

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ

LUANA APARECIDA SILVESTRE BRAGA

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS ANTIMICROBIANAS DE QUITOSANA
CONTENDO Zn^{2+} -CURCUMINA E Cu^{2+} -CURCUMINA PARA TERAPIA
FOTODINÂMICA**

ITAJUBÁ/MG

2025

LUANA APARECIDA SILVESTRE BRAGA

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS ANTIMICROBIANAS DE QUITOSANA
CONTENDO Zn^{2+} -CURCUMINA E Cu^{2+} -CURCUMINA PARA TERAPIA
FOTODINÂMICA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Itajubá. Área de concentração: Polímeros.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Elena Leyva González

Coorientador: Prof. Dr. Adhimar Flávio Oliveira

ITAJUBÁ/MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca xxxxxx

Gere a ficha catalográfica no [Sistema de Geração de
Ficha Catalográfica](#) disponível na página das
Bibliotecas.

Ficha gerada automaticamente com os dados fornecidos pelo autor.

LUANA APARECIDA SILVESTRE BRAGA

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS ANTIMICROBIANAS DE QUITOSANA
CONTENDO Zn^{2+} -CURCUMINA E Cu^{2+} -CURCUMINA PARA TERAPIA
FOTODINÂMICA**

A Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Itajubá. Área de concentração: Polímeros.

Aprovada em: 13/02/2025

Profa. Dra. Maria Elena Leyva González
Universidade Federal de Itajubá

Prof. Dr. Adhimar Flávio Oliveira
Universidade Federal de Itajubá

Dra. Tessa Martins De Carvalho Carneiro
Universidade Federal de Itajubá

Me. Jailson de Araujo Santos
Universidade Federal do Piauí

Dedico esta dissertação à minha querida avó materna, Maria das Graças Silvestre (*in memoriam*) e ao meu estimado avô paterno, Benedito Paulino Braga (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Lucimar, ao meu pai, Benedito e ao meu companheiro, Edson, por serem meu alicerce.

Agradeço à minha orientadora, Maria Elena, por todos os ensinamentos. Agradeço, também, o meu coorientador, Adhimar.

Agradeço ao Laboratório de Alta Tensão, seu diretor, Estácio e a assistente administrativa Francine por todo o auxílio.

Agradeço ao professor Roberto Shigueru Nobuyasu Junior (UNIFEI), ao servidor Paulo Sérgio Marques (UNIFEI), à Central Analítica de Química (UNIFEI), ao Laboratório de Caracterização Estrutural (UNIFEI), e ao Laboratório de Espectroscopia Ótica da Universidade de Brasília pela colaboração.

Agradeço à UNIFEI por propiciar um bom ambiente de estudos e à FAPEMