

A Figura 3 mostra de forma esquemática as etapas do processo sol-gel e principais variáveis presentes em cada etapa, desde a mistura dos precursores até a etapa final de secagem para geração da estrutura final do aerogel.

Os precursores mais utilizados no processo são os alcóxidos metálicos, sendo que dentro dessa classe, os alcóxidos de sílica são os exemplares que mais se destacam na comunidade científica (GUIMARÃES DE SOUSA, 2003). Assim, irá se explicar as etapas para produção de um aerogel com maiores detalhes nas seções a seguir.

Figura 3: Etapas do processo sol-gel para produção de aerogéis.



Fonte: (HÜSING; SCHUBERT, 1998)

2.1.2 Síntese do Gel

A primeira etapa consiste na preparação do gel que assume uma classificação de acordo com o tipo de solvente, podendo se tratar de um hidrogel, se for concebido em uma solução aquosa; um alcogel/acetogel, se for concebido em álcool/acetona ou troca para algum desses solventes.

A formação do gel é resultado da mistura de precursores, água e um catalisador que favoreça a formação de ligações químicas cruzadas (i.e. composto reticulado ou através de mudanças físicas impostas na reação como mudanças de temperatura,

pH...) (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MALEKI et al., 2016). Assim, após a adição dos precursores, ocorrem as reações de hidrólise e policondensação na sua essência, dando origem ao sol que irá sofrer modificações ao longo do processo para gerar a estrutura 3D do aerogel.

Embora se saiba que uma das etapas mais influentes nas características finais do aerogel é a etapa de secagem (SOORBAGHI et al., 2019), tal fato não reduz a importância da etapa anterior de mistura dos precursores. A concentração dos precursores, solvente utilizado, temperatura e pH na fase de hidrólise e policondensação têm influência direta na rede 3D formada na etapa de gelificação (HENCH; WEST, 1990).

Vale frisar ainda que a concentração dos precursores empregados na etapa de hidrólise é o principal fator responsável pelo volume final do aerogel assim como a densidade do mesmo (HÜSING; SCHUBERT, 1998).

Outro fator importante nestas reações é o pH no qual os precursores são misturados. Quanto maior o pH (condição básica), maior a densidade de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, resultando em cadeias mais ramificadas. Para ambientes com pH menor (condição ácida), é observado um comportamento oposto, onde há formação de um gel macio devido à baixa densidade de ligações cruzadas com cadeias mais lineares (GURAV et al., 2010).

Desta forma, é possível afirmar que o pH pode ser considerado o maior influenciador da morfologia e arranjo estrutural da rede 3D do aerogel (GURAV et al., 2010; GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011).

2.1.3 Gelificação

Basicamente, a etapa de gelificação pode ser entendida como um processo no qual o sol atinge o ponto de gelificação, onde um sol com suas partículas fluindo de forma livre são convertidas em uma matriz interconectada 3D, ocorrendo a condensação completa e a formação de macromoléculas (HENCH; WEST, 1990).

Neste cenário, a fase líquida e a rede sólida se ajudam, visto que a fase líquida garante que a rede sólida não irá colapsar sob o efeito de deformações elásticas enquanto que a rede sólida não permite que o líquido flua para fora (GURAV et al., 2010).

2.1.4 Envelhecimento

A etapa de envelhecimento consiste em deixar o gel formado dentro do molde repousando por horas ou dias, dependendo do processo. Nesta etapa, ainda há policondensação ocorrendo devido a presença de precursores na matriz assim como reprecipitação das redes 3D do gel, que acabam engrossando as partículas ao mesmo tempo que reduzem a porosidade do aerogel (HENCH; WEST, 1990; CUCE et al., 2014).

O objetivo dessa etapa é permitir que o gel adquira a resistência mecânica suficiente para resistir ao possível colapso da estrutura durante a etapa subsequente de secagem em consequência ao efeito da capilaridade (HENCH; WEST, 1990).

2.1.5 Troca de Solvente

Antes de seguir com a etapa seguinte, é necessário realizar uma troca de solventes, retirando toda a água presente no gel, caso os precursores utilizados na etapa de formação do sol não sejam a base de álcool ou acetona.

Vale pontuar que o solvente tem um papel crucial, pois além de homogeneizar os precursores no primeiro instante, influenciando na interação de tais substâncias e formação da rede 3D de acordo com polaridade e viscosidade (MALEKI et al., 2016), também influencia a etapa seguinte em relação ao encolhimento da estrutura do gel (MEHLING et al., 2009; GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011).

Além do fato de a presença de água trazer opacidade e maior densidade para o produto final (BAETENS; JELLE; GUSTAVSEN, 2011). Assim, esta etapa acaba sendo bem relevante, trocando a fase líquida de água por um álcool ou por uma acetona ou utilizar precursores que, quando misturados, formem um desses compostos (STIEVANO; ELVASSORE, 2005).

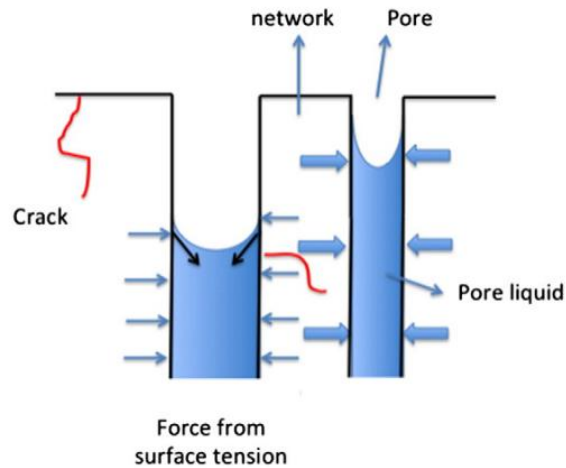
2.1.6 Processos de Secagem

Durante a secagem, há remoção da fase líquida presente no gel que acaba sendo substituída por uma fase gasosa (i.e. ar), obtendo-se assim um material com uma estrutura mesoporosa, normalmente composta de 95-99% de espaço vazio, sem colapso da rede (KISTLER, 1931; EL-NAHAL; EL-ASHGAR, 2007; MEHLING et al., 2009; AEGERTER; LEVENTIS; KOEBEL, 2011; GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MALEKI; DURÃES; PORTUGAL, 2014; MALEKI et al., 2016).

É importante frisar que há diferentes níveis de porosidade: macroporosidade (diâmetro dos poros maior que 50 nm), mesoporosidade (diâmetro dos poros entre 2 e 50 nm) e microporosidade (diâmetro dos poros menor que 2 nm).

Durante a secagem, o maior desafio é evitar o colapso da arquitetura mesoporosa mediante a tensão capilar que é gerada nas paredes dos poros, consequência direta da tensão superficial da fase líquida sob a interface sólido-líquido-vapor (HÜSING; SCHUBERT, 1998). A tensão capilar acaba gerando gradientes de força que têm a capacidade de fazer com que a estrutura do aerogel venha a sucumbir por completo dependendo da intensidade, além de gerar encolhimento do gel final. A Figura 4 mostra a lógica por trás da tensão capilar resultante da retirada da fase líquida.

Figura 4: Tensão capilar.

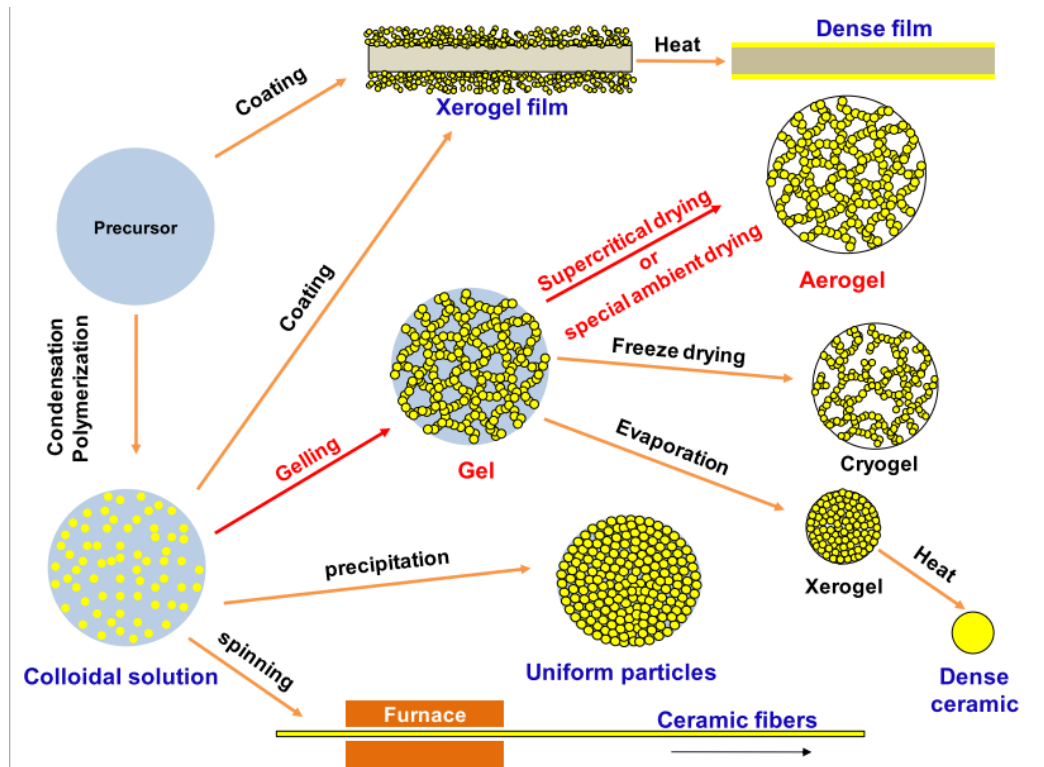


Fonte: (HÜSING; SCHUBERT, 1998)

Para tentar solucionar os pontos negativos, deve-se focar em reduzir a energia superficial da fase líquida através da adição de surfactantes ou eliminação de poros bem pequenos (1), evaporação hipercrítica que evita a interface sólido-líquido (2) ou obtendo uma monodispersão de tamanho de poros através do controle das taxas de hidrólise e policondensação envolvendo precursores dos géis (3) (HENCH; WEST, 1990).

Pode-se dizer que há 3 maneiras básicas de realizar a extração do solvente do gel: secagem supercrítica (1); secagem à pressão ambiente (2) e secagem à frio (3), aplicando cada metodologia de acordo com a finalidade do produto final (ALNAIEF, 2011). A Figura 5 mostra de forma compacta os possíveis géis que podem ser formados de acordo com o processo de secagem escolhido.

Figura 5: Métodos de secagem e respectivos aerogéis.

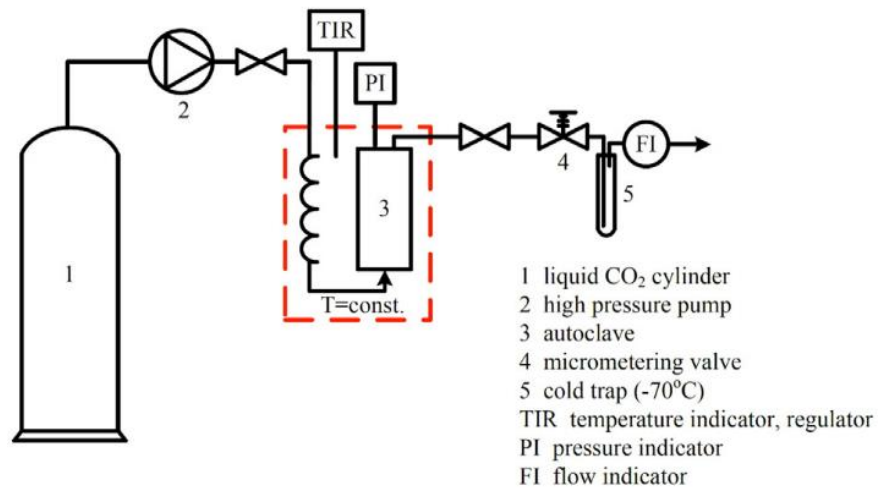


Fonte: (ALNAIEF, 2011)

Ainda na Figura 5 é importante comentar que de acordo com o método de secagem utilizado há geração de produtos diferentes e com características distintas como se pode observar ao comparar as microestruturas de tais compostos. Ao fazer uso do método de SSC, há geração dos aerogéis, mas ao optar pelo processo de liofilização, obtém-se os criogéis. E por último, ao realizar a secagem de maneira natural via evaporação têm-se os xerogéis. Assim sendo, é importante entender que tipo de material que está sendo manipulado, visto que os mesmos apresentam características diferentes resultantes do método de secagem aplicado durante o processo de síntese dos mesmos.

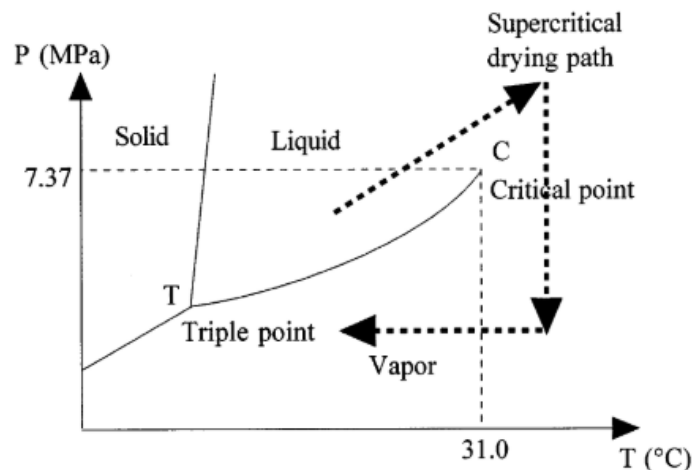
A SSC é a técnica mais comum de extração de aerogéis (HENCH; WEST, 1990; AEGERTER; LEVENTIS; KOEBEL, 2011; GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; CUCE et al., 2014; MALEKI; DURÃES; PORTUGAL, 2014; MALEKI et al., 2016; BAILÓN-GARCÍA et al., 2019). Para evitar que haja colapso da arquitetura devido às tensões superficiais, eleva-se a temperatura e a pressão com o uso de um autoclave (Figura 6), de tal forma a tornar a fase líquida livre de tensões superficiais ao atingir ponto crítico. Quando se atinge este ponto (Figura 7), não há formação de meniscos e assim não há colapso da estrutura.

Figura 6: Arranjo instrumental para secagem supercrítica (SSC)



Fonte: (MALEKI et al., 2016)

Figura 7: Diagrama de fases indicando relação entre temperatura e pressão.



Fonte: (PIERRE; PAJONK, 2002).

Já a retirada do solvente por secagem à pressão ambiente com modificação superficial é uma técnica criada por Brinker (Brinker & Scherer, 1990). Esta abordagem surgiu como uma alternativa ao elevado custo do processo de SSC.

Esta nova técnica realiza uma modificação superficial do aerogel, tornando-a hidrofóbica, seguida de secagem à pressão ambiente, permitindo o uso de solventes apolares como CO₂. Tal alteração superficial faz com que o aerogel apresente baixa energia superficial, minimizando riscos de colapso e encolhimento da estrutura durante a secagem devido à baixa tensão superficial consequente de tal arranjo (GURAV et al., 2010).

Assim, através modificações superficiais, torna-se possível secar um gel à pressão ambiente com custo menor por não ser necessário uso de elevadas pressões e temperatura, mas mantendo as propriedades intrínsecas do aerogel (GURAV et al., 2010).

Por fim, têm-se a técnica de secagem a frio (liofilização) que segue como uma alternativa para driblar tensões superficiais entre as diferentes fases do composto. Consiste-se no congelamento do líquido presente nos poros da estrutura seguido de sublimação do mesmo à vácuo.

Há alguns pontos negativos deste método de secagem como a necessidade de um tempo de envelhecimento maior para estabilizar a estrutura antes da etapa de congelamento, uso de solvente com baixo coeficiente de expansão, elevada pressão de sublimação, mas o maior problema deles é a possível cristalização do solvente dentro dos poros, de tal maneira que só se usa esta técnica de produção para aerogéis em forma de pó (GURAV et al., 2010).

2.2 Classificação de Aerogéis

2.2.1 Aerogéis Inorgânicos

Aerogéis de sílica apresentam estrutura nano porosa (90-99,8%), baixa densidade ($\sim 0,003$ g/cm) e elevada área superficial (500-1200 m²/g) (STERGAR; MAVER, 2016). A nanoporosidade deste material pode ser controlada através da alteração de certos parâmetros do processo sol-gel, seja para obter uma aerogel com diâmetro de poros maiores ou menores (STERGAR; MAVER, 2016). Dois grandes precursores extensamente estudados são o tetraetilortossilicato ($\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ – TEOS) e o TMOS ($\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$) (GUIMARÃES DE SOUSA, 2003). A Figura 8 resume os principais aspectos físicos e químicos dos aerogéis de sílica.

Figura 8: Propriedades estruturais mais relevantes para aerogéis de sílica.

Properties	Range	Typical value
Bulk density (g cm^{-3})	0.003–0.5	0.1
Skeletal density (g cm^{-3})	1.700–2.100	
Porosity (%)	80–99.8%	
Mean pore diameter (nm)	20–150	
Surface area $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$	100–1600	600
Index of refraction	1.007–1.24	1.02
Thermal conductivity in air, 300 K ($\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$)	0.005–0.1	0.03
Modulus of elasticity (MPa)	0.002–0.100	0.03

Fonte: (MALEKI et al., 2016).

Aerogéis inorgânicos, em especial aqueles à base de óxidos de silício (SiO_2) normalmente são aplicados em isolamento térmico (condutividade térmica de 3 mW/mK, medida de temperatura e pressão ambiente) e isolamento acústico (velocidade acústica de ~100m/s) (CUCE et al., 2014).

Outra aplicação bem comum para esse tipo de aerogel é na produção de roupas para profissionais expostos a temperaturas extremas, sejam elas elevadas como bombeiros, ou baixas como profissionais de frigoríficos (QI et al., 2013; SHAID; FURGUSSON; WANG, 2014).

Na construção civil, as características de isolamento térmico e acústico, e transparência óptica dos aerogéis de sílica são os principais aspectos de interesse. Tais características permitem a aplicação em telhados, fachadas de prédios, construções para retardar fogo, em painéis de janela e revestimentos de painéis solares (CUCE et al., 2014). Essas aplicações podem ser divididas em 2 grupos: materiais que utilizam o isolamento térmico de aerogéis de sílica e isolamento translúcido de materiais com base em aerogéis granulares (1) e aerogéis monolíticos transparentes (2) (BAETENS; JELLE; GUSTAVSEN, 2011).

O interesse na utilização destes materiais cresceu muito nos últimos anos (CUCE et al., 2014) com o objetivo de construir ambientes que aproveitem melhor a luz do dia sem que haja desconforto de aumento da temperatura, visto que a baixa condutividade térmica e elevada transmitância dos aerogéis de sílica promoveriam o suporte necessário para controlar tais fatores.

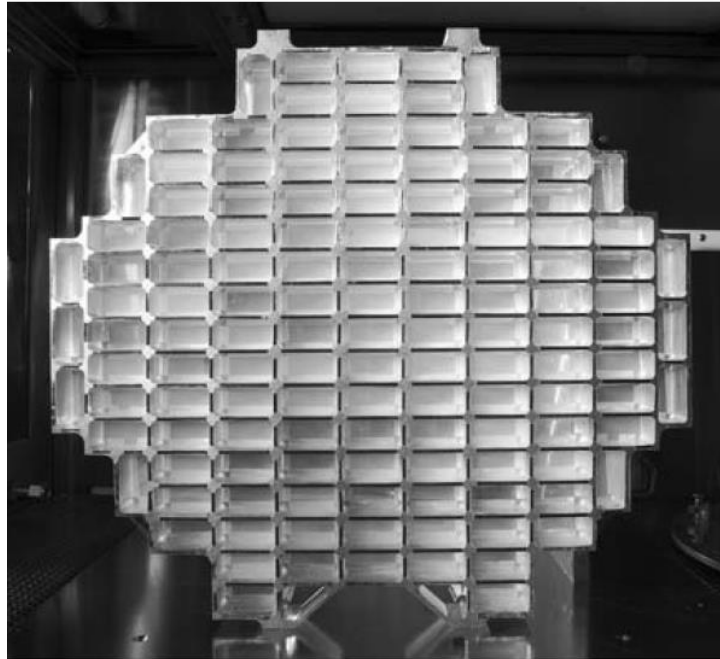
Os aerogéis de sílica, por não serem materiais orgânicos, não sofrem combustão e apresentam temperatura de fusão cerca de 1200°C, resistindo a elevadas temperaturas, além de apresentarem valores de condutividade térmica na

escala de super isolantes térmicos ($<0,20 \text{ W/m K}$) (CUCE et al., 2014). O aerogel monolítico produzido pela HILIT, um projeto da União Europeia, produziu uma janela incorporando aerogéis de sílica com revestimento através de uma técnica de produção de vidros à vácuo. Obteve-se valores de condutividade térmica na faixa de $0,66 \text{ mW / mK}$ e $0,5 \text{ mW / mK}$ e transmitância de 0,85 e 0,75. Além disso, devido as propriedades de isolamento acústico, foi possível obter redução de som. Simulações mostraram que nesses ambientes, houve uma economia de 19% e 34% de energia para as duas espessuras de aerogel (JENSEN; SCHULTZ; KRISTIANSEN, 2004).

Outro produto desenvolvido pela *Aspen Aerogels, Inc* chamado Spaceloft é um revestimento de aerogel de espessura de 10 mm que apresenta uma condutividade térmica de $13,1 \text{ mW/mK}$ a 273 K, que significa que apresenta uma condutividade térmica cerca de 2 a 2,5 vezes menor do que materiais convencionais de isolamento térmico (BAETENS; JELLE; GUSTAVSEN, 2011). Apesar deste material apresentar custo elevado (U\$4000,00 por m^3), existem diversos estudos para redução do custo de síntese dos aerogéis para que sejam materiais de competitividade maior no mercado, visto que é possível comprar materiais com a mesma performance de isolamento com preços 10 vezes menores (BAETENS; JELLE; GUSTAVSEN, 2011).

No campo de aplicações aeroespaciais, aerogéis de sílica foram utilizados como intermediários para capturar partículas de um cometa no espaço à hipervelocidades (JONES, 2006). Devido ao fato de apresentar estrutura porosa com filamentos na escala nanométrica, foi possível capturar milhares de partículas de um cometa com tamanho entre $15 \mu\text{m}$ ou maiores para estudos aeroespaciais. Os aerogéis de sílica foram produzidos de maneira que existisse um gradiente de densidades entre 10 mg/cm^3 até 50 mg/cm^3 para que, à medida que o corpo fosse adentrando o gel, houvesse maior resistência mecânica devido ao aumento da velocidade e a desaceleração inicial no ato do primeiro impacto.

Figura 9: Rede de aerogéis na estrutura do satélite *Stardust* para coleta de partículas de meteoro.



Fonte: NASA/CalTech

2.2.2 Aerogéis Orgânicos

No final da década de 1980, Pekala e colaboradores conseguiram sintetizar aerogéis de resorcinol-formaldeído (RF) através da polimerização de monômeros orgânicos multifuncionais em uma solução diluída seguida de um resfriamento super crítico (PEKALA, 1989). A gelificação foi iniciada com o uso de carbonato de sódio (Na_2CO_3) ou de hidróxido de sódio (NaOH), e os géis tratados com ácido diluído para elevar o grau de formação de ligações cruzadas na rede tridimensional coloidal, visando a estabilização da estrutura do aerogel (HÜSING; SCHUBERT, 1998).

Os aerogéis orgânicos mais pesquisados são os de resorcinol-formaldéido (RF) e resina melamínica (PIERRE; PAJONK, 2002; LI et al., 2013; STERGAR; MAVER, 2016), tal que foram as primeiras misturas de precursores de que se tem registro na produção de aerogéis (HÜSING; SCHUBERT, 1998).

Outros polímeros que também apresentam estudos são poliureia, poliidida, poliamida, poliacrilonitrilos, poliuretanos, poliestireno, polibenzoaxina entre outros (MALEKI et al., 2016). As aplicações destes materiais estão mais voltadas para isolamento tanto térmico como acústico. Por exemplo, aerogéis de poliamida com

ligações cruzadas apresentaram elevada estabilidade térmica e elevada resistência mecânica, apresentando valores de temperatura de decomposição para 600°C e limite de escoamento na faixa de 4 a 9 MPa (MEADOR et al., 2012).

Apesar de apresentarem estruturas moleculares bem diferentes entre si, os aerogéis orgânicos apresentam traços em comum como poros com diâmetros baixos (≤ 50 nm), elevada área superficial (400 – 1000 m²/g) e podem ser tratados como matrizes sólidas formadas pela conexão de partículas coloidais ou fibras poliméricas com diâmetro de 10 nm (HÜSING; SCHUBERT, 1998).

Entretanto, os aerogéis orgânicos apresentam como ponto fraco o fato de o seu processo de síntese apresentar elementos tóxicos, tal que a aplicação pode ser limitada, especialmente como biomateriais (HÜSING; SCHUBERT, 1998; STERGAR; MAVER, 2016).

Os principais parâmetros para produção de aerogéis puramente orgânicos são a concentração do catalisador e o pH da solução, porque tais propriedades afetam toda a estrutura e propriedades físico-químicas como densidade, área específica, tamanho de poros e partículas (HÜSING; SCHUBERT, 1998).

Por exemplo, a mínima proporção resorcionol para catalisador (R:C) gera aerogéis com diâmetros de poros de 3-5 nm, enquanto para proporções maiores, obtém-se aerogéis com diâmetros de poros na faixa de 11-14 nm (HÜSING; SCHUBERT, 1998). Tal diferença é significativa, uma vez que acarreta valores diferentes para as propriedades mecânicas do produto.

O fato de ser relativamente fácil alterar as propriedades dos aerogéis orgânicos através da seleção de sistemas de polímeros com características de interesse e processos de polimerização sem maiores complicações e diretos é um diferencial importante. Com a sua elevada resistência mecânica de forma geral, faz com que tais materiais sejam utilizados em aplicações que não seja possível fazer o uso de aerogéis de sílica por serem frágeis, por exemplo, produção de coletes a prova de bala (LEVENTIS et al., 2005).

Outras propriedades que os aerogéis de sílica carecem são a flexibilidade e a facilidade para serem dobráveis que para certas aplicações industriais é essencial, e os aerogéis orgânicos atendem muito bem a essa necessidade (MALEKI et al., 2016).

2.2.3 Bioaerogéis

Com o avanço na tecnologia, tanto os aerogéis inorgânicos como os orgânicos começaram a encontrar barreiras para sua aplicação em certos setores, em especial àqueles que envolvessem aplicações biomédicas. Assim surge a necessidade de utilizar outras matérias primas naturais como precursores na produção de aerogéis (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MALEKI et al., 2016; STERGAR; MAVER, 2016).

A definição desta sub- classificação seria de aerogéis que têm a origem em substâncias naturais, semissintéticas e fontes de síntese com potencial para aplicações voltadas ao campo da biomedicina (MALEKI et al., 2016).

Alguns exemplares bastante estudados são os polissacarídeos, por exemplo, celulose, alginato, ágar, amido e pectina. Os polissacarídeos são uma classe de biopolímeros que são formados por açúcares simples ou de monômeros de açúcar simples, apresentando estrutura similar à de proteínas, visto que se tratam de macromoléculas que formam redes 3D que são ligadas por grupos hidrofílicos como hidroxila, carboxila e grupos amino (NISHINARI; TAKAHASHI, 2003; MALAFAYA; SILVA; REIS, 2007).

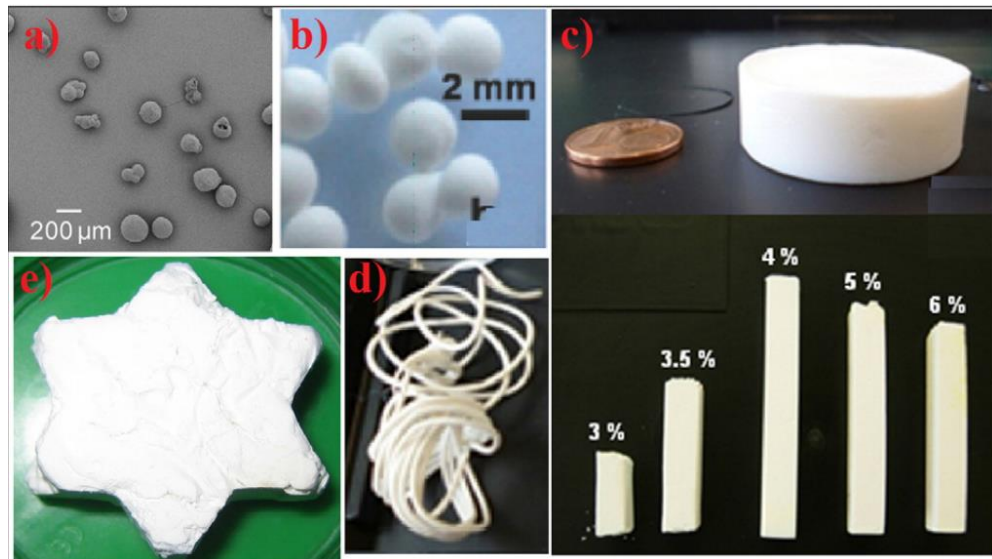
Por apresentarem aspectos extremamente relevantes como biocompatibilidade, biodegradabilidade e abundância no meio ambiente (SOORBAGHI et al., 2019), que são aspectos essenciais para a seleção de um material para fins biomédicos, os bioaerogéis são a classe de aerogéis com maior potencial dentro deste campo de pesquisa. Os setores que têm destaque para utilização destes materiais são: engenharia de tecido, diagnóstico de doenças, transporte de medicamentos e biosensores (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MALEKI et al., 2016; STERGAR; MAVER, 2016; SOORBAGHI et al., 2019).

Em relação ao processo de produção de aerogéis que usam como precursores os polissacarídeos, pode-se afirmar que o processo não é muito diferente dos aerogéis inorgânicos e orgânicos. A estrutura 3D formada pelo gel também é controlada pelo grau de formação de ligações cruzadas entre os precursores na etapa inicial de formação do sol. Comparando os dois mecanismos de formação de hidrogéis (químico e físico), o hidrogel químico tende a apresentar um controle melhor sobre a estrutura final, compensando o custo extra com o uso de substâncias que promovem

a formação de ligações cruzadas e mais precursores, além de remover precursores que não reagiram (MALEKI et al., 2016).

A morfologia do gel pode ser controlada durante a etapa de gelificação ou através de pós processamento, podendo apresentar diversas formas como se pode observar na Figura 10. A forma mais comum de produção de bioaerogéis é de monólitos cilíndricos, mas as possibilidades de formas e tamanhos são bem vastas.

Figura 10: Morfologia de bioaerogéis de polissacarídeos.



Fonte: (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011)

2.2.4 Aerogéis Híbridos

Os aerogéis considerados híbridos tratam da junção de aerogéis de diferentes origens em relação aos seus precursores com o objetivo final de agregar os pontos positivos de ambas as fontes em um único composto, obtendo um material novo, sob medida e com propriedades exclusivas.

Provavelmente são os aerogéis que têm despertado o maior interesse na comunidade científica para aplicações biomédicas depois dos bioaerogéis, porque existe tanto a possibilidade de reduzir aspectos negativos de certas propriedades intrínsecas dos aerogéis dito puros como a possibilidade de agregar características positivas naturais dos aerogéis para patamares ainda maiores de acordo com o propósito desejado. Assim, seria possível combinar as propriedades de biomateriais (citotoxicidade, renovabilidade, estabilidade, química de gelificação etc.) ao mesmo

tempo que se disfrutaria de propriedades mecânicas e químicas ajustáveis de acordo com a finalidade (MARTINS et al., 2015).

O processos de síntese destes materiais compósitos é normalmente dividido em incorporação de uma substância de interesse na estrutura do aerogel durante o processo sol-gel (*in situ*) ou através de uma etapa posterior à síntese do aerogel a partir da absorção da substância de interesse ou precipitação desta substância dentro do aerogel (*ex situ*) (STERGAR; MAVER, 2016).

Por um lado, a abordagem *in situ* pode ser dita como mais simples e mais flexível, uma vez que existe uma grande variedade de compostos que podem ser adicionados anteriormente à etapa de gelificação. Embora os benefícios do uso de tal metodologia se sobrepõem às limitações da mesma, é importante ressaltar tais fraquezas como o fato de que certas substâncias não resistem as etapas de preparação do aerogel, por exemplo, certas macromoléculas biológicas, podendo gerar um composto frágil ao final do processo de síntese (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011).

Por outro lado, a abordagem *ex situ* é baseada na introdução de um composto de interesse a partir de uma fase líquida ou gasosa na matriz do aerogel. A incorporação através da fase líquida esbarra na difusão desta substância pelos poros do aerogel enquanto a incorporação via fase gasosa acaba sendo limitada pela solubilidade do composto no gás utilizado (Kickelbick, 2015).

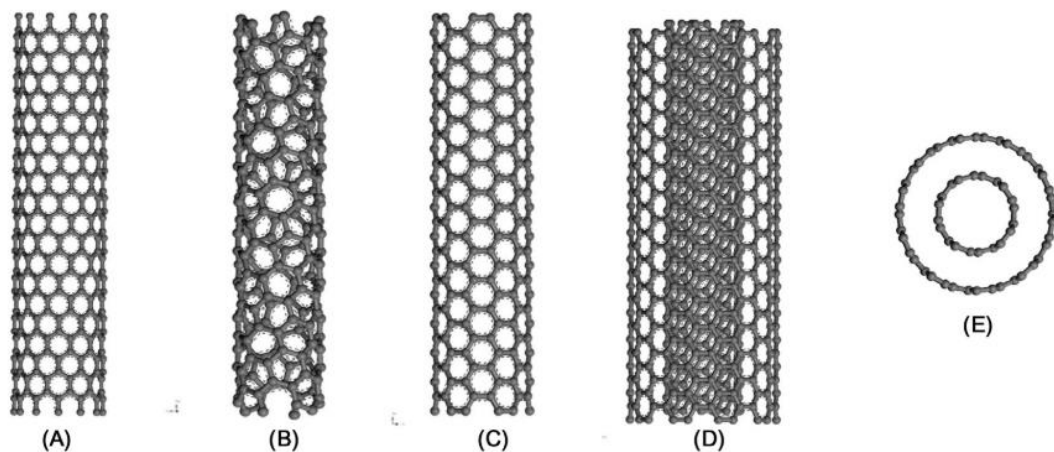
A maneira mais fácil de superar tais obstáculos para ambos os métodos de produção de aerogéis híbridos é a utilização de uma abordagem supercrítica assistida por fluido (AEGERTER; LEVENTIS; KOEBEL, 2011). Na fase supercrítica, é possível obter uma boa transferência de massa na fase gasosa auxiliando com o problema de solubilidade e maior solvatação da fase líquida, minimizando o problema da difusão.

2.3 Nanotubos de Carbono (CNT)

2.3.1 Classificação

De forma bem geral, os CNTs são definidos como uma forma alotrópica do carbono composto por folhas de grafeno que, ao serem manipuladas, podem dar origem a uma estrutura com forma cilíndrica. Esta estrutura pode apresentar uma ou várias camadas justapostas de forma concêntrica, resultando em diversas morfologias destacadas na Figura 11: Diferentes morfologias dos CNTs. (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004).

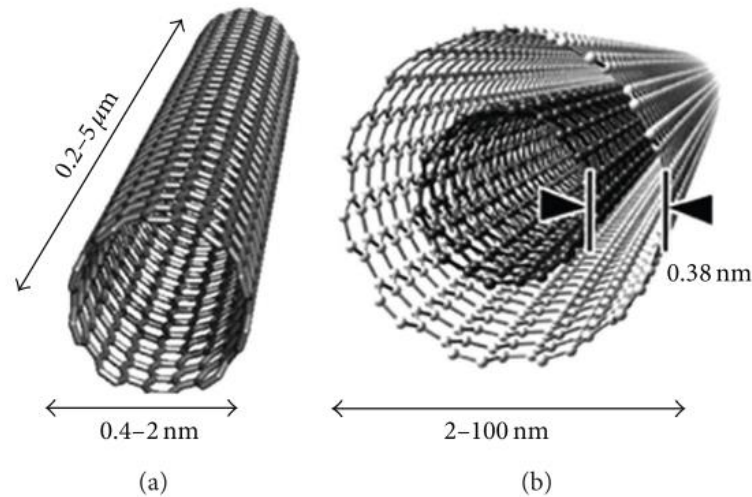
Figura 11: Diferentes morfologias dos CNTs.



Fonte: (LIEW; YAN; ZHANG, 2017)

Embora existam mais de um critério para classificar os CNTs, o critério mais básico de classificação é de acordo com o número de camadas de carbono que o material apresenta. Assim, os CNT podem ser classificados como nanotubos de carbono com parede simples (SWCNT) ou como nanotubos de carbono com múltiplas paredes (MWCNT). Basicamente, a diferença é o número de camadas envolvidas na estrutura, resultando em propriedades diferentes, por exemplo, capacidade de ser produzido a partir do uso de catalisadores, pureza do material, maior chance de acúmulo no corpo entre outras características (HE et al., 2013).

Figura 12: Nanotubos de carbono com parede única (a) e com múltiplas paredes (b).



Fonte: (HE et al., 2013).

Vale ressaltar que o diâmetro das camadas que compõe a estrutura cilíndrica dos CNTs podem alcançar valores mínimos de até 0,4 nm ao mesmo tempo podem apresentar um comprimento milhões de vezes maior que o seu diâmetro, variando de acordo com o número de camadas e aplicação que se deseja explorar (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004).

2.3.2 Processo de síntese

Em relação ao método de preparação e síntese, existem 3 técnicas que acabam se destacando em relação as demais: arco de descarga elétrica (EAD), ablação via laser (LA) e método de deposição de vapor químico (CVD) (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004).

É importante notar que estes 3 processos necessitam de uma etapa posterior de purificação, visto que o resultado é uma mistura de nanotubos de formatos e tamanhos distintos entre si, além de defeitos intrínsecos aos métodos. Tais processos podem envolver o uso de banhos ultra sônicos, dispersão e centrifugação, recozimento, tratamentos oxidativos entre outros (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004).

Dessa forma, a busca por melhorias nos processos de síntese é outra área de estudo intensa dos CNTs. Pensando no conceito de melhoria contínua, prioriza-se um processo que gaste menos energia, mais eficiente do ponto de vista de produção de

um material com menor número de defeitos e que seja fácil de replicar em grandes escalas.

O arco de descarga elétrica (EAD) se baseia em tratar o carbono a temperaturas elevadas (i.e. $>3000^{\circ}\text{C}$) através da aplicação de uma corrente alta (i.e. 100 A) que passa por eletrodos de carbono afastados por poucos milímetros em um ambiente envolvido por gás nobre (i.e. argônio, hélio), transformando o material de carbono em plasma que acaba se condensando novamente em forma de nanotubos (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004).

Vale ressaltar que através deste método, é necessário fazer uso de agentes catalisadores como cobalto (Co), níquel (Ni), ferro (Fe) entre outros somente para produção de SWCNT, além de controlar a temperatura para que seja possível a formação das estruturas dos nanotubos.

Outro método é a ablação via laser (LA) que faz uso específico de grafita vaporizada em forno elétrico via laser por volta de 1200°C . Nota-se uma economia de energia devido ao fato de utilizar temperaturas inferiores, entretanto, o custo dos lasers acaba sendo o componente mais caro deste processo. Este método é ideal para produção de SWCNT, visto que a técnica envolvendo dois pulsos de laser permite que uma melhor uniformização e melhor controle das condições de crescimento e formação dos CNTs (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004).

Por fim, o método de deposição de vapor químico (CVD) que acaba sendo o método mais eficiente atualmente devido a possibilidade de promover um controle mais eficaz da direção do crescimento do substrato (i.e sílica, alumina) e permite produção em larga escala (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004). Através de uma mistura envolvendo um gás de hidrocarbonetos (ie. metano, etileno), que é inserida dentro da câmara, o fato de estarem submetidos a uma temperatura por volta de 700 a 900°C e a pressão atmosférica faz com que haja formação de CNT sob o substrato devido a decomposição de tais gases.

Assim, o método de produção de CNTs via CVD se destaca pela temperatura inferior em relação ao EAD e ao LA, mas em contrapartida acaba gerando um produto com qualidade inferior (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004). Outro ponto de destaque é o fato de ser possível depositar os agentes catalisadores sob o substrato, permitindo a geração de novas estruturas de nanotubos.

2.3.3 Propriedades e Aplicações gerais

O interesse no uso de CNT se deve particularmente devido as suas propriedades físicas, elétricas e químicas excepcionais. Entre elas, estão a elevada resistência à tração, mesmo se tratando de um material ultraleve e de estrutura oca, elevada razão de aspecto, estruturas eletrônicas especiais podendo se comportar tanto como um metal (SWCNT ou MWCNT) como um semicondutor (somente SWCNT), propriedades ópticas acima da média e elevada estabilidade tanto química como térmica (KUMAR et al., 2017; ANZAR et al., 2020) (LIEW; YAN; ZHANG, 2017).

Em relação ao aspecto mecânico, os nanotubos apresentam um módulo de Young elevado, apresentando valores na faixa de 1 – 1,8 TPa, variando de acordo com o método de síntese e pós tratamento utilizado (YU et al., 2000) (NARDECCHIA et al., 2013). Este valor é válido tanto para SWCNT como para MWCNT, visto que a propriedade em si depende da força das ligações atômicas dos os carbonos presentes nas camadas de grafite (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004).

Além disso, a resistência à tração é outra propriedade importante em que os CNT se destacam, visto que apresentam valores na faixa de 100 GPa, que é pelo menos 5 vezes mais alto que o valor encontrado para ligas de aço (MAMALIS; VOGTLÄNDER; MARKOPOULOS, 2004) ou até 10 vezes maior que o valor obtido para fibras industriais (YU et al., 2000; DE VOLDER et al., 2013; LIEW; YAN; ZHANG, 2017). Ressaltando que ligas de aço podem apresentar uma densidade de cerca de 50 vezes maior que a dos nanotubos (LIEW; YAN; ZHANG, 2017).

Também, apresentam um comportamento elástico bem evidente, podendo deformar em ângulos elevados até começarem a se partir, mas caso não alcancem o limite, retornam para o seu aspecto original ao se retirar o estímulo mecânico externo.

Do ponto de vista elétrico, podem conduzir valores de corrente no máximo até 10^9 S/cm² enquanto que do ponto de vista térmico, podem alcançar valores de até de condutividade térmica de até 3500 W/mK a temperatura ambiente, superando em 75% o valor para da mesma propriedade para o diamante (LIEW; YAN; ZHANG, 2017).

Assim sendo, devido a uma gama de características mecânicas, físicas e químicas, é possível encontrar diversas aplicações de CNT em diferentes segmentos de mercado.

Alguns exemplos que demonstram as diversas aplicações de CNT são em compósitos de ultra resistência mecânica e condução de calor, armazenamento de

energia e equipamento de conversão, sensores/biosensores, osciladores de alta frequência, supercapacitores, células fotovoltaicas, tratamento de efluentes, displays de campo de emissão de radiação, transporte de medicamentos, sondas, condutores em escala nanométrica, baterias recarregáveis, peças de automóveis, satélites, artigos esportivos como bicicletas e cascos de barcos e em filtros de água (DE VOLDER et al., 2013) entre outras (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012; LIEW; YAN; ZHANG, 2017; ANZAR et al., 2020).

2.3.4 Biocompatibilidade

Naturalmente, os CNTs não são solúveis em soluções aquosas, porque se tratam de materiais hidrofóbicos. Desta forma, é necessário que tais materiais sejam submetidos a alterações superficiais através de funcionalização acompanhada de purificações para evitar presença de contaminantes e possíveis resíduos de etapas anteriores de síntese e/ou alteração morfológica. Possíveis resíduos de processos de funcionalização são os fragmentos de tubos oxidados e fragmentos de carbonos carboxilados, que são denominados de debris (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012), e outros tipos de nanoestruturas.

Assim sendo, é necessária a realização de testes de citotoxicidade e genotoxicidade anteriormente para avaliar potencial de gerar danos à células e ao DNA, respectivamente (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012) (HE et al., 2013).

Para testagem de viabilidade celular, há diversos testes populares para verificar esta propriedade, sendo estes normalmente baseados em reações bioquímicas como o MTT, XTT, WST e LDH (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012). Todavia existem estudos que demonstram possíveis problemas nestes testes devido a possível interação do material testado podendo gerar um resultado falso (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012).

Desta forma, uma técnica para análise de citotoxicidade dos nanotubos de carbono considerada mais confiável é o ensaio clonogênico (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012). De forma bem simples, o teste mostra a influência do material inserido numa cultura de células, focando assim na proliferação celular em vez depender de indicadores baseados em reações químicas entre a amostra e o material de teste.

Vale pontuar que os CNTs têm elevada capacidade de adsorção, podendo assim adsorver nutrientes presentes no ambiente, e por efeito indireto, impactar a proliferação celular, devido à redução de nutrientes para as células. Assim, deve-se

ter isso em mente quando se realizar este tipo de teste para diferenciar a citotoxicidade indireta da citotoxicidade inerente ao material avaliado (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012).

É importante enfatizar que as técnicas de citotoxicidade devem ser acompanhadas de análise microscópicas de diferentes tipos (MEV, MET...), além de outras técnicas de caracterização como análise térmicas, ICPMS (espectrometria de massas com plasma individualmente acoplado), ELLS (espectroscopia de perda de energia de elétrons) entre outros (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012) para reduzir ao máximo a margem de erro na determinação do nível de biocompatibilidade do CNT.

2.3.5 Funcionalização

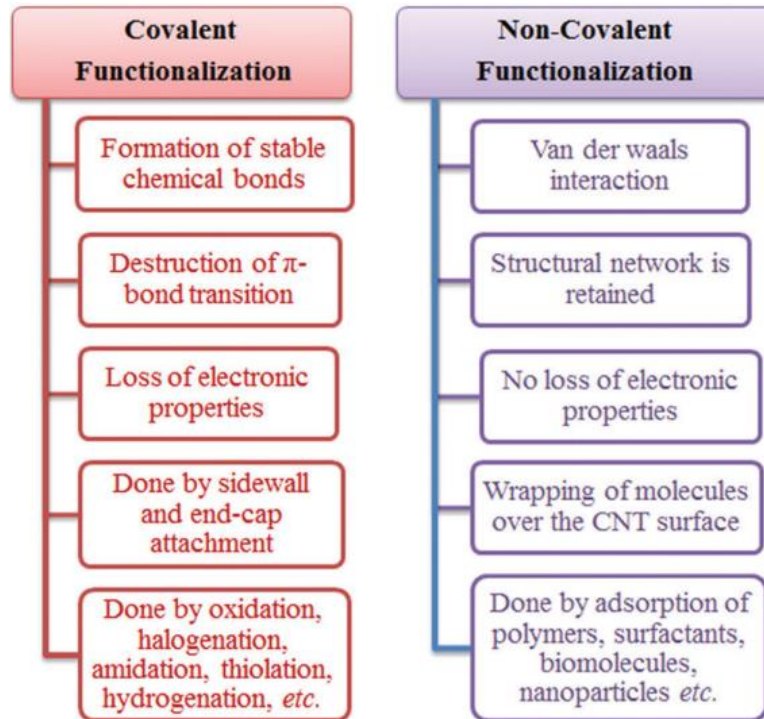
Dependendo da maneira em que a funcionalização é realizada, ela pode ser classificada como covalente (formação de ligação química) ou não covalente (adsorção física).

Embora a técnica covalente permite o CNT funcionalizado uma gama vasta de possíveis moléculas para ser conjugado e/ou solubilizados, esta técnica apresenta uma limitação física, uma vez que proporciona a formação de carbono com hibridização do tipo sp^3 , que acaba prejudicando as propriedades do CNT, bloqueando a transição de elétrons π (i.e. afetam a eficiência da fluorescência quantum do CNT) (KUMAR et al., 2017).

Já a técnica não covalente tem o potencial de uso para adsorção de supramoléculas e embrulhamento de grupos funcionais, de tal maneira que tal abordagem permite elevar o nível de solubilidade e dispersibilidade dos CNTs e é preferida para aplicações no setor farmacêutico como transportadores de medicamentos (KUMAR et al., 2017). Diferentemente da abordagem covalente, a formação de hibridização sp^3 em sítios de carbono no CNT é benéfica, uma vez que faz com que se reduza a velocidade de liberação da carga de fármacos presente no transportador devido ao bloqueio da transição de elétrons π (KUMAR et al., 2017). Todavia, esta técnica apresenta um fator limitante de capacidade em virtude das ligações fracas de van der Waals que restringem o máximo de carregamento em aplicações como transporte de medicamentos.

Após a funcionalização, os CNTs tornam-se quimicamente hidrofílicos, podendo se conectar a medicamentos ou a moléculas para cumprir funções como biosensores e transportadores de medicamentos.

Figura 13: Comparação entre funcionalização covalente e não covalente.



Fonte: (KUMAR et al., 2017)

3 AEROGÉIS NA BIOMEDICINA

Com o imenso avanço da ciência clínica nas últimas décadas devido ao desenvolvimento da tecnologia como um todo, instiga-se uma busca incessante por materiais com certo grupo de características para atender as necessidades específicas que existem hoje em dia dentro da biomedicina. Uma maneira de desenvolver materiais que atendam a tais necessidades é olhar para natureza e encontrar formas de reproduzir o comportamento das células no seu ambiente natural, estudar e compreender suas estruturas, permitindo que seja possível a criação de materiais que mimetizem estes aspectos da natureza com a finalidade de obter materiais mais avançados (ZHENG et al., 2020).

No corpo humano existe a estrutura com a qual todas as células estão em contato é a matriz extracelular (MEC), seja de forma contínua, seja em importantes fases do seu desenvolvimento (HYNES, 2009). Esta matriz trata-se de uma estrutura tridimensional (3D) baseada em colágeno e regulada por diversas proteínas (ZHENG et al., 2020).

A MEC tem papel fundamental na organização celular na medida que é responsável por providenciar suporte para integridade de tecidos celulares e elasticidade dos mesmo, mas também regular adesão, migração, proliferação, apoptose e diferenciação de células vizinhas, uma vez que age como ligante para células receptoras como a integrina (HYNES, 2009). Assim sendo, diversos esforços tem sido realizados para o desenvolvimento de materiais com propriedades químicas e estrutura similar à de MEC's para aplicações na biomedicina (ZHENG et al., 2020).

Tendo isso em vista, sabe-se que o uso de aerogéis como biomateriais para aplicações biomédicas é relativamente recente, apresentando primeiros estudos a cerca de 15 anos atrás (MALEKI et al., 2016). O padrão para avaliar se um material está apto para uso em seres vivos é fazer estudos prévios de qualquer tipo de reação biológica adversa como resposta inflamatória, alergia, coagulação, hemólise e reações cancerígenas (MALEKI et al., 2016; SOORBAGHI et al., 2019).

As razões que motivaram o uso de aerogéis para aplicações biomédicas são evidentes já que estes materiais apresentam características de padrão-ouro para biomateriais incluindo ótima biodegradabilidade e biocompatibilidade. Assim, o desafio é como garantir a produção de aerogéis de maneira fácil e que produza um

material que garanta segurança para o ser vivo à medida que exerce a função desejada.

3.1 Aplicações

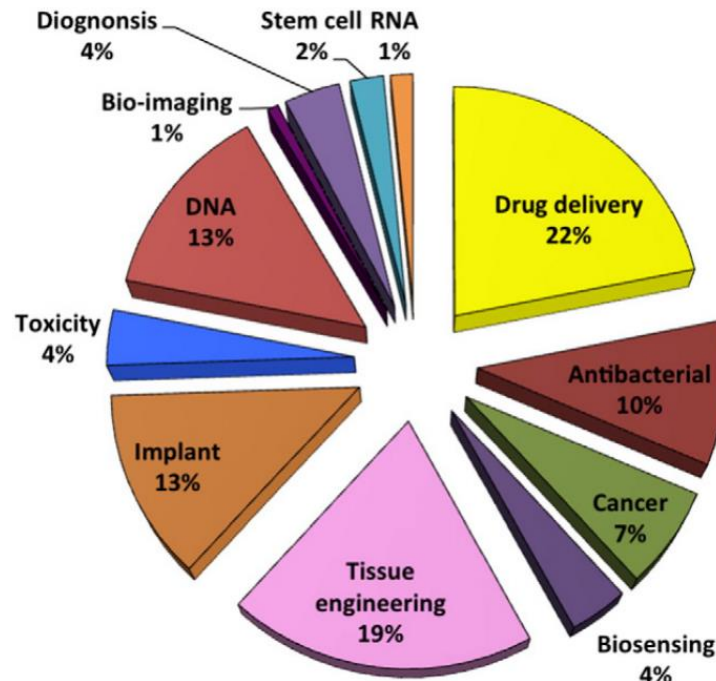
No campo da biomedicina, as aplicações de aerogéis são inúmeras: agentes contrastantes em exames de ultrassom, implante de dispositivos biomédicos, engenharia de tecido, diagnóstico de doenças, materiais antibactericidas, transporte de medicamentos, biosensores entre outros (MALEKI; DURÃES; PORTUGAL, 2014; MALEKI et al., 2016; STERGAR; MAVER, 2016; SOORBAGHI et al., 2019; ZHENG et al., 2020). Estas são somente algumas das possíveis aplicações, evidenciando o tremendo potencial da aplicação de aerogéis no campo da biomedicina.

Um aspecto importante para fins biológicos é a elevada porosidade como um material que se comporte de maneira similar à MEC, e apresente 80% de porosidade, auxiliando na medicina regenerativa (MARTINS et al., 2015), uma vez que a estrutura 3D do aerogel permite suporte mecânico para crescimento celular homogêneo/isotrópico (BONNANS; CHOU; WERB, 2014).

Outro ponto é a estrutura nano porosa extremamente favorável para absorção e preservação de fluidos biológicos, também manifestando características de armazenamento e transporte de fluidos (ZHENG et al., 2020). Além disso, os aerogéis conseguem interagir com as células adjacentes de maneira a modular certas atividades celulares como proliferação celular, migração celular, adesão celular e até diferenciação celular (BONNANS; CHOU; WERB, 2014; MALEKI et al., 2016).

Na Figura 14, há uma divisão em tópicos das aplicações de aerogéis para fins biomédicos encontrados nos artigos presentes na plataforma *Web Of Science* em 2016, onde se pode observar que a maioria dos artigos estuda o transporte medicamentos e engenharia de tecidos com um pouco mais de 40% (MALEKI et al., 2016).

Figura 14: Conteúdo dos artigos que abordam a aplicação de aerogéis na biomedicina na plataforma *Web Of Science* em 2016.



Fonte: (MALEKI et al., 2016)

Dentre os aerogéis, os polissacarídeos são os exemplares que mais acabam se destacando devido ao fato de apresentar a estrutura e as características intrínsecas dos aerogéis, além de serem biocompatíveis por natureza na sua grande maioria, uma vez que apresentam como origem fontes naturais.

Entretanto, ainda os aerogéis que são mais utilizados nessa área são os aerogéis de sílica, aerogéis de poliureia e formas híbridas de sílica e poliureia (MALEKI et al., 2016), que ao serem combinados com outros compostos permitem o seu uso neste segmento.

Assim sendo, com o desenvolvimento e melhoria nos métodos de produção de aerogéis somado a um melhor entendimento do comportamento de biomateriais farão que o uso de aerogéis em aplicações biomédicas se expanda e se torne mais viável no futuro (MALEKI et al., 2016).

3.2 Transporte de Medicamentos

Para esta aplicação, embora haja mais estudos envolvendo o uso de aerogéis de sílica, os bioaerogéis são os exemplares que apresentam as características ideais

para o uso como um transportador de medicamentos (STERGAR; MAVER, 2016). No caso, estes aspectos seriam a boa biocompatibilidade natural, elevada área superficial e alta razão superfície por volume, permitindo que este material possa carregar uma carga maior de medicamentos e outras substâncias quando comparado com os transportadores convencionais (SOORBAGHI et al., 2019).

As propriedades dos aerogéis (densidade, tamanho de poros, área superficial) influenciam tanto no carregamento como na capacidade máxima de carregamento no aerogel. Na prática, segue-se a regra de relação diretamente proporcional entre capacidade de carregamento de acordo com a área superficial e o volume do poro do aerogel.

Não obstante, a elevada área superficial e a estrutura em forma de rede 3D também influenciam no perfil de liberação do medicamento, de tal maneira que se pode obter taxas de dissolução mais rápidas que de medicamentos na forma cristalina convencional (no caso do cetoprofeno, há estudos na literatura que demonstram uma taxa de dissolução 5 vezes mais rápida e de maior absorção *in vitro*) (MEHLING et al., 2009; GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MARTINS et al., 2015).

O motivo por detrás de tal propriedade é o rápido colapso da estrutura do aerogel quando em contato com a água (liberação estourada para aerogéis hidrofílicos ou liberação sustentável para aerogéis hidrofóbicos) e o fato de adsorção de medicamentos na superfície do aerogel devido a sua forma amorfa (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011).

Outros aspectos que se devem levar em consideração para o carregamento de medicamentos são a natureza da matriz e as propriedades textuais do aerogel. Estes aspectos influenciam a taxa de colapso da estrutura 3D do aerogel e o perfil de transporte de massa do medicamento, respectivamente (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011). Assim sendo, há interesse no controle da hidrofiliabilidade das estruturas dos aerogéis para que de acordo com o tipo de liberação que é pretendida para o medicamento, seja possível ajustar a taxa de degradação da matriz do aerogel.

Uma ressalva importante a se fazer a respeito dos bioaerogéis é que o perfil de liberação do medicamento é influenciado pelo grau de cristalinidade do medicamento para estes aerogéis (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011). Logo, no método de carregamento de medicamento mediante a troca de solventes faz com que o medicamento seja depositado em forma cristalina (por exemplo, paracetamol em

aerogéis de amido), enquanto que no método que se tem o carregamento durante o processo de secagem supercrítica assistida por fluido há deposição do medicamento em forma amorfa (por exemplo, ibuprofeno) (MEHLING et al., 2009; GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011).

3.2.1 Perfil e Mecanismos de liberação do medicamento

No transporte de medicamentos, existem 2 parâmetros que são críticos para qualquer tipo de transportador: perfil de liberação e mecanismo de liberação do medicamento.

Em relação ao perfil de liberação do medicamento, este pode ser classificado em 3 categorias: liberação bolus, liberação sustentada e liberação controlada de medicamentos (STERGAR; MAVER, 2016). A diferença entre as três categorias de forma geral gira em torno do tempo para liberação completa do medicamento, podendo ocorrer em períodos curtos de tempo (menos de 30 minutos) no primeiro tipo, até 4 horas para o segundo tipo, e uma combinação dos 2 tipos de liberação para o terceiro método (YIN; RUBENSTEIN, 2011).

Vale ressaltar que o terceiro caso liberaria o medicamento de acordo com a necessidade do organismo, sendo que essa verificação ocorreria através de auxiliares que não serão abordados nesse estudo, além de não ter efeito colateral no sistema do paciente.

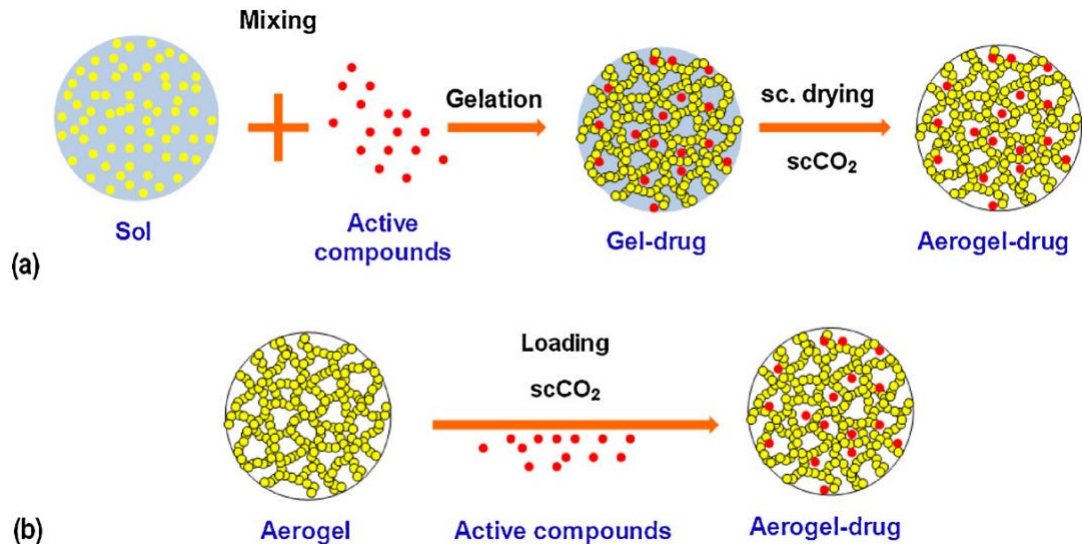
Em relação ao mecanismo de liberação, existem diversas abordagens que foram testadas que vão desde o uso oral, dissolvendo ao chegar na região de interesse até por bombas osmóticas que liberam o medicamento carregado devido a um estímulo externo (YIN; RUBENSTEIN, 2011). É possível modificar tais mecanismos ao atuar no método em que estes transportadores de substâncias são sintetizados ou ao variar a substância que está sendo carregada neste sistema de transporte.

3.2.2 Mecanismos de Carregamento do Medicamento no Transportador

Na literatura, existem 2 métodos mais utilizados para carregamento de medicamentos: carregamento durante o processo sol-gel (co-gelificação) ou

carregamento pós-processamento com gel seco. A Figura 15 mostra de maneira esquemática como os métodos funcionam.

Figura 15: Carregamento de medicamentos: a) durante o processo de síntese do aerogel (co-gelificação); b) carregamento pós-processamento de aerogel seco.



Fonte: (ALNAIEF, 2011)

Para o método de co-gelificação, pode ser realizado antes da fase de gelificação ou durante a troca de solventes de tal maneira que o composto ativo pode ser carregado antes da formação do gel (co-gelificação) (LEE, KANG P., 2006) ou durante o processo de troca de solventes através da absorção na estrutura do gel molhado, que estaria dissolvido previamente no novo solvente que será introduzido (MEHLING et al., 2009). Esta abordagem é considerada a mais simples e a mais ampla para ser empregada para diferentes tipos de materiais.

Entretanto, vale frisar que os medicamentos precisam atender certos requisitos para que se possa utilizar este método como: solubilidade e/ou dispersibilidade na fase sol (em especial para o caso de co-gelificação); estabilidade química durante a etapa de co-gelificação (pH, temperatura, etc...); estabilidade e baixa afinidade (solubilidade) com o solvente utilizado na troca de solventes; baixa solubilidade no resfriamento supercrítico via CO_2 para evitar que o medicamento seja removido durante a etapa de secagem crítica (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011).

Para o método de carregamento com a matriz do aerogel já seca, basicamente, trata-se de uma etapa de pós processamento com a inserção dos componentes ativos na estrutura 3D do aerogel.

Para esta abordagem, o fator crítico para sucesso ou fracasso deste carregamento é a maneira como este carregamento será realizado, ou seja, qual será o intermediário de tal ação (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011). Caso se realize o carregamento através de uma fase líquida, há limitações de difusão dos medicamentos passando através dos poros, podendo resultar no colapso da estrutura do aerogel devido as forças capilares.

Todavia, utilizando uma fase gasosa há melhora na difusão do medicamento na estrutura do aerogel, mas acaba sendo limitada devido à baixa solubilidade da carga ativa nesta fase gasosa.

Assim sendo, acaba-se optando por um processo supercrítico assistido por fluido para que seja possível superar tanto as limitações de difusão por fase líquida como as limitações de difusão por fase gasosa. Utilizando uma fase supercrítica permite que haja uma boa transferência de massa (difusibilidade) e elevado poder de solvatação (solubilidade do medicamento) (MEHLING et al., 2009; GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011; MARTINS et al., 2015).

Exemplos de bioaerogéis que podem ser utilizados para transporte de medicamentos seriam a quitosana e o alginato. Em especial, esses polissacarídeos apresentam propriedades intrínsecas como a de adesão em muco que podem prolongar o tempo em que o sistema de distribuição do medicamento fique no organismo e aumentando a absorção do fármaco como consequência (SOORBAGHI et al., 2019). Logo, para medicamentos que precisam ter liberações mais prolongadas, o uso de tais materiais como base para produção do aerogel como sistema de transporte de medicamentos acaba sendo extremamente vantajoso.

Outro polissacarídeo de destaque é a celulose, um dos polímeros mais abundantes na natureza. Para combater uma das fraquezas que é o encolhimento durante a secagem do gel que resultava em inconsistências nas estruturas do poros (SOORBAGHI et al., 2019), há estudos que utilizaram bambu na síntese do gel para que respondesse a mudanças de pH na região aplicada para liberação de medicamentos (SHI et al., 2014). No caso, a partir da produção de nano fibras de celulose que foram transformadas em aerogel através de liofilização, foi possível obter uma estrutura tipo espuma extremamente leve para carregamento de bendamustina,

medicamento utilizado para tratamento de câncer. Resultados obtidos nesse estudo mostraram que o aerogel permitiu que o medicamento estivesse disponível por um período 6 vezes maior do que a aplicação intravenosa e um pouco mais de 3 vezes comparado ao medicamento administrado por via oral na forma pura (SHI et al., 2014).

3.3 Engenharia de Tecidos/Regeneração de Tecidos

A intensa demanda de substitutos de ossos e de cartilagens promove busca por scaffolds sintéticos cada vez mais avançados e adaptáveis para propósitos de regeneração de tecidos, não só promovendo suporte mecânico e estrutural para a formação de novos tecidos, mas também promovendo e guiando o crescimento dos mesmos (GARCÍA-GONZÁLEZ; CONCHEIRO; ALVAREZ-LORENZO, 2015).

As técnicas tradicionais de regeneração de tecidos envolvem o cultivo de células do próprio paciente e transplantes de tecidos ou órgão de outros seres vivos da mesma espécie (alogênicos) ou não (xerogênicos). Todavia, estas técnicas apresentam sérios desafios como baixo número de doadores, risco de transmissão de patologias e reações imunes indesejadas, de tal maneira que a ciência tem focado na produção de scaffolds com características ideais para auxiliar na adesão celular, espalhamento e proliferação para que haja regeneração óssea propriamente dita do próprio tecido e/ou órgão do paciente (SOORBAGHI et al., 2019).

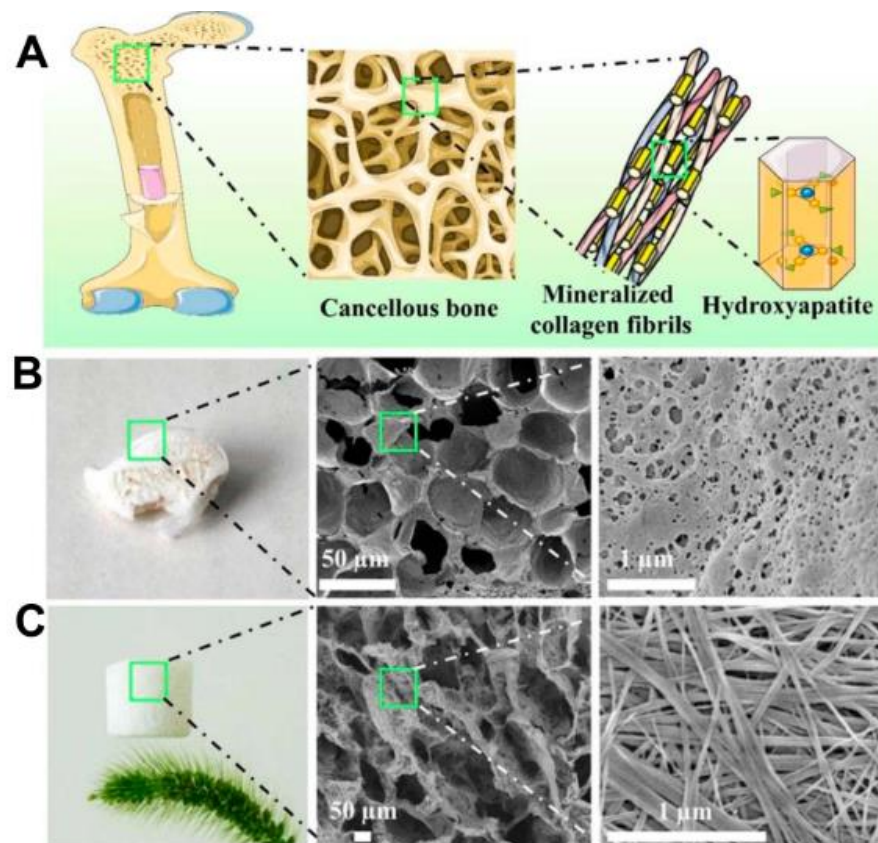
A composição química dos ossos pode ser dividida em 70% fase mineral (maior porção de hidroxiapatita (HA)) e 30% de fase orgânica composta por colágeno e glicoproteínas (CHEN; MCKITTRICK; MEYERS, 2012). Esta matriz providencia elevada área superficial, poros interconectados e excelentes propriedades mecânicas (ZHENG et al., 2020).

Considerando a composição e estrutura do osso, é possível visualizar o potencial de aplicação de aerogéis neste contexto, uma vez que os aerogéis apresentam uma estrutura nano porosa, formada por uma rede 3D e com elevada área superficial. Assim sendo, a junção da estrutura 3D e da porosidade em escala nanométrica dos aerogéis é perfeita para a proliferação celular e distribuição de nutrientes e oxigênio para as células, além da eliminação de subprodutos metabólicos das reações que ocorrem nas células (SEHAQUI; ZHOU; BERGLUND, 2011).

Logo, os aerogéis podem ser tratados como um material de estrutura semelhante à do osso, tendo seu foco na produção de scaffolds para aplicações de

regeneração óssea (GARCÍA-GONZÁLEZ; CONCHEIRO; ALVAREZ-LORENZO, 2015). A Figura 16 mostra a utilização de aerogéis de hidroxiapatita (HA) ultra leve em forma de nano fios para simular a estrutura óssea (ZHANG et al., 2018).

Figura 16: Comparação da microestrutura do tecido ósseo com aerogéis de hidroxiapatita (HA): A) Microestrutura do osso esponjoso; B) Imagens de microscópio eletrônico de varredura (SEM) de um osso esponjo do fêmur de um animal; C) Imagens de SEM do aerogel de hidrogel.



Fonte: (ZHANG et al., 2018).

No caso, o alginato é o polissacarídeo com maior uso nesse setor devido ao seu baixo custo, biocompatibilidade, baixa toxicidade e mecanismo simples de gelificação. Entretanto, o maior ponto negativo deste material é a adsorção de proteínas, que acaba sendo limitada devido ao seu caráter hidrofílico. Devido a tal comportamento, há limitação da adesão celular, logo, há tentativas de minimizar esse problema a partir da hibridização deste polímero com outros, enxerto químico com oligopeptídeos, adição de hidroxiapatita (HA) entre outros métodos para aumentar o

caráter hidrofílico e a performance no campo da regeneração óssea (SOORBAGHI et al., 2019).

3.4 Implantes de Dispositivos Biomédicos

Dentro do nicho de produção de dispositivos biomédicos, existe uma alta demanda por dispositivos leves, mas ao mesmo tempo mecanicamente resistentes para suportar o esforço físico, e além de tudo, adaptáveis a diferentes situações (MALEKI et al., 2016).

O princípio básico para implante de um equipamento no corpo de um ser vivo é que seja compatível com as células endoteliais. Esse requisito é essencial uma vez que existe contato com tais células em algum momento do funcionamento ou instalação do dispositivo dentro do corpo do paciente, de tal maneira que se procura evitar qualquer tipo de reação indesejável como respostas hemostáticas imunes devido a interação deste corpo externo com o sistema do paciente (LEVENTIS et al., 2005).

Outro comportamento que os implantes devem apresentar é que eles não podem induzir deposição de proteínas na sua própria superfície, visto que isto ativaria reação de plaquetas para agir na área em questão (ANDRADE; HLADY, 1987).

Dessa forma, o interesse no uso de aerogéis como implantes pode ser encontrado na produção de válvulas cardíacas devido a sua baixa densidade e ao mesmo tempo elevada resistência mecânica. O uso deste material é uma alternativa às válvulas poliméricas, uma vez que estas tem apresentado problemas como cavitação, elevada degradação e propriedades mecânicas abaixo do necessário para este intuito (LEVENTIS et al., 2005).

É importante levantar o ponto de que o fato de se poder produzir aerogéis com diferentes morfologias e moldar as propriedades finais de acordo com a sua finalidade é extremamente benéfico para a criação de implantes (MALEKI; DURÃES; PORTUGAL, 2014; MALEKI et al., 2016).

É possível avaliar o quanto a porosidade do aerogel é importante para certo implante, por exemplo, numa aplicação que exige elevada troca de fluidos do implante para a região adjacente, é essencial uma porosidade elevada. Há situações em que é necessário investir mais em elevar a resistência mecânica do mesmo devido ao fato

de a aplicação ser voltada para uma região que exige elevado esforço físico e de forma contínua como é o caso de válvulas cardíacas.

Uma vantagem dos aerogéis que não é mencionada muitas vezes é a possibilidade de criar estruturas com certo padrão de cores para identificação com o uso de pigmentos a base de óxidos que auxilia no acompanhamento do uso do implante assim como melhora a identificação após a instalação do dispositivo (SABRI et al., 2012).

4 NANOTUBOS DE CARBONO (CNT) NA MEDICINA

Dentre as características chaves que permitem o uso de CNTs no segmento da saúde, pode-se destacar o fato destes materiais apresentarem elevada razão de área superficial por volume e uma estrutura oca. Tais características concedem o seu uso como transportadores de substâncias, por exemplo, medicamentos para tratamento e diagnóstico de certas doenças (HE et al., 2013; KUMAR et al., 2017).

Esta propriedade somada à elevada resistência mecânica, tornam os CNTs capazes de auxiliar na regeneração tecidual, uma vez que acabam promovendo adesão, diferenciação e proliferação celular. No caso, é possível até transformar a superfície dos CNT via funcionalização, permitindo o transporte de medicamentos para uma região específica no tratamento.

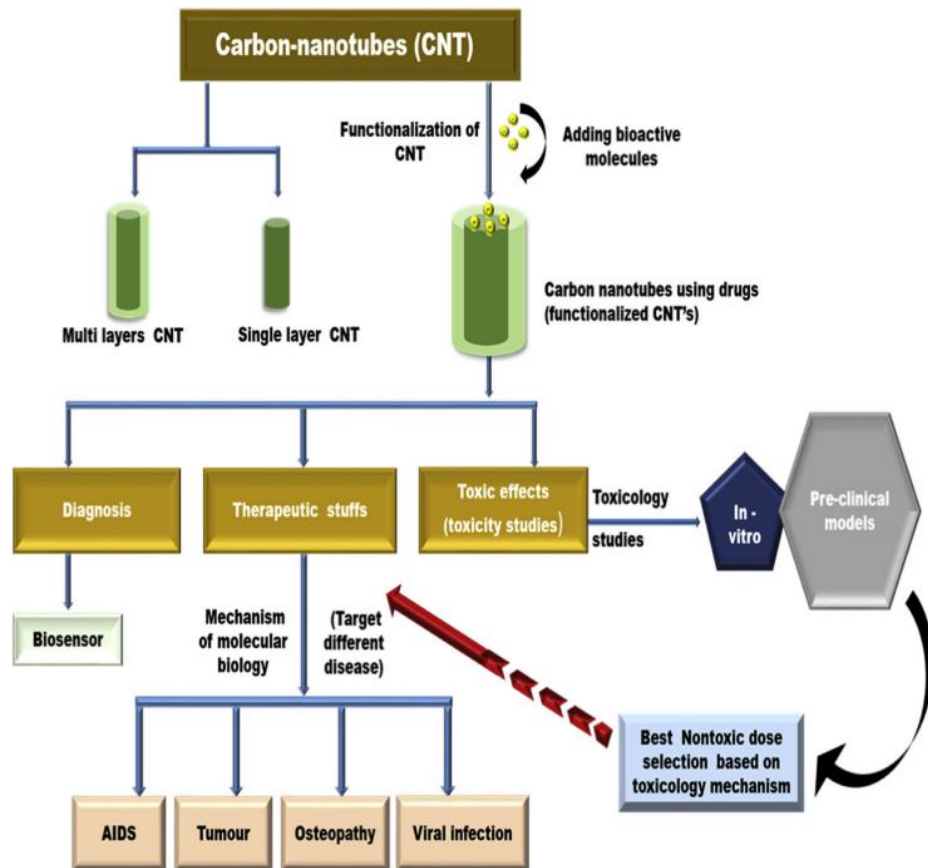
Além disso, o fato de ser naturalmente hidrofóbico o torna um candidato ao transporte de biomoléculas como DNA, RNA, proteínas através da membrana celular sem ocasionar danos ou reações colaterais em células adjacentes por se tratar de um corpo estranho (KUMAR et al., 2017).

Na identificação de doenças, as propriedades de condução permitem que esta classe de materiais seja utilizada como biosensores dos mais diferentes tipos, variando entre biosensores de enzimas, de genes, de câncer e de poluição de ar (KUMAR et al., 2017). (HE et al., 2013).

Os CNT apresentam propriedades ópticas diferenciadas que os tornam candidatos excelentes para o uso como agentes de contraste para aplicações biomédicas como terapia fotodinâmica, geração de imagens via fotoacústica (KUMAR et al., 2017). E por último, é o fato destes materiais apresentarem boa atividade antimicrobiana (KUMAR et al., 2017).

A Figura 17 mostra uma organização entre os tipos de nanotubos assim como a sua divisão genérica dentro das aplicações no campo da medicina.

Figura 17: Aplicações de CNT na medicina.



Fonte: (ANZAR et al., 2020)

4.1 Transporte de substâncias

Para medicamentos, o objetivo mais comum é para liberação controlada e direcionada com o objetivo de aumentar a eficiência de uma dose para tratamentos de doenças. Há muitos medicamentos que podem perder a eficiência entre o momento em que são ingeridos até chegarem ao seu órgão alvo, uma vez que nesse trânsito o medicamento está sujeito a diversas interações com outras substâncias do corpo.

Um aspecto importante dos CNTs é que eles conseguem entrar na célula via endocitose de forma independente, garantindo uma entrega direcionada caso carregue algum tipo de medicamento. É interessante pontuar que os tubos mais compridos ($0,8 \mu\text{m}$) tem maior dificuldade para adentrar o corpo celular do que tubos mais curtos ($0,22 \mu\text{m}$) (FRANCHI; TAKAHASHI, 2012).

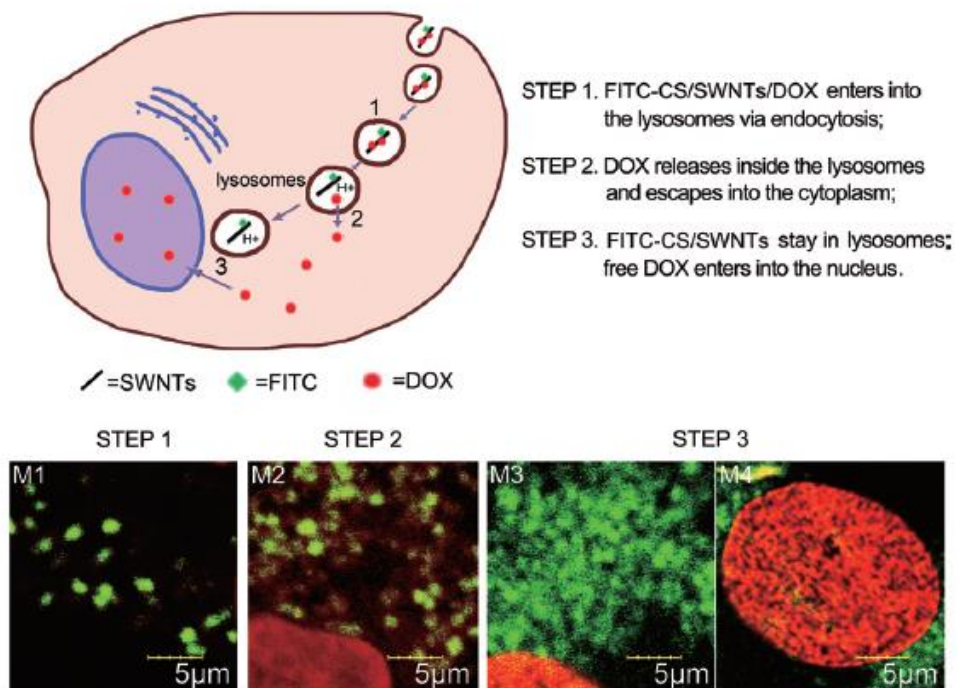
Dentre os medicamentos, é muito comum encontrar estudos relacionados a tratamentos de câncer, que é o caso do estudo conduzido por Kang et. al no qual eles mostraram a liberação de doxorubicina (DOX) carregada num transportador de CNT

misturado com quitosano através de modificação de pH do meio (KANG et al., 2012). Através de sinalizadores fluorescentes para identificar a posição dos transportadores de CNT e do medicamento dentro do corpo, foi possível notar a liberação do medicamento quando o transportador alcançou os lisossomos da célula.

A Figura 18 mostra melhor o mecanismo proposto de liberação em 3 passos no qual os transportadores (pontos verdes) liberam o medicamento (pontos vermelhos) devido modificação de pH na região dos lisossomos e por lá ficam, sem entrar no núcleo celular, sendo que este fica visivelmente cheio do medicamento transportado (pontos vermelhos) (KANG et al., 2012).

É importante ressaltar a existência de outros medicamentos para tratamento de câncer como a cisplatina, gemcitabina, metotrexato, paclitaxel, carboplatina, camptotecina, curcumina, tamoxifeno que têm estudos que fazem uso de CNT como intermediário de transporte, assim comprovando a viabilidade do uso destes materiais para este tipo de aplicação ao observar a sua reprodutibilidade (KUMAR et al., 2017).

Figura 18: Esquema da liberação de DOX via transportador de CNT.



Fonte: (KANG et al., 2012).

4.2 Biosensores

Os CNTs são materiais que podem ser utilizados como biosensores para diversos diagnósticos, por exemplo, biosensores de enzimas, de DNA/RNA, câncer entre outras aplicações devido as suas incríveis propriedades elétricas e elevada área superficial, além da rede 3D (KUMAR et al., 2017).

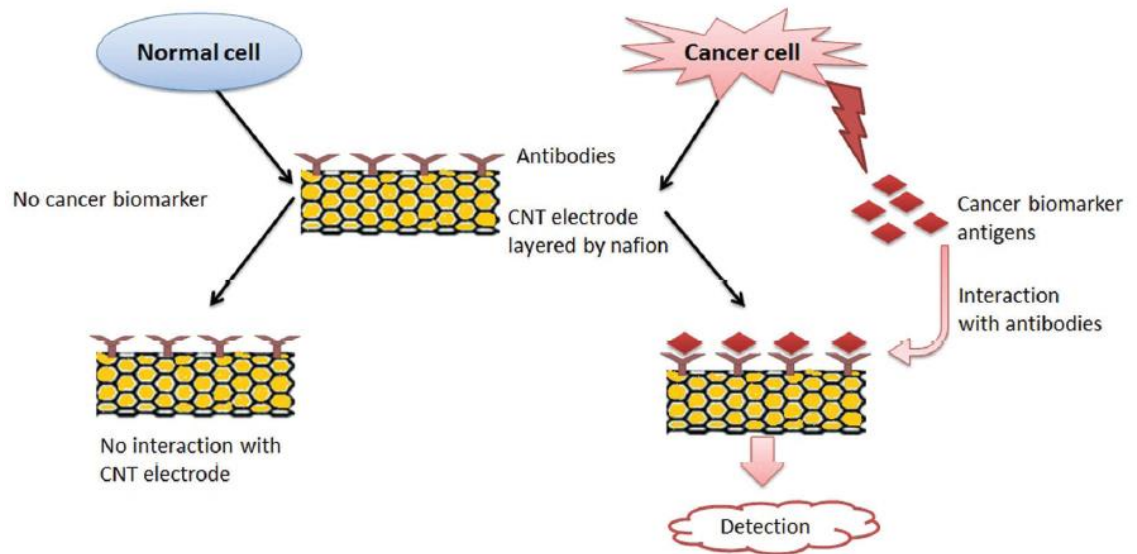
No caso de biosensores que auxiliam no diagnóstico de câncer, as técnicas atuais de diagnóstico desta doença fazem a combinação de testes como raio x, ressonância magnética (MRI) com a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) e uso de outros marcadores biológicos que tentam identificar modificações na morfologia de células nos seus estágios iniciais que podem dar origem à algum tipo de câncer no futuro (KUMAR et al., 2017).

Em relação à sua classificação, eles podem ser categorizados de acordo com o tipo de analito que se deseja identificar podendo ser biosensores enzimáticos, genéticos e imunes (1) ou de acordo com o transdutor utilizado para captar a informação desejada podendo ser classificado em biosensores ópticos, piezoelétrico, eletroquímico ou termométrico (2), sendo que os biosensores eletroquímicos tem apresentado maior sucesso nesta classe (KUMAR et al., 2017).

Considerando esta aplicação, os CNTs precisam passar por processos de funcionalização com o objetivo de elevar o sinal captado e aumentar a resposta eletroquímica captada, garantindo assim uma sensibilidade maior do composto que se deseja identificar.

O estudo do Justino et. al. baseou-se no fato que toda célula cancerígena gera um marcador biológico antígeno específico de acordo com o tipo de câncer, de tal maneira que estes marcadores podem reagir na presença dos respectivos anticorpos (JUSTINO; ROCHA-SANTOS; DUARTE, 2013). Como se pode observar na Figura 19, fazendo uso deste princípio desenvolveu-se um eletrodo a base de CNT composto por camadas de nafion juntamente de uma camada de anticorpos.

Figura 19: Mecanismo de detecção de câncer via biosensores de CNT.



Fonte: (KUMAR et al., 2017).

Considerando que as células cancerígenas apresentariam uma reação que produziria um sinal eletroquímico de intensidade proporcional à concentração do marcador antígeno, permite-se monitorar a presença de marcadores biológicos de maneira mais eficiente, providenciando um diagnóstico nos estágios iniciais do surgimento de um tumor.

Este exemplo pode servir como uma alternativa a metodologias que alterações na atividade metabólica que muitas vezes estão ligadas a doenças diferentes de tumores (JUSTINO; ROCHA-SANTOS; DUARTE, 2013).

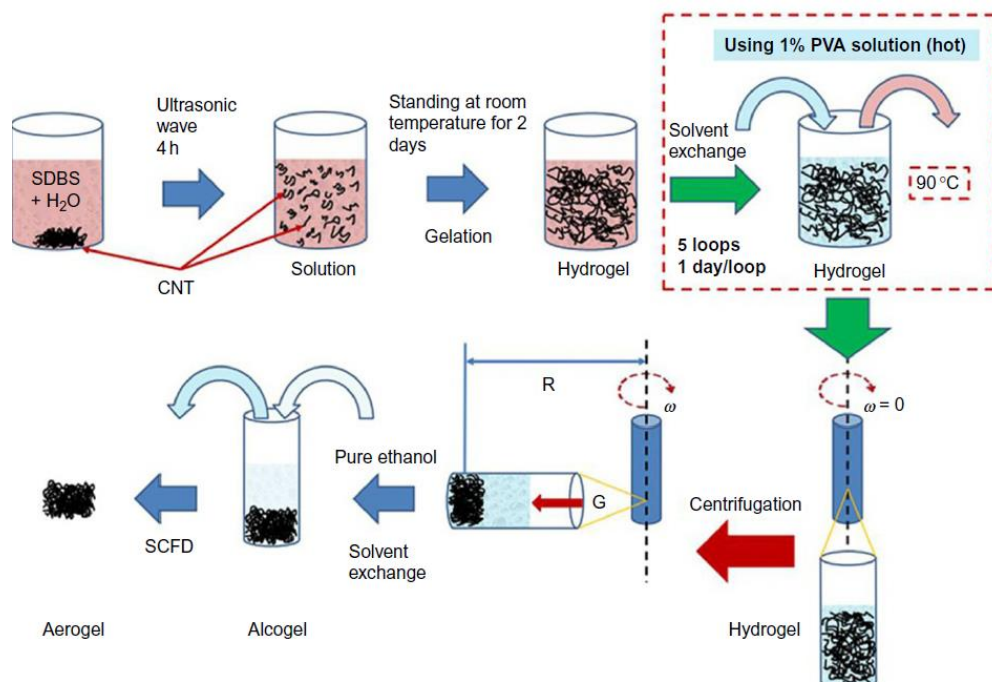
5 AEROGÉIS DE NANOTUBOS DE CARBONO (CNT):

Atualmente, existe muito espaço para o crescimento do uso de aerogéis a base de carbono, especialmente daqueles feitos de CNT. É possível encontrar estudos mostrando o uso de aerogéis de carbono principalmente de CNT e de grafeno devido a combinação de propriedades como elevada área superficial, boa estabilidade química e podendo formar camadas duplas elétricas para uso como supercapacitores, além de serem cogitados como removedores de poluentes e como biosensores para identificação de compostos orgânicos voláteis (WANG et al., 2013; SHAO et al., 2015; ANSARI et al., 2018).

Todavia, o processo de produção de aerogéis de CNT tem sido o maior gargalo da expansão do uso deste tipo de material (NARDECCHIA et al., 2013; SHEN et al., 2016), de tal maneira que os cientistas tem tentado encontrar maneiras de superar este problema de diversas formas para consolidar o uso destes materiais no mercado.

Uma metodologia relativamente simples de síntese de aerogéis de CNT que foi utilizada por Shen et. al se encontra na Figura 20, que conseguiu produzir um material a um custo baixo e com densidade variável utilizando princípios básicos da produção de aerogéis via processo sol-gel (SHEN et al., 2016).

Figura 20: Processo de produção de aerogéis de CNT.



Fonte: (SHEN et al., 2016)

A partir de CNT em forma de pó dispersos em água na presença de surfactantes à base de sódio sulfonato de benzeno a temperatura ambiente e sob efeito de ondas ultrassônicas, foi possível coagular a solução em gel que posteriormente foi lavada com uma solução aquosa de 1% em massa de álcool polivinil (PVA) e em seguida centrifugado. Após a troca de solventes por etanol puro, foi possível dar origem ao aerogel através de um processo de secagem supercrítico via de CO₂.

5.1 Armazenamento de energia:

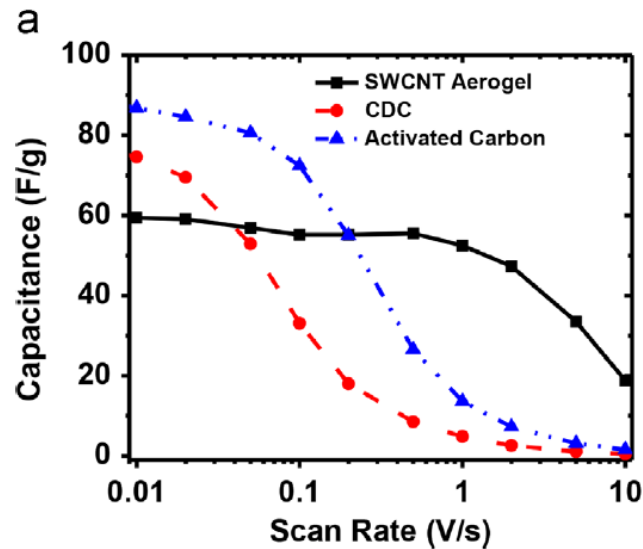
Materiais a base de carbono aparecem como primeiros candidatos para este tipo de aplicação por apresentarem elevada área superficial e baixa densidade de energia quando comparado a materiais comumente utilizados como capacitores, mas a sua estrutura porosa normalmente apresenta muitos defeitos que acabam reduzindo a performance de transmissão de elétrons (ANSARI et al., 2018).

Assim sendo, uma forma de contornar este problema de defeitos é o uso de aerogel de CNT, visto que a sua rede 3D somada à elevada área superficial e volumes de poros elevados devido alta porosidade, que pode ser modificada durante o processo de síntese (ANSARI et al., 2018).

Katherine L. Van Aken et al. foram capazes de produzir um aerogel de SWCNT que fizesse o melhor uso das propriedades dos aerogéis em relação a sua elevada taxa de área superficial por volume e resistência mecânica por peso (VAN AKEN et al., 2015).

No caso, eles conseguiram provar que este aerogel seria uma ótima alternativa devido ao potencial capacitivo, mantendo este nível por até 10.000 ciclos, além de se comportarem bem sob altas taxas de cargas e de descarregamento como equipamentos de supercapacitores flexíveis e mecanicamente resistentes que demandam elevada energia. Comparado com eletrodos de materiais derivados de carbono (CDC), o aerogel apresentou uma curva retangular para taxas de escaneamento na análise cíclica de voltimetria maiores como 1 V/s, manifestando um comportamento capacitivo para taxas até 10 vezes maiores que os de CDC.

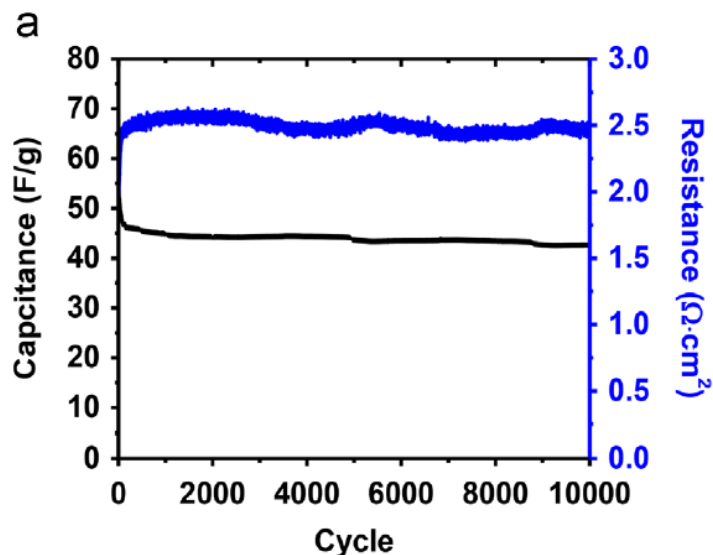
Figura 21: Resumo da análise de voltimetria cíclica comparando derivativos de carbono (CDC), SWCNT e carbono ativado (AC).



Fonte: (VAN AKEN et al., 2015)

Testando a estabilidade da habilidade capacitiva dos SWCNT, comprovou-se que o aerogel manteve uma capacitância constante de 46 F/g e foi capaz de reter cerca de 92% da sua capacitância original após 10.000 ciclos de descarga e descarga, fato este muito promissor dentro do mundo dos supercapacitores (VAN AKEN et al., 2015).

Figura 22: Capacitância e resistência de um aerogel no teste de ciclagem galvanostática.



Fonte: (VAN AKEN et al., 2015).

Vale destacar que a resistência não se alterou com o aumento de ciclagem, problema encontrado em alguns supercapacitores, mas que este aerogel seria uma alternativa para este empecilho (VAN AKEN et al., 2015).

5.2 Tratamento de água – Fotocatalisador

A fotocatalise trata-se de uma técnica avançada de oxidação para transformação de substâncias orgânicas em produtos minerais através de energia solar. Esta técnica tem ganhado interesse no mercado devido ao fato de se tratar de um processo simples e que gasta pouca energia (ANSARI et al., 2018).

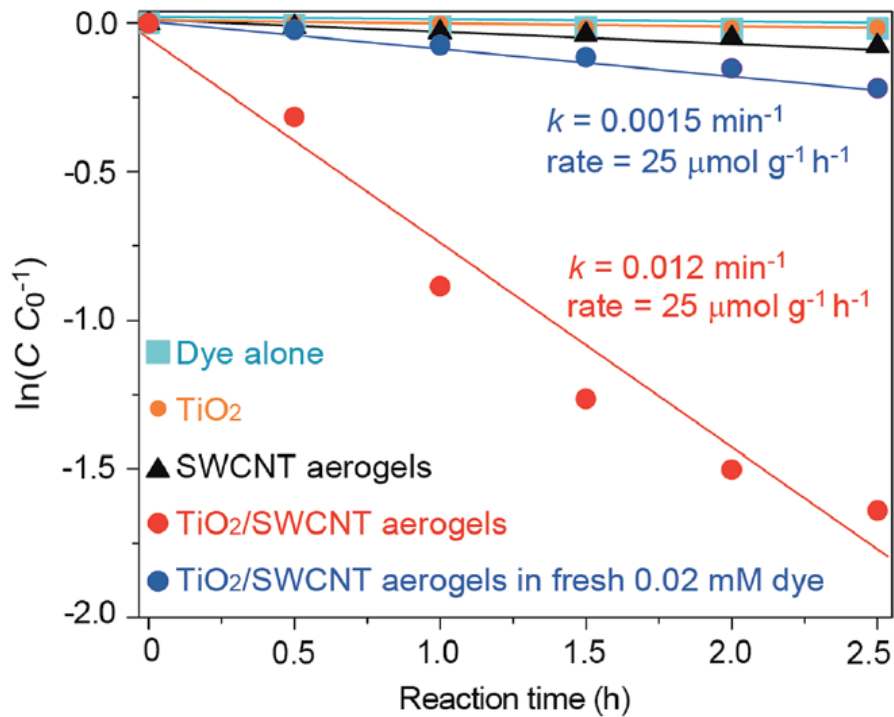
Os compostos de carbono, em especial aerogéis de carbono dos mais diversos tipos são materiais que podem preencher as deficiências presentes nos semicondutores à base de metais que são utilizados neste processo, uma vez que conseguem reutilizar o catalisador, reduzem o gap energético e é possível ver sua atividade fotocatalítica (ANSARI et al., 2018).

Park et. al conseguiram desenvolver um aerogel à base SWCNT como um novo candidato à fotocatalise tirando proveito de suas propriedades como a sua elevada área superficial e capacidade de armazenagem de elétrons devido a sua estrutura porosa que dá origem a uma rede (3D) (PARK et al., 2016).

No caso, desenvolveu-se um aerogel compósito com titânia (TiO_2) para investigar a degradação de grupos metil azuis sob irradiação de luz visível. Notou-se uma diminuição do gap de energia de 3,2 eV para 2,6 eV através do gráfico de Tauc, além de mostrar uma degradação de metil azul cerca de 2 vezes mais rápida que a de um compósito à base de TiO_2 e CNT. Notou-se uma conexão forte entre o TiO_2 com o aerogel que não afetou a estrutura do material, na verdade melhorou a estabilidade mecânica e auxiliou na adsorção de luz visível evidenciada na rápida atividade fotoquímica na degradação.

Vale ressaltar que não houve uso de co-catalisadores no experimento, mostrando a sua eficiência quando comparado a outros candidatos para fotocatalise, reduzindo impacto ambiental (PARK et al., 2016).

Figura 23: Velocidade de degradação do aerogel na reação fotocatalítica.



Fonte: (PARK et al., 2016).

5.3 Aplicações na medicina

5.3.1 Transporte de Medicamentos

Analogamente ao comportamento para CNT, é possível encontrar alguns estudos que abordam esta aplicação através de transportadores na forma de aerogel.

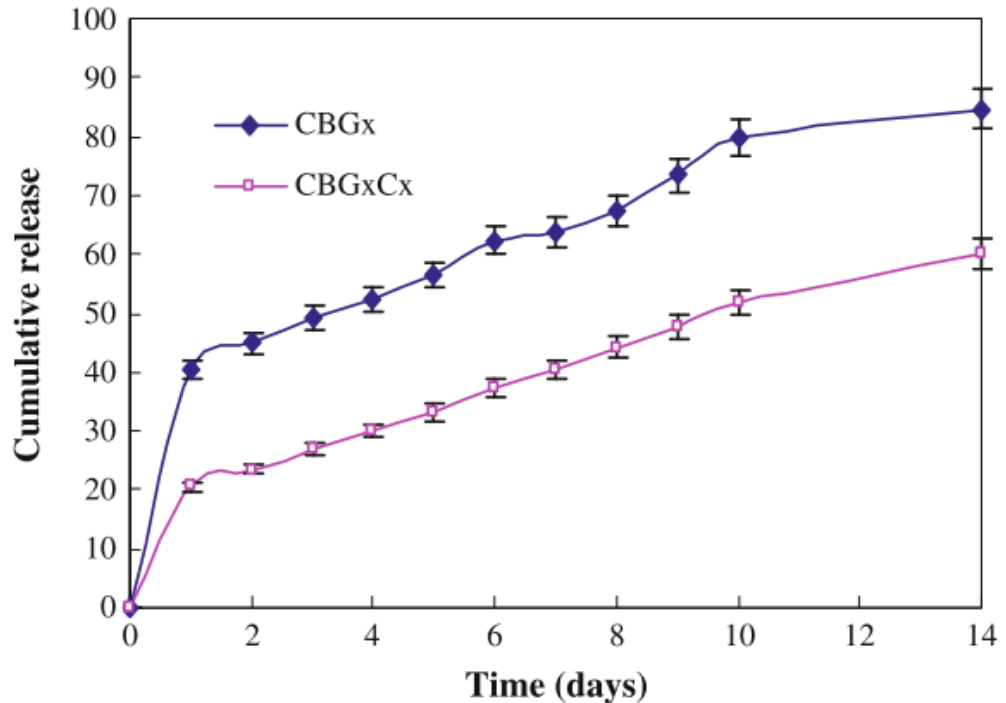
O primeiro estudo que demonstra a utilização de aerogéis de CNT como transportadores de medicamentos é de Li et al. que fez uso de CNT misturados com colágeno de rã-touro-americana (LI et al., 2011).

Neste estudo, Li et al. sugerem um novo sistema de transporte de medicamentos ao comparar um aerogel híbrido sem e com a adição de CNT como meio de melhorar a liberação de fármacos. Fazendo uso dos CNT como estabilizadores do aerogel híbrido e a segurança providenciada pelo colágeno do anfíbio, fez-se o carregamento do medicamento de gentamicina através da absorção em uma solução de sulfato de gentamicina por 24h.

Os resultados obtidos em relação a liberação do medicamento se encontram na Figura 24. No caso, o objetivo era uma liberação menos abrupta e mais constante do medicamento dentro do ser vivo, visto que uma liberação intensa pode gerar efeitos

negativos em até certos caso a morte do paciente dependendo do medicamento sendo manuseado (LI et al., 2011).

Figura 24: Efeito no perfil de liberação de gentamicina para aerogel híbrido com CNT (CBGxCx) e sem CNT (CBGx).



Fonte: (LI et al., 2011).

Tendo isso em mente, os resultados obtidos demonstraram que o aerogel híbrido com CNT (CBGxCx) apresentou uma liberação mais suave e ao mesmo tempo constante, perfil ideal para sistemas de liberação de medicamentos por tempos prolongados fortalecendo o seu uso como uma nova alternativa para este tipo de aplicação.

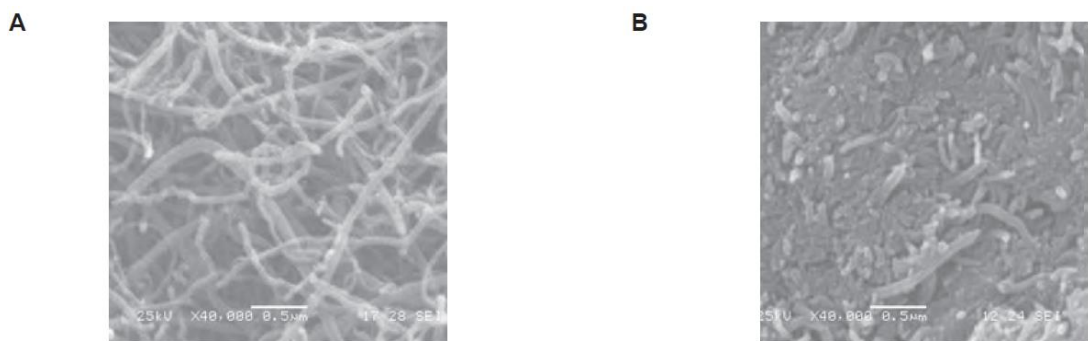
A melhor liberação no caso do aerogel híbrido carregado com CNT pode ser justificado devido a presença de diversos sítios de adsorção. Além disso, a matriz contendo o medicamento acaba sendo protegida pelo CNT, evitando uma liberação abrupta do medicamento resultante da difusão de solvente para dentro da matriz do aerogel (LI et al., 2011).

No estudo seguinte, Peng et. al. demonstraram a possibilidade do uso de transportadores do tipo aerogel compósito à base de CNT e de quitosano para a

entrega do medicamento Naproxeno através de uma liberação controlada e prolongada (PENG et al., 2013).

Foi possível caracterizar este material por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia no infravermelho via transformada de Fourier (FTIR). Para a Figura 25, é notória a diferença das superfícies após a funcionalização via quitosano para o caso B, comprovando que a superfície do aerogel está recoberta por pelo polímero natural (PENG et al., 2013).

Figura 25: Microestrutura aerogel MWCNT sem (A) e com quitosano (B).



Fonte: (PENG et al., 2013).

Por fim, banhando os aerogéis por 4h para absorção do medicamento seguido de secagem à vácuo para comparação do carregamento do aerogel de quitosano sem (GEL) e com a presença de CNT (CNTs-GEL) em relação à eficiência na liberação do medicamento. Os resultados obtidos mostraram uma eficiência superior para o conjunto contendo CNT, cerca de 2,6 vezes maior do que o conjunto sem CNT (PENG et al., 2013).

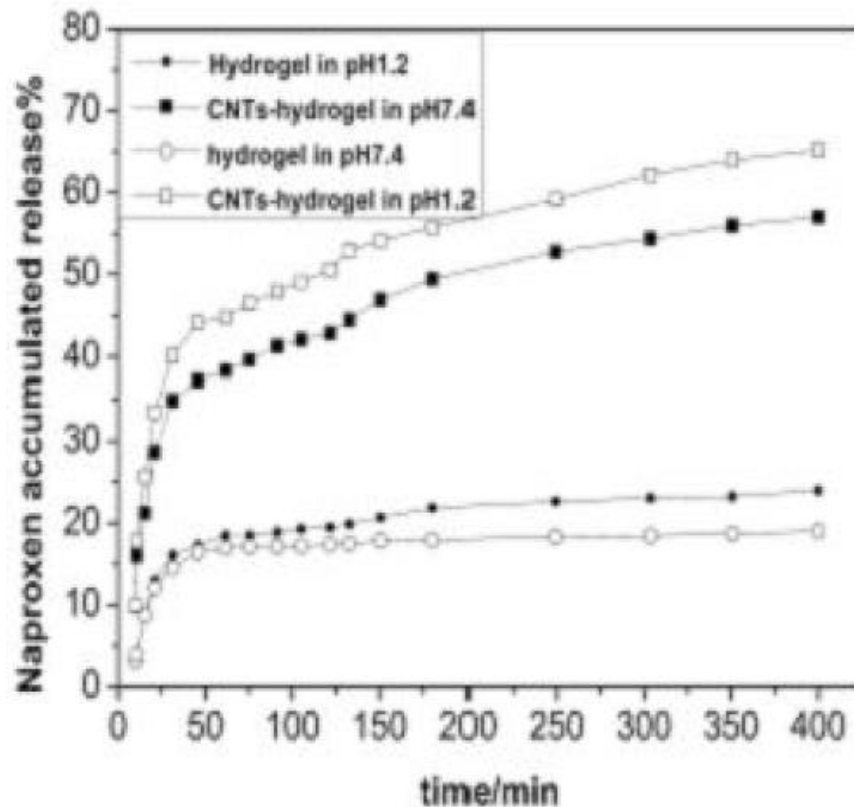
Os pesquisadores deste estudo acreditam que o motivo por detrás do melhor carregamento de medicamento do aerogel compósito é consequência da melhor interação com o medicamento hidrofóbico devido a presença de CNT na sua composição, permitindo uma interação molecular diferentemente do aerogel de quitosano original (PENG et al., 2013).

Trata-se de uma hipótese bem válida, uma vez que a ausência deste tipo de interação entre o medicamento e o transportador permite uma baixa taxa de carregamento evidenciada pelos resultados obtidos no experimento.

Os resultados apresentados na Figura 26 mostram que o aerogel compósito teve uma performance melhor na liberação do medicamento ao analisar o perfil de

liberação do mesmo, apresentando melhor performance para o meio mais ácido (pH = 1,2). Uma razão para a melhor liberação do meio ácido se deve as forças de repulsão entre o medicamento Naproxeno e os CNTs, de tal maneira que se favorece a liberação do fármaco no meio mais ácido (PENG et al., 2013).

Figura 26: Comparação entre perfis de liberação de Naproxeno para diferentes pHs.

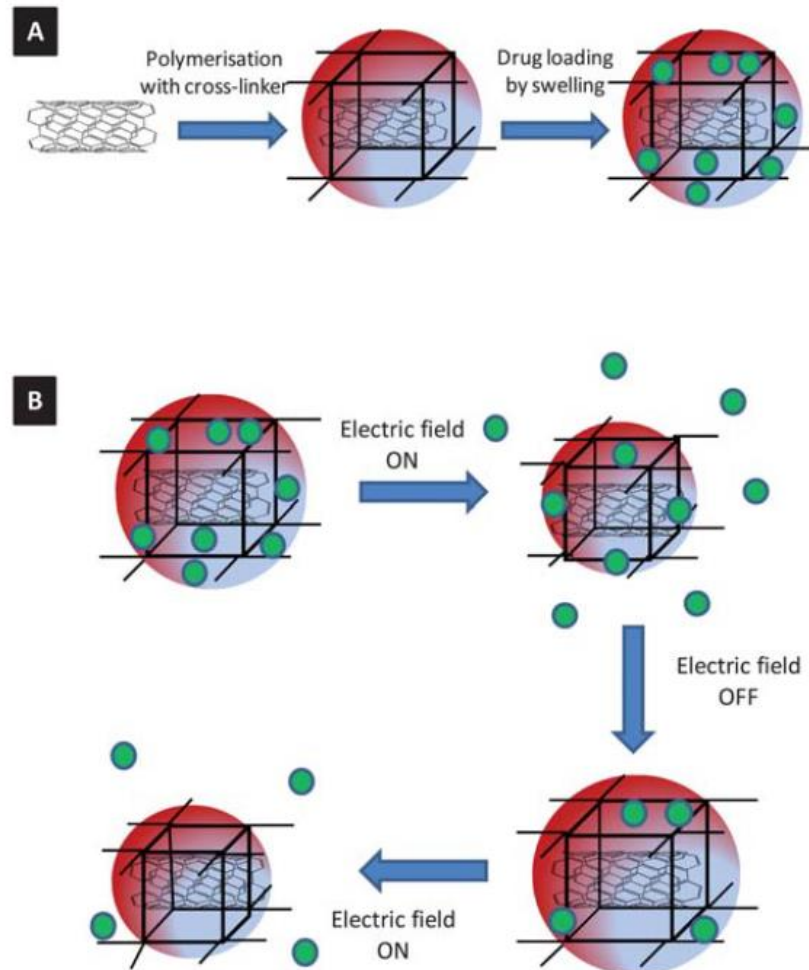


Fonte: (PENG et al., 2013).

Outro estudo que elucida a aplicação de aerogéis à base de materiais de carbono como legítimos transportadores de medicamentos é o estudo conduzido por Servant et. al. no qual foi desenvolvido um composto liberador de sucralose eletro responsiva a partir de um aerogel compósito de ácido poli metacrílico (PMAA) e MWCNT (SERVANT et al., 2013).

Tratando a sucralose como um medicamento hidrofílico, avaliou-se a liberação do mesmo em resposta à ação de um campo elétrico externo. A Figura 27 demonstra o mecanismo proposto para carregamento e liberação posterior do medicamento.

Figura 27: Síntese, carregamento de sucralose e mecanismo de liberação no aerogel híbrido a base de CNT.



Fonte: (SERVANT et al., 2013).

Embora o compósito resultante da funcionalização via radicais tenha afetado as suas propriedades devido a redução do tamanho dos poros de cerca de 57% e por consequência a habilidade de inchamento, impactando assim a habilidade de absorção e de liberação de moléculas, o estudo mostrou que este material apresentou uma melhoria notável em relação às propriedades elétricas, especialmente para elevadas concentrações de MWCNT com redução até de 50% na resistência elétrica, facilitando assim a condução elétrica e acelerando o processo de liberação da carga.

Entretanto vale notar que em contrapartida a presença maior de ligações cruzadas no material impacta diretamente a habilidade de absorção e liberação de cargas como consequência da redução da flexibilidade da rede 3D do aerogel.

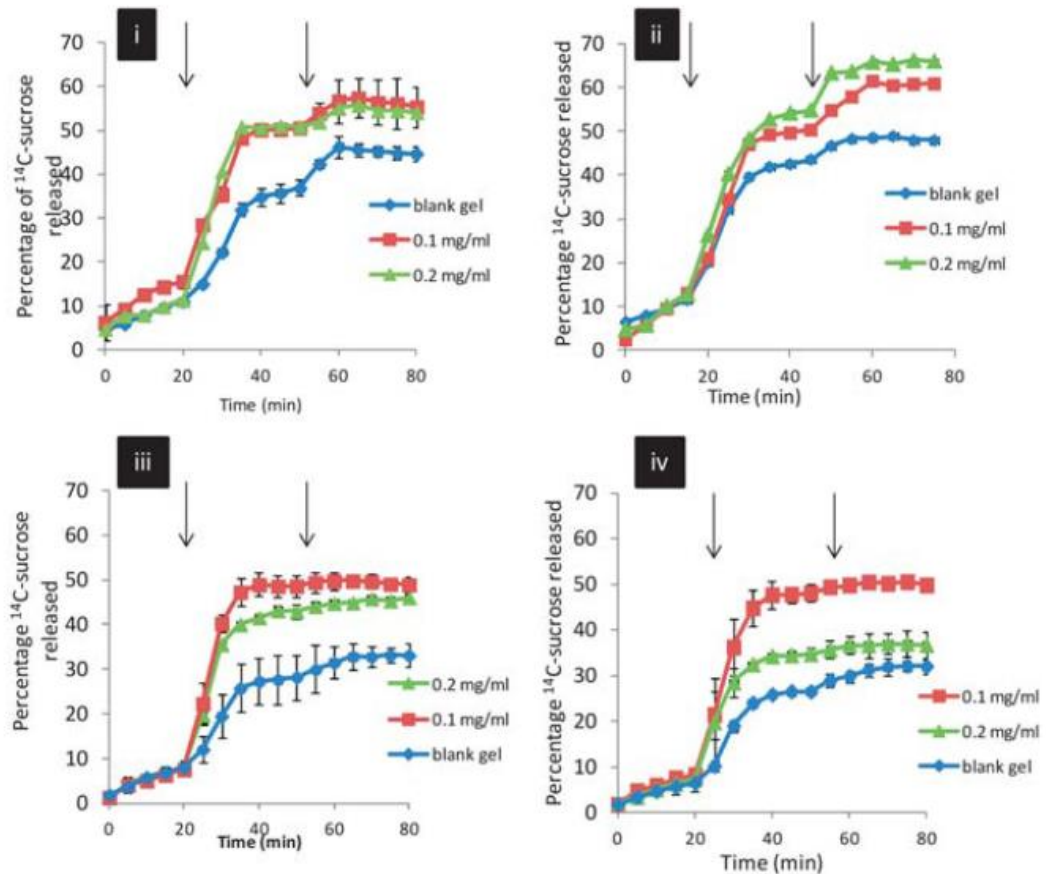
Os resultados obtidos no estudo chegaram à conclusão de que o gel ótimo deveria ter diâmetro grande de poros com baixa concentração de ligações cruzadas (meio básico) para performance ideal decorrente de um estímulo elétrico pulsátil, visto que permite que o aerogel seja o mais flexível possível e possa gerar um descarregamento mais eficiente (SERVANT et al., 2013).

A melhoria pode ser medida no material com 70% da carga após um período de 80 minutos como mostra a Figura 28. Comparado a outros estudos, este resultado é sólido, visto que os demais estudos consultados obtiveram este valor de liberação somente após um período bem mais extenso de 10 horas ou mais (SERVANT et al., 2013).

No caso, o fato de ter melhorado a condução elétrica abre portas para o uso de voltagens inferiores para liberação controlada, podendo evitar o uso de correntes elevadas que podem ser danosas *in vivo* devido a potencial necrose de tecidos consequente do aumento de temperatura para estímulos altos e por períodos longos de tempo (SERVANT et al., 2013).

É importante ressaltar que foram realizados testes para avaliar a viabilidade celular e biocompatibilidade. Os testes de citotoxicidade mostraram a ausência de sinais de alterações na morfologia e forma das células neuronais de seres humanos após 96 h (SERVANT et al., 2013).

Figura 28: Porcentagem de liberação de sucralose para diferentes concentrações de ligações cruzadas (i, ii, iii, iv) para concentrações de CNTs diferentes (0,1 mg/ml; 0,2 mg/ml).



Fonte: (SERVANT et al., 2013)

5.3.2 Biosensores

O interesse no uso de aerogéis de CNT está muito ligado à identificação de gases tóxicos como o dióxido de nitrogênio (N_2O), que afetam o sistema respiratório de humanos e de animais em baixas quantidades. O fato deste óxido servir como fonte para outros materiais particulados presente na atmosfera como PM 2.5, chuva ácida e poluição fotoquímica motivam investimentos em materiais capazes de identificar este tipo de composto orgânico volátil de forma efetiva para o bem estar da sociedade devido aos riscos e doenças associadas à sua inalação (ANSARI et al., 2018).

Como a maioria dos sensores se baseia na adsorção do N_2O em um ambiente, a característica de elevada área superficial dos aerogéis pode ser aproveitada com maior intensidade para este tipo de aplicação e outras do mesmo tipo.

O primeiro aerogel a base de CNT aplicado como um sensor de vapor foi reportado por Qi et al (Qi et al., 2015), que juntamente de celulose foi possível demonstrar a presença de compostos orgânicos voláteis como etanol, metanol, tolueno e outros através do acompanhamento da variação da condutância elétrica deste aerogel.

No estudo foi possível notar a variação de resistência elétrica de 10% em 10 segundos ao ser exposto ao gás e de 35% em 100 segundos, comprovando a resposta rápida. O motivo pela habilidade de identificação de tais gases tem 2 mecanismos: variação da resistência elétrica através de absorção dos compostos voláteis, que altera as propriedades elétricas dos nanotubos de carbono (1) e inchamento, que é causa direta da absorção dos compostos que modificam o transporte de elétrons pela rede tridimensional, aumentando a resistência elétrica de forma momentânea (2).

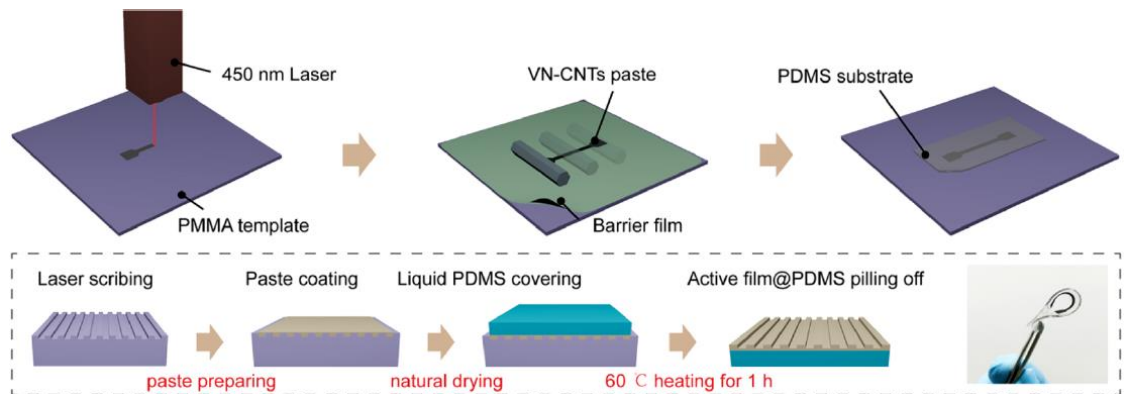
Outro estudo demonstra a utilização de aerogéis CNTs como biosensor é o estudo apresentado por Zhang et al. no qual foi desenvolvido um aerogel híbrido *in situ* para o uso como sensor flexível e inteligente exemplificando o uso deste material híbrido como sensor em tempo real de movimentos.

Neste estudo, focou-se na exploração de sensores a base de nanomateriais desconectados devido a sua facilidade de produção, estrutura simples e elevada sensibilidade em comparação com sensores convencionais a base de transistores, capacitores, efeito piezoelétrico, efeito piezoelétrico (ZHANG et al., 2020).

Desta forma, o grupo de estudos teve como objetivo a produção de um aerogel híbrido em forma de sanduíche com camadas nanométricas de nitreto de vanádio (VN) acopladas em um aerogel de CNT. Assim, seria uma maneira de aproveitar as características interessantes do VN como elevada condutividade elétrica, flexibilidade em relação ao design morfológico e elevada área superficial juntamente da melhora na condutividade proveniente da estrutura do aerogel a base de CNT, fato comprovado na melhoria sensorial resultante da melhor transferência de cargas entre o nanomaterial híbrido (ZHANG et al., 2020).

Em relação ao método de produção, o grupo fez uso de um molde de polimetilmetacrilato (PMMA) para depositar a pasta contendo a mistura do aerogel híbrido para posterior secagem. Por fim, adicionou-se uma solução de dimetil polissiloxano (PDMS) com agentes de cura que foram removidos numa etapa posterior dando origem ao sensor como se pode observar na Figura 29.

Figura 29: Processo de produção do aerogel híbrido de CNT com VN.



Fonte: (ZHANG et al., 2020).

Em relação ao nível de sensibilidade, foi possível calcular o fator de Gauge (GF), de tal forma que quanto maior este parâmetro, melhor a sensibilidade do material. Os resultados obtidos no experimento comprovou um ótimo resultado do ponto de vista de sensibilidade a baixas taxas de deformação (0-5% de deformação 135 GF; 5-10% 386 GF), superando outros sensores resistivos e capacitivos que os cientistas utilizaram como referência (ZHANG et al., 2020). A elevada sensibilidade manteve-se mesmo em testagem cíclicas, comprovando a estabilidade de performance do sensor a base de aerogel.

Para validar a utilização como sensor para aplicações *in vivo*, o estudo verificou a performance do sensor a base de aerogel na detecção de movimentos, sensor de voz entre outras verificações.

Avaliou-se a resposta do sensor a movimentação de dedos na mão de um paciente reproduzidos por uma mão robótica. No caso, a partir da variação de resistência captada pelo sensor de aerogel, este sinal foi transformado em um estímulo elétrico que é redirecionado para a movimentação da mão robótica de forma instantânea, demonstrando a sensibilidade do sensor e a possibilidade do uso deste sensor a deformação para aplicações em próteses (ZHANG et al., 2020).

Outras possíveis aplicações deste sensor *in vivo* foram estudadas, na qual se nota a possível utilização deste sensor como medidor de pulso, medidor de respiração e sensor de voz de acordo com a posição que é aplicado (ZHANG et al., 2020).

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho é avaliar o panorama do uso dos aerogéis a base de CNT para aplicações na biomedicina. A razão de abordar o estado da arte no uso deste material para este nicho se deve ao fato que estes exemplares apresentam características físico-químicas ideais e aplicações bem conhecidas quando utilizados separadamente na medicina como transportadores de fármacos, biosensores, regeneração tecidual entre outras, mas a combinação de nanotubos de carbono em sistemas híbridos (aerogéis) para aplicações biológicas é extremamente recente e não totalmente explorada (LI et al., 2011).

O fato deste sistema composto por aerogéis e CNT apresentarem elevada área superficial, resistência mecânica, porosidade hierárquica, condutividade elétrica elevada resultante da rede 3D (ANSARI et al., 2018) são características que os tornam materiais que preenchem vários requisitos procurados em candidatos para aplicações biomédicas, podendo ser utilizados como alternativas mais eficientes ou como novos materiais para aplicações ainda não desenvolvidas devido à falta de materiais capazes de atender as necessidades da aplicação. A elevada razão de área superficial por volume e estrutura oca permitem o seu uso como transportadores de substâncias (HE et al., 2013; KUMAR et al., 2017), enquanto que a elevada resistência mecânica os tornam capazes de auxiliar na regeneração tecidual, uma vez que podem promover adesão, diferenciação e proliferação celular. Por fim, a condutividade elétrica possibilita que esta classe de materiais seja utilizada como biosensores dos mais diferentes tipos (HE et al., 2013; KUMAR et al., 2017).

Diversos estudos que comprovam a elevada condutividade elétrica dos CNT, área superficial, melhor consistência química, resistência mecânica, adaptáveis a diversas modificações, que os tornam materiais de características únicas que podem ser aproveitadas em diversos setores como sensores, materiais compósitos, materiais terapêuticos, tratamento antimicrobiano, emissores eficientes, identificação visual e nanocarregadores (KUMAR et al., 2017).

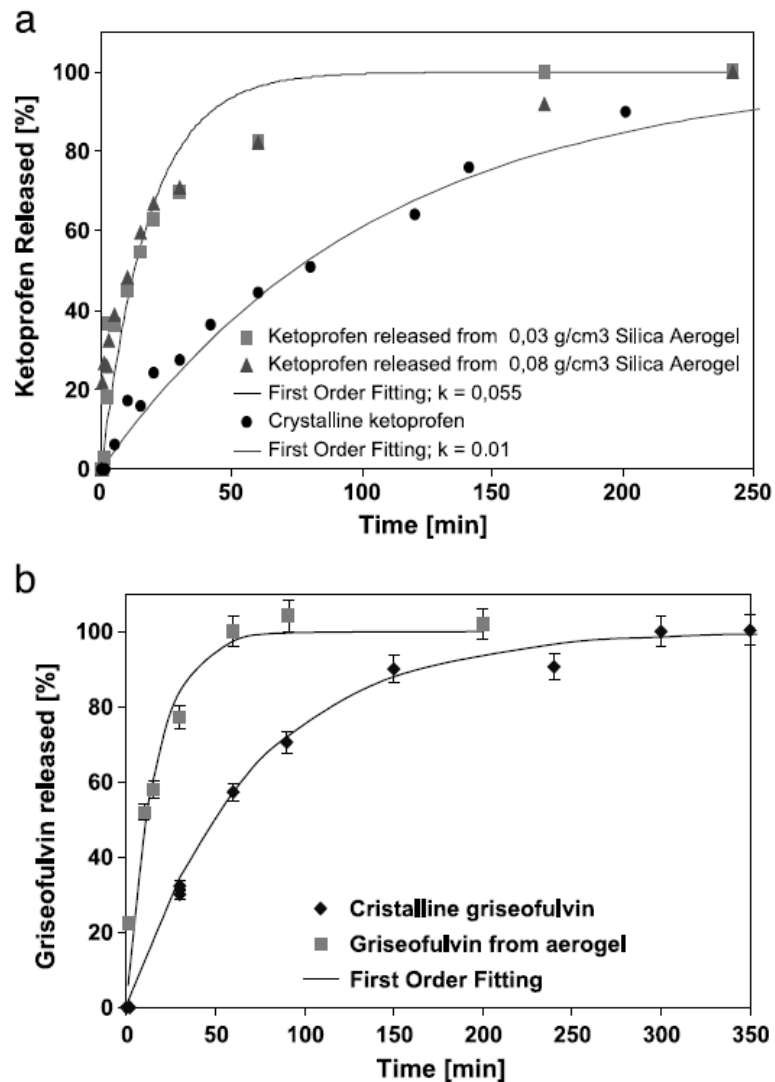
Especialmente em aplicações biomédicas, os CNTs podem atuar como transportadores de diversas biomoléculas como antibióticos, proteínas, DNA, anticorpos entre outros, e ainda como biosensores uma vez que apresentam melhor reprodutibilidade, sensibilidade, confiabilidade e vantagens econômicas (ANZAR et

al., 2020). Além disso, apresentam atividade antimicrobiana em diversos estudos que os tornam materiais ainda mais interessantes para propósitos médicos.

Já os aerogéis são uma classe de materiais com propriedades físico-químicas tão particulares quanto os CNT de tal forma que se podem destacar a flexibilidade e diversidades de morfologias que podem ter a partir do processo sol-gel, elevada área superficial e rede 3D, além de ser um material extremamente leve e com resistência mecânica elevada. Tais propriedades fazem com que os aerogéis preencham diversos requisitos para aplicações biomédicas, que normalmente fazem uso destes como transportadores de medicamentos, dispositivos implantáveis, suporte para regeneração tecidual, geração de imagens biomédicas e biosensores (MALEKI et al., 2016).

Dentre as aplicações biomédicas as quais os aerogéis são destinados, Smirnova et al. desenvolveram um sistema de transporte de medicamentos a partir de aerogéis de sílica a fim de comparar a eficiência de liberação cetoprofeno e grisefulvina, dois medicamentos com baixa solubilidade em água (SMIRNOVA et al., 2004). O principal resultado obtido neste estudo foi a com relação a liberação dos medicamentos, sendo 4 e 5 vezes mais rápida para cetoprofeno e grisefulvina respectivamente, no sistema híbrido do aerogel (Figura 30). Além disso, o estudo mostrou que a densidade do transportador influencia na performance de carregamento dos medicamentos, deixando evidente a importância de fatores como área superficial e tamanho do poros do transportador.

Figura 30: Perfil de liberação de cetoprofeno (a) e de griseofulvina (b) para diferentes sistemas de transporte.

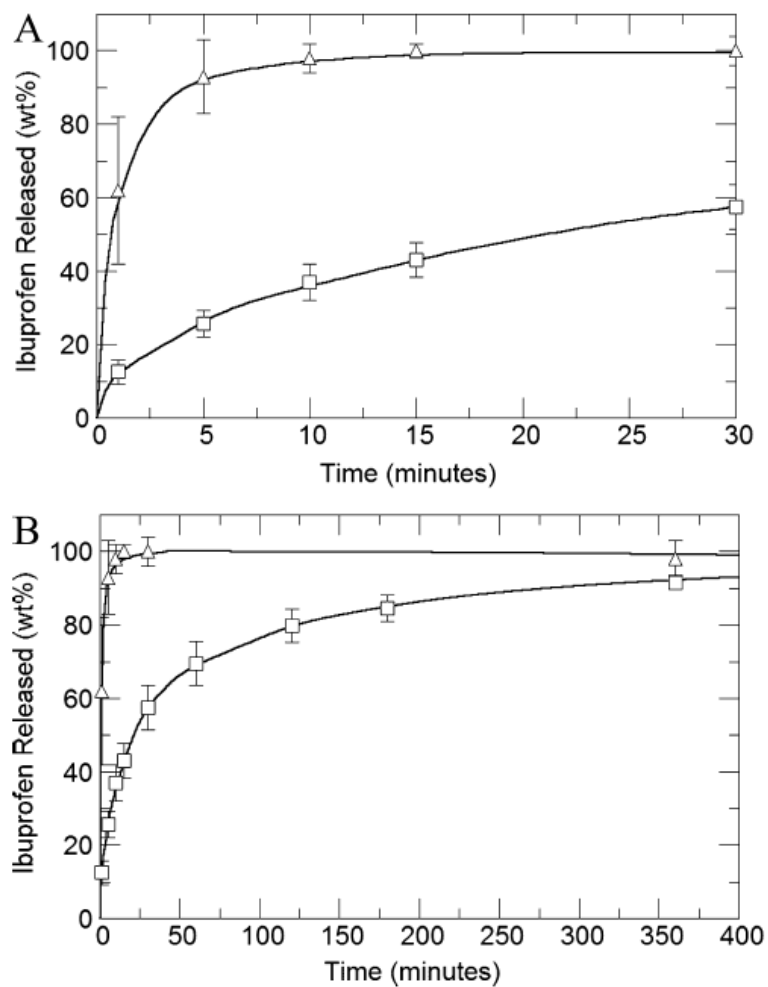


Fonte: (SMIRNOVA et al., 2004).

Este resultado pode ser explicado primeiramente, pela maior área superficial dos sistemas a base de aerogel que promove um carregamento maior de medicamento comparado ao medicamento na forma cristalina. Em segundo lugar, o fato da estrutura hidrofílica de sílica se colapsar rapidamente em água devido as forças capilares e facilitar a dissolução do medicamento em contato com a água. Por último, o fato de o aerogel não apresentar uma estrutura cristalina, mas sim uma rede 3D, de tal forma que não há gasto de energia para quebrar a rede cristalina do medicamento como ocorre no método convencional, diminuindo a velocidade de liberação da droga farmacêutica por consequência (SMIRNOVA et al., 2004).

Como mencionado ao longo deste trabalho, os aerogéis de sílica apresentam como deficiência a falta de biocompatibilidade intrínseca *in vivo*. Assim, o estudo de Marin et. al focou em demonstrar a viabilidade do uso de bioaerogéis a base seda em sistemas de transporte de medicamento e examinar a eficiência deste para liberação de ibuprofeno (MARIN; MALLEPALLY; MCHUGH, 2014). O principal resultado obtido foi a comprovação da eficiência deste sistema na liberação prolongada de ibuprofeno por cerca de 360 minutos quando comparado a liberação do medicamento puro que ocorre em 15 minutos. Como é produzido a partir de uma proteína natural, este transportador seria uma alternativa para uso *in vivo* para estudos futuros.

Figura 31: Perfil de liberação *in vitro* de ibuprofeno puro (▲) e ibuprofeno carregado num sistema de aerogel à base de seda (□).



Fonte: (MARIN; MALLEPALLY; MCHUGH, 2014).

Em relação ao carregamento, obteve-se um carregamento máximo inferior de 21% do peso do aerogel, além de se notar redução de quase metade do seu volume original. As principais causas levantadas pelos pesquisadores para a redução de volume foram as reações entre os grupos carboxílicos e amino da estrutura e o colapso de macroporos devido a forças capilares (MARIN; MALLEPALLY; MCHUGH, 2014).

Assim, Marin et. al conseguiram sucesso no uso de um sistema de transporte de medicamentos à base de bioaerogéis para liberações contínuas e prolongadas de fármacos, enquanto Smirnova et. al demonstraram o aumento na velocidade de liberação de medicamentos com baixa solubilidade em água através do uso de transportadores à base de aerogéis de sílica. Desta forma, têm-se duas aplicações com focos diferentes para o uso de aerogéis como intermediários no transporte de medicamentos que se provaram eficientes tanto para liberação de medicamentos pouco solúveis em água como para liberações através de transportadores a base de proteínas naturais como alternativa para aplicação *in vivo* futura.

Diversos entraves limitam as aplicações de aerogéis para fins biológicos. O uso destes para fins de regeneração de tecidos, por exemplo, esbarra na ausência de macro porosidade, um dos requisitos primordiais para o crescimento e vascularização do tecido, e da mesma forma em relação a promoção de bioatividade que segue a mesma linha de promover o desenvolvimento tecidual (MALEKI et al., 2016). Para contornar este problema, uma das alternativas é criar um *scaffold* com dois níveis de porosidade, ou seja, tanto macro quanto mesoporos. Uma maneira de criar macro poros na estrutura de um aerogel que intrinsecamente é composta por mesoporos é fazer o uso de porogens (i.e. polimetilmetacrilato (PMMA), parafina, cloreto de sódio (NaCl)) como modelos de sacrifício (PIRCHER et al., 2015). Fazendo uso de tais substâncias na gelificação dos precursores dos aerogéis, é possível alterar a estrutura 3D final, e por consequência, modificar as características textuais como a porosidade final.

Outras maneiras que existem são modelagem através de emulsão na qual ocorre gelificação somente da fase contínua enquanto que a fase dispersa é retirada durante o processo de secagem supercrítica gerando a macroporosidade (GARCÍA-GONZÁLEZ; CONCHEIRO; ALVAREZ-LORENZO, 2015), e por liberação de pressão rápida após secagem supercrítica do aerogel (REVERCHON; PISANTI; CARDEA, 2009).

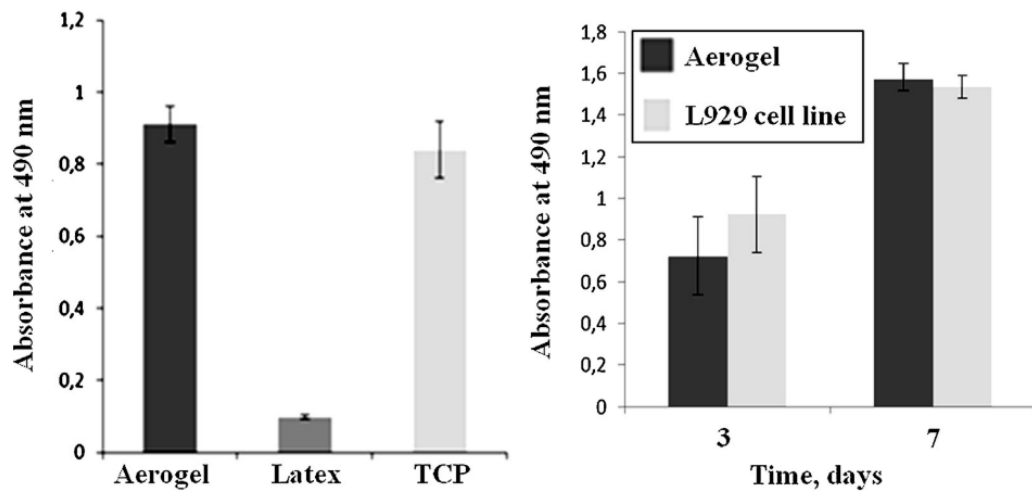
É importante lembrar que com o aumento dos poros, há redução na performance das propriedades mecânicas, mudança que pode ser contrabalanceada a partir da implementação de reforços estruturais pela inclusão de matérias à estrutura do aerogel (GARCÍA-GONZÁLEZ; CONCHEIRO; ALVAREZ-LORENZO, 2015).

Outra maneira seria acoplar biocerâmicas (SiO_2 , P_2O_5 , CaO) ou lignina aos aerogéis, uma vez que conseguem promover melhora nas propriedades mecânicas e favorecem a adesão celular por tornar superfícies menos hidrofílicas, e estimular o crescimento de tecido (QURAIISHI et al., 2015).

Outro ponto de limitação nas aplicações biomédicas é relacionado a performance mecânica do material. Para melhorar os resultados deste aspecto, segue-se a lógica de tornar os aerogéis originais em compósitos através da adição de biopolímeros ou certas moléculas inorgânicas para induzir deformação dúctil e/ou elevar a rigidez do material resultante em troca de aumentar a densidade bruta do gel (REVERCHON; PISANTI; CARDEA, 2009). Uma maneira de fazer isso é gerar a precipitação de biopolímeros no gel através de um líquido anti-solvente seguido de secagem supercrítica do gel, resultando em distribuições diferentes destes polímeros (i.e. esferas, elipsoides) ao longo da matriz do aerogel (REVERCHON; PISANTI; CARDEA, 2009).

Dentro das limitações citadas, Quraishi et al. desenvolveram um estudo sobre o uso de um aerogel híbrido de alginato e lignina em engenharia de tecidos para reparo ósseo (QURAIISHI et al., 2015). No caso, obteve-se um composto híbrido com propriedades físicas de densidade na faixa dos $0,03 - 0,07 \text{ g/cm}^3$, área superficial de até 564 cm^2 , volume de poro no máximo $7,2 \text{ cm}^3/\text{g}$, poros com tamanho de $200 \mu\text{m}$ (macroporosidade) e biocompatível e bioativo capaz de promover proliferação celular (Figura 32) (QURAIISHI et al., 2015).

Figura 32: Teste MTS de citotoxicidade e teste de adesão celular do aerogel híbrido de alginato-lignina.



Fonte: (QURASHI et al., 2015).

Considerando que o caráter hidrofílico do alginato restringe a potencial aplicação em regeneração tecidual visto que não permite uma boa absorção de proteínas, fez-se uso da lignina para produzir um aerogel híbrido que tenha um caráter mais hidrofóbico, promovendo maior adesão, crescimento e diferenciação celular. Não só isso, mas a lignina apresenta outras características como uma forte atividade antimicrobiana e maior estabilidade, fatores que contribuem para uma performance melhor do aerogel híbrido (QURASHI et al., 2015).

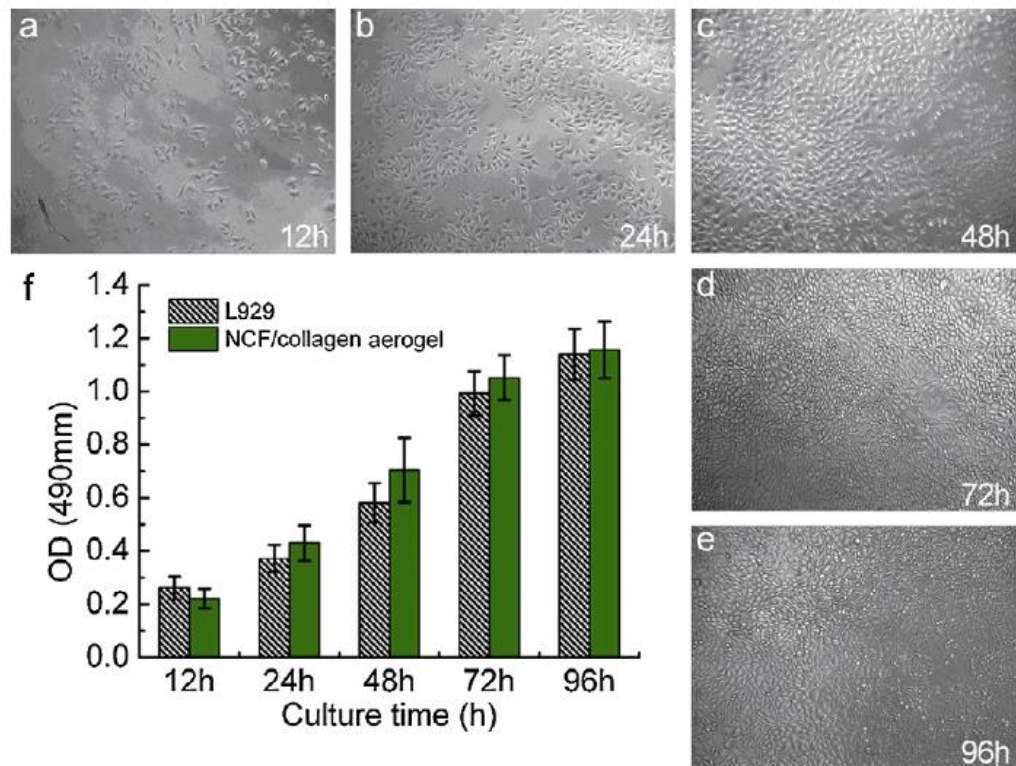
Para garantir e melhorar a macroporosidade, fez-se uso de dióxido de carbono (CO₂) durante o processo de gelificação sob despressurização rápida. Para taxas de 3 MPa/min, foi possível notar a formação da estrutura macroporosa de tamanho cerca de 200 μm, sendo que taxas menores originaram material com baixa porosidade e para 0,2 MPa/min não foi detectado macroporosidade no corpo de prova. Assim, foi possível elevar de 2% para 25% a macroporosidade deste aerogel, melhorando o seu uso em aplicações envolvendo engenharia tecidual.

Ressaltando que a diferença de despressurização foi notada também no valor obtido para o Módulo de Young, sendo 3 vezes maior para elevada taxa de despressurização (QURASHI et al., 2015).

Outro estudo que exemplifica o uso de aerogéis no campo da engenharia tecidual é o estudo apresentado por Lu et al. que desenvolveu um aerogel híbrido de fibras de nanocelulose e colágeno (NCF) (LU et al., 2014). Neste estudo foi possível

obter um aerogel híbrido de densidades baixas com média de $0,02 \text{ g/cm}^3$, porosidade elevada de 93% e forte absorção de água de no máximo 4000%, além de apresentar biocompatibilidade e promoção de adesão e proliferação celular (Figura 33) (LU et al., 2014).

Figura 33: Teste MTT para proliferação celular.



Fonte: (LU et al., 2014).

Nas imagens obtidas por microscópio óptico é possível notar o aumento na quantidade de células à medida que o tempo passa, comprovando que o aerogel NCF pode suportar o crescimento e proliferação celular. Como a atividade celular média no período analisado foi de 96,8%, pode-se afirmar que o aerogel não gerou impacto negativo no crescimento celular observado (LU et al., 2014).

Desta forma, tanto Quraishi et. al e Lu et al. foram apresentaram estudos que demonstram o potencial do uso de aerogéis para propósitos envolvendo regeneração tecidual. No caso, ambos conseguiram provar que o material poroso híbrido apresentou resultados significantes dentro do campo de proliferação celular, além de proporcionar materiais com resistência mecânica superior mesmo sendo se tratando de materiais extremamente leves. Vale apontar o fato de que por fazerem uso de

materiais de origem natural (lignina, celulose, alginato), estes compostos tendem a ser biocompatíveis, mas que os resultados obtidos nestes estudos já demonstram uma potencial aplicação neste segmento da biomedicina.

Pode-se sugerir que a boa performance ou adequação destes materiais no contexto de regeneração de tecidos gire em torno da adição de substâncias à matriz original com intuito de fortalecer propriedades de estímulo, crescimento e proliferação celular entre outros aspectos. Deve-se atentar, a partir de tais modificações, aos efeitos consequentes como aumento da densidade do aerogel em troca de reforço mecânico aspecto que precisa ser analisado com detalhe para que características intrínsecas como baixa densidade não sejam perdidas durante o processo de modificação, descaracterizando e até inviabilizando o material para a aplicação em questão.

Analisando as aplicações relacionadas ao uso de aerogéis como biosensores, um dos estudos mais citados dentro desta área é o estudo de Yin et al. no qual foi testada a compatibilidade do uso de aerogéis com diferentes composições para aplicações no sistema cardíaco, avaliando a biocompatibilidade com plaquetas, plasma sanguíneo e células endoteliais vasculares (YIN et al., 2010). O aerogel em questão era baseado em poliureia nanoencapsulada. Este estudo é considerado um marco na comunidade por se tratar do primeiro estudo que conseguiu comprovar a biocompatibilidade de aerogéis com plaquetas e células endoteliais (YIN et al., 2010).

Notou-se que não houve qualquer alteração na atividade de plaquetas em forma de respostas inflamatórias. Também não houve agregação de plaquetas em contato com o aerogel. Análises realizadas em microscópio eletrônico de varredura (MEV) não encontraram debris celular ou sinais de coagulação resultantes de reação com o aerogel.

Por outro lado, os CNT não ficam atrás para aplicações biomédicas como em biosensores, em especial envolvendo a identificação e diagnóstico de doenças como o câncer. Toda célula cancerígena gera um marcador biológico antígeno específico de acordo com o tipo de câncer (JUSTINO; ROCHA-SANTOS; DUARTE, 2013) e isso pode ser considerado a chave para produção de materiais capazes de gerar diagnósticos mais precisos dessa enfermidade.

A partir de um eletrodo a base de CNT, a reação das células cancerígenas e anticorpos presentes produziria um sinal eletroquímico de intensidade proporcional à concentração do marcador antígeno, providenciando um diagnóstico nos estágios

iniciais do surgimento de um tumor com maior assertividade do que métodos convencionais em que se baseiam o monitoramento de atividades metabólicas (JUSTINO; ROCHA-SANTOS; DUARTE, 2013). Assim, além de promover a detecção de possíveis tumores nas suas fases iniciais, este estudo providencia uma nova alternativa para diagnósticos de diferentes tipos de cânceres e que venham a permitir uma visibilidade melhor da situação para a recomendação de tratamentos médicos através do uso desta informação.

Embora não haja muitos estudos abordando a utilização da combinação de aerogéis e CNT, o estudo conduzido por Li et. al foi capaz de mostrar a viabilidade do uso deste composto como um novo sistema de transporte de medicamentos para aplicações que requerem liberação de forma prolongada e constante (LI et al., 2011). Esta melhor performance do sistema de aerogel a base de CNT é consequência do maior número de sítios de adsorção no aerogel e o fato do medicamento acabar sendo protegido pela estrutura do CNT, que age como um mecanismo de proteção de liberação abrupta do medicamento, uma vez que evita a entrada do solvente para a matriz de aerogel.

Assim, abre-se uma janela de oportunidades para o uso de aerogéis de CNT para aplicações deste tipo devido a reprodutibilidade deste sistema para transporte de substâncias como é possível observar em outras aplicações CNT isoladamente como sistemas de transporte (HE et al., 2013; KUMAR et al., 2017; ANZAR et al., 2020).

Outra aplicação encontrada na literatura para aerogéis de CNT é na aplicação como biosensor. O estudo conduzido por Zhang et al. fez testes *in situ* com um aerogel híbrido para o uso como sensor flexível e inteligente exemplificando o uso deste material híbrido como sensor de movimentos em tempo real. Neste estudo, focou-se na exploração de sensores a base de nanomateriais desconectados devido a sua facilidade de produção, estrutura simples e elevada sensibilidade em comparação com sensores convencionais a base de transistores, capacitores, efeito piezoelétrico, efeito piezoletrosensitivo (ZHANG et al., 2020).

Neste aerogel híbrido, ao tirar o melhor das características interessantes do VN como elevada condutividade elétrica, flexibilidade em relação ao design morfológico e elevada área superficial juntamente da melhora na condutividade proveniente da estrutura do aerogel a base de CNT. Tais evoluções foram comprovadas na melhoria sensorial resultante da melhor transferência de cargas entre o nanomaterial híbrido (ZHANG et al., 2020).

Portanto, os aerogéis em si têm apresentado um maior número de estudos para aplicações biológicas nos últimos 15 anos (MALEKI et al., 2016), de tal maneira que fica claro como a utilização desta classe de materiais para fins biomédicos é extremamente recente. Ao mesmo tempo que eleva o número de estudos de CNT nos últimos 20 anos (DE VOLDER et al., 2013), pode-se dizer que a aplicação da combinação entre aerogéis e CNTs se encontra num estágio prematuro, mas que as características singulares destes materiais os tornam candidatos extremamente promissores como alternativas mais eficientes ou como novos materiais para novas aplicações biomédicas que venham a surgir.

7 CONCLUSÃO

Desta forma, aerogéis e CNT tratam-se de dois nanomateriais com propriedades físico-químicas singulares que os tornam materiais cobiçados para diversas aplicações no mais diferentes setores.

Existe grande potencial de aplicações da combinação destes dois materiais como biomateriais, estando mais restrita atualmente na produção de transportadores de medicamentos e biosensores para aplicações biomédicas. O interesse do uso destes materiais tem crescido de forma abrupta nos últimos anos e o fato de apresentarem propriedades físico-químicas únicas os tornam materiais com potencial ainda não explorado, mas que com o avanço da tecnologia e do desenvolvimento de novos estudos irão tornar os aerogéis a base de CNT biomateriais extremamente importantes e eficientes para as mais diversas aplicações biomédicas.

8 TRABALHOS FUTUROS

Embora apresentem um potencial enorme para aplicações biomédicas, atualmente os CNTs não conseguem competir ou servir como alternativa para materiais antimicrobianos convencionais (i.e. polímeros, Ag-NPs) muito devido a aspectos como toxicidade ainda não totalmente estudada para serem aplicados em humanos, o elevado custo, demora na sua síntese e desafios para produção em escala industrial (KUMAR et al., 2017; ANSARI et al., 2018; ANZAR et al., 2020).

Assim sendo, diversos estudos presentes na comunidade científica apontam como próximos passos a serem dados no estudo destes o foco na produção de CNTs não tóxicos em escala elevada, de forma rápida e eficiente, além de um custo baixo para viabilizar o uso deste material no mercado em diversas aplicações (KUMAR et al., 2017; ANSARI et al., 2018; ANZAR et al., 2020). Todavia não há estudos que demonstrem um processo de síntese de CNT via fontes biogênicas a partir de fontes que respeitam o meio ambiente. Seria uma maneira de reduzir a citotoxicidade intrínseca destes materiais ao produzi-los a partir de fontes naturais, alavancando o seu uso para fins biomédicos.

Um dos caminhos que a comunidade tem apostado é no estudo de métodos de funcionalização e técnicas para modificação da superfície dos CNTs para torná-los adequados para uso biológico, uma vez que o efeito prático da eficiência da utilização de nanopartículas de carbono para fins biológicos apresenta resultados significativos (KUMAR et al., 2017; ANZAR et al., 2020).

Vale destacar que a adsorção, biodistribuição, acumulação e efeitos duradouros do uso destes materiais devem ser estudados e catalogados para se encontrar maneiras de avaliar a toxicidade destes materiais (KUMAR et al., 2017).

Outro ponto de destaque é a biodegradabilidade dos CNTs uma vez inseridos no corpo humano, de tal forma que se deve fazer uso de revestimentos superficiais ou de uso de materiais conjugados para evitar o seu acúmulo no corpo de forma nociva ao ser humano (KUMAR et al., 2017). Uma vez quebrada esta barreira relacionada à degradação dele no corpo humano expandir-se-ia o uso de CNT para aplicações clínicas e/ou biomédicas.

Assim sendo, a evolução clínica do uso de CNT deveria ser o maior foco de estudos, visto que há diversos estudos mostrando uma reação negativa do uso deste

material para aplicações no sistema vascular como alteração da pressão vascular ou até frequência cardíaca, disfunção vasomotor entre outros. (CAO; LUO, 2019)

Para os aerogéis, a comunidade científica tem debatido a respeito dos próximos passos envolvendo o uso de aerogéis de forma geral, de tal maneira que o foco dessas discussões giram ao redor de estudos para desenvolvimento de novos métodos para síntese e modificação das propriedades mecânicas e químicas do composto final através do controle de parâmetros do processo (MALEKI et al., 2016; SOORBAGHI et al., 2019). Por exemplo, materiais porosos tendem a ser mais frágeis, logo, é importante encontrar maneiras de produzir aerogéis de forma a respeitar os parâmetros estabelecidos pelas aplicações biomédicas como resistência mecânica que é essencial em materiais utilizados para auxiliar na regeneração óssea.

A questão da biocompatibilidade e biodegradação pode ser controlada a partir da escolha de fontes para sua produção, de tal maneira que os estudos futuros deveriam focar na manipulação da composição química do aerogel, avaliar os fatores que influenciam a rede 3D final do aerogel, abrindo-se a oportunidade de desenvolver aerogéis personalizados para aplicações específicas (MALEKI; DURÃES; PORTUGAL, 2014; MALEKI et al., 2016). Todavia, estudos envolvendo biocompatibilidade e biodegradabilidade são aspectos críticos para uso *in vivo* (SOORBAGHI et al., 2019).

Outro ponto importante é o desenvolvimento de métodos de produção que sejam economicamente viáveis de maneira a otimizar o processo de SSC e tempo de secagem do mesmo, trazendo assim uma vantagem econômica que pode aumentar o uso de aerogéis como biomateriais (GARCÍA-GONZÁLEZ; ALNAIEF; SMIRNOVA, 2011)

Analisando a combinação de aerogéis e CNTs, sabe-se que as suas aplicações são poucas e subaproveitadas, sendo muito voltadas para setores envolvendo energia e remediação de ambientes com poucos estudos para aplicações biomédicas (ANZAR et al., 2020). Como é apontado em alguns estudos, o processo de síntese desses aerogéis híbridos é um dos maiores gargalos que segura o seu uso amplo em diversas aplicações (ANSARI et al., 2018; ANZAR et al., 2020). Assim, busca-se por meios de produzir materiais com menos defeitos resultantes de porosidade desorganizada e processos que tornem o custo-benefício viável para alavancar o uso da combinação de dois materiais com excelentes propriedades físico-químicas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEGERTER, M.; LEVENTIS, N.; KOEBEL, M. **Aerogels handbook (Advances in Sol-Gel Derived Materials and Technologies)**. [s.l: s.n.]

ALNAIEF, M. H. A. Process development for production of aerogels with controlled morphology as potential drug carrier systems. **ProQuest Dissertations and Theses**, 2011. Disponível em: <<http://tubdok.tub.tuhh.de/handle/11420/1011>>.

ANDRADE, J. D.; HLADY, V. **Protein Adsorption and Materials Biocompatibility: a Tutorial Review and Suggested Hypotheses**. [s.l: s.n.]

ANSARI, M. O. et al. **Nanocarbon aerogel composites**. [s.l.] Elsevier Ltd., 2018.

ANZAR, N. et al. Carbon nanotube - A review on Synthesis, Properties and plethora of applications in the field of biomedical science. **Sensors International**, v. 1, n. December 2019, p. 100003, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100003>>.

BAETENS, R.; JELLE, B. P.; GUSTAVSEN, A. Aerogel insulation for building applications: A state-of-the-art review. **Energy and Buildings**, v. 43, n. 4, p. 761–769, 2011.

BAILÓN-GARCÍA, E. et al. The use of functionalized carbon xerogels in cells growth. **Materials Science and Engineering C**, v. 100, n. March, p. 598–607, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.033>>.

BONNANS, C.; CHOU, J.; WERB, Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 15, n. 12, p. 786–801, 2014.

CAO, Y.; LUO, Y. Pharmacological and toxicological aspects of carbon nanotubes (CNTs) to vascular system: A review. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 385, n. November, p. 114801, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114801>>.

CHEN, P. Y.; MCKITTRICK, J.; MEYERS, M. A. Biological materials: Functional adaptations and bioinspired designs. **Progress in Materials Science**, v. 57, n. 8, p. 1492–1704, 2012.

CUCE, E. et al. Toward aerogel based thermal superinsulation in buildings: A comprehensive review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 34, p. 273–299, 2014.

DE VOLDER, M. F. L. et al. Carbon nanotubes: Present and future commercial applications. **Science**, v. 339, n. 6119, p. 535–539, 2013.

EL-NAHHAL, I. M.; EL-ASHGAR, N. M. A review on polysiloxane-immobilized ligand systems: Synthesis, characterization and applications. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 692, n. 14, p. 2861–2886, 2007.

FRANCHI, L. P.; TAKAHASHI, C. S. CITOTOXICIDADE E GENOTOXICIDADE DE NANOTUBOS DE CARBONO. v. 35, n. 3, p. 571–580, 2012.

GARCÍA-GONZÁLEZ, C. A.; ALNAIEF, M.; SMIRNOVA, I. Polysaccharide-based aerogels - Promising biodegradable carriers for drug delivery systems. **Carbohydrate Polymers**, v. 86, n. 4, p. 1425–1438, 2011.

GARCÍA-GONZÁLEZ, C. A.; CONCHEIRO, A.; ALVAREZ-LORENZO, C. Processing of Materials for Regenerative Medicine Using Supercritical Fluid Technology. **Bioconjugate Chemistry**, v. 26, n. 7, p. 1159–1171, 2015.

GUIMARÃES DE SOUSA, A. P. Preparação, Caracterização e Aplicação de Aerogéis e Xerogéis, de Paládio, Platina e Rutênio-Estanho Dispersos em Sílica, como Catalisadores em Reações de Interesse Ambiental. p. 1–244, 2003.

GURAV, J. L. et al. Silica aerogel: Synthesis and applications. **Journal of Nanomaterials**, v. 2010, 2010.

HE, H. et al. Carbon nanotubes: Applications in pharmacy and medicine. **BioMed Research**

International, v. 2013, 2013.

HENCH, L. L.; WEST, J. K. The Sol-Gel Process. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 1, p. 33–72, 1990.

HÜSING, N.; SCHUBERT, U. Aerogels - Airy Materials: Chemistry, Structure, and Properties. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 37, n. 1–2, p. 22–45, 1998.

HYNES, R. O. Extracellular matrix: not just pretty fibrils. **Science**, v. 326, n. 5957, p. 1216–1219, 2009.

IJIMA, S. Helical microtubules of graphitic carbon. **Nature**, v. 354, p. 56–58, 1991.

JAFARI, S. et al. Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic / diagnostic applications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, n. October 2018, p. 1100–1111, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.167>>.

JENSEN, K. I.; SCHULTZ, J. M.; KRISTIANSEN, F. H. Development of windows based on highly insulating aerogel glazings. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 350, p. 351–357, 2004.

JONES, S. M. Aerogel: Space exploration applications. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 40, n. 2–3, p. 351–357, 2006.

JUSTINO, C. I. L.; ROCHA-SANTOS, T. A. P.; DUARTE, A. C. Advances in point-of-care technologies with biosensors based on carbon nanotubes. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 45, p. 24–36, 2013.

KANG, B. et al. Subcellular tracking of drug release from carbon nanotube vehicles in living cells. **Small**, v. 8, n. 5, p. 777–782, 2012.

KISTLER, S. Coherent Expanded Aerogels and Jellies. v. 127, n. 3211, p. 3211, 1931.

KUMAR, S. et al. Carbon nanotubes: A novel material for multifaceted applications in human healthcare. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 1, p. 158–196, 2017.

LEE, KANG P., G. L. G. Aerogels Powder Therapeutic Agents. v. 2, n. 12, 2006.

LEVENTIS, N. et al. Nanoengineered silica-polymer composite aerogels with No need for supercritical fluid drying. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 35, n. 2, p. 99–105, 2005.

LI, H. et al. The Effect of Carbon Nanotubes added into Bullfrog Collagen Hydrogel on Gentamicin Sulphate Release: In Vitro. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 21, n. 4, p. 890–892, 2011.

LI, N. et al. Sol-gel coating of inorganic nanostructures with resorcinol-formaldehyde resin. **Chemical Communications**, v. 49, n. 45, p. 5135–5137, 2013.

LIEW, K. M.; YAN, J.-W.; ZHANG, L.-W. Mechanical Behaviors of Carbon Nanotubes - Theoretical and Numerical Approaches. **Mechanical Behaviors of Carbon Nanotubes**, p. 1–22, 2017.

LU, T. et al. Composite aerogels based on dialdehyde nanocellulose and collagen for potential applications as wound dressing and tissue engineering scaffold. **Composites Science and Technology**, v. 94, p. 132–138, 2014.

MALAFAYA, P. B.; SILVA, G. A.; REIS, R. L. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 4–5, p. 207–233, 2007.

MALEKI, H. et al. Synthesis and biomedical applications of aerogels: Possibilities and challenges. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 236, p. 1–27, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2016.05.011>>.

MALEKI, H.; DURÃES, L.; PORTUGAL, A. An overview on silica aerogels synthesis and different mechanical reinforcing strategies. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 385, p. 55–74, 2014.

MAMALIS, A. G.; VOGTLÄNDER, L. O. G.; MARKOPOULOS, A. Nanotechnology and nanostructured materials: Trends in carbon nanotubes. **Precision Engineering**, v. 28, n. 1, p. 16–30, 2004.

- MARIN, M. A.; MALLEPALLY, R. R.; MCHUGH, M. A. Silk fibroin aerogels for drug delivery applications. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 91, p. 84–89, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2014.04.014>>.
- MARTINS, M. et al. Preparation of macroporous alginate-based aerogels for biomedical applications. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 106, p. 152–159, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2015.05.010>>.
- MEADOR, M. A. B. et al. Mechanically strong, flexible polyimide aerogels cross-linked with aromatic triamine. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 4, n. 2, p. 536–544, 2012.
- MEHLING, T. et al. Polysaccharide-based aerogels as drug carriers. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 355, n. 50–51, p. 2472–2479, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2009.08.038>>.
- NARDECCHIA, S. et al. Three dimensional macroporous architectures and aerogels built of carbon nanotubes and/or graphene: Synthesis and applications. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 2, p. 794–830, 2013.
- NISHINARI, K.; TAKAHASHI, R. Interaction in polysaccharide solutions and gels. **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, v. 8, n. 4–5, p. 396–400, 2003.
- PARK, H. A. et al. High visible-light photochemical activity of titania decorated on single-wall carbon nanotube aerogels. **RSC Advances**, v. 6, n. 27, p. 22285–22294, 2016.
- PEKALA, R. W. Organic aerogels from the polycondensation of resorcinol with formaldehyde. **Journal of Materials Science**, v. 24, n. 9, p. 3221–3227, 1989.
- PENG, X. et al. Sustained release of naproxen in a new kind delivery system of carbon nanotubes hydrogel. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 4, p. 581–586, 2013.
- PIERRE, A. C.; PAJONK, G. M. Chemistry of aerogels and their applications. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 11, p. 4243–4265, 2002.
- PIRCHER, N. et al. Preparation and Reinforcement of Dual-Porous Biocompatible Cellulose Scaffolds for Tissue Engineering. p. 911–924, 2015.
- QI, H. et al. Carbon nanotube-cellulose composite aerogels for vapour sensing. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 213, p. 20–26, 2015.
- QI, Z. et al. Thermal protective performance of aerogel embedded firefighter's protective clothing. **Journal of Engineered Fibers and Fabrics**, v. 8, n. 2, p. 134–139, 2013.
- QURAIISHI, S. et al. Novel non-cytotoxic alginate–lignin hybrid aerogels as scaffolds for tissue engineering. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 105, p. 1–8, 2015.
- REVERCHON, E.; PISANTI, P.; CARDEA, S. Nanostructured plla-hydroxyapatite scaffolds produced by a supercritical assisted technique. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 48, n. 11, p. 5310–5316, 2009.
- SABRI, F. et al. Histological Evaluation of the Biocompatibility of Polyurea Crosslinked Silica Aerogel Implants in a Rat Model: A Pilot Study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, 2012.
- SEHAQUI, H.; ZHOU, Q.; BERGLUND, L. A. High-porosity aerogels of high specific surface area prepared from nanofibrillated cellulose (NFC). **Composites Science and Technology**, v. 71, n. 13, p. 1593–1599, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.compscitech.2011.07.003>>.
- SERVANT, A. et al. Design, engineering and structural integrity of electro-responsive carbon nanotube-based hydrogels for pulsatile drug release. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 1, n. 36, p. 4593–4600, 2013.
- SHAI, A.; FURGUSSON, M.; WANG, L. Thermophysiological Comfort Analysis of Aerogel Nanoparticle Incorporated Fabric for Fire Fighter's Protective Clothing. **Chemical and Materials Engineering**, v. 2, n. 2, p. 37–43, 2014. Disponível em: <http://www.hrpub.org/journals/article_info.php?aid=1130>.

- SHAO, Q. et al. Carbon nanotube spaced graphene aerogels with enhanced capacitance in aqueous and ionic liquid electrolytes. **Journal of Power Sources**, v. 278, p. 751–759, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpowsour.2014.12.052>>.
- SHEN, Y. et al. Low-cost carbon nanotube aerogels with varying and controllable density. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 79, n. 1, p. 76–82, 2016.
- SHI, Z. et al. In situ synthesis of robust conductive cellulose/polypyrrole composite aerogels and their potential application in nerve regeneration. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 21, p. 5380–5384, 2014.
- SMIRNOVA, I. et al. Dissolution rate enhancement by adsorption of poorly soluble drugs on hydrophilic silica aerogels. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 9, n. 4, p. 443–452, 2004.
- SOORBAGHI, F. P. et al. Bioaerogels: Synthesis approaches, cellular uptake, and the biomedical applications. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 111, n. December 2018, p. 964–975, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.014>>.
- STANISLAS JEAN TEICHNER; NICOLAON, G. A. Method of preparing inorganic aerogels. **ACM SIGGRAPH Computer Graphics**, v. 28, n. 2, p. 131–134, 1972.
- STERGAR, J.; MAVER, U. Review of aerogel-based materials in biomedical applications. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 77, n. 3, p. 738–752, 2016.
- STIEVANO, M.; ELVASSORE, N. High-pressure density and vapor-liquid equilibrium for the binary systems carbon dioxide-ethanol, carbon dioxide-acetone and carbon dioxide- dichloromethane. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 33, n. 1, p. 7–14, 2005.
- VAN AKEN, K. L. et al. High rate capacitive performance of single-walled carbon nanotube aerogels. **Nano Energy**, v. 15, p. 662–669, 2015.
- WANG, R. et al. Carbon quantum dot-functionalized aerogels for NO₂ gas sensing. **Analytical Chemistry**, v. 85, n. 17, p. 8065–8069, 2013.
- YIN, W. et al. Biocompatibility of surfactant-templated polyurea-nanoencapsulated macroporous silica aerogels with plasma platelets and endothelial cells. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 92, n. 4, p. 1431–1439, 2010.
- YIN, W.; RUBENSTEIN, D. A. Biomedical Applications of Aerogels. **Aerogels Handbook**, p. 683–694, 2011.
- YU, M. F. et al. Strength and breaking mechanism of multiwalled carbon nanotubes under tensile load. **Science**, v. 287, n. 5453, p. 637–640, 2000.
- ZHANG, H. et al. Metallic sandwiched-aerogel hybrids enabling flexible and stretchable intelligent sensor. **Nano Letters**, v. 20, n. 5, p. 3449–3458, 2020.
- ZHANG, Y. G. et al. Bioinspired Ultralight Inorganic Aerogel for Highly Efficient Air Filtration and Oil-Water Separation. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 10, n. 15, p. 13019–13027, 2018.
- ZHENG, L. et al. Engineering of aerogel-based biomaterials for biomedical applications. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 2363–2378, 2020.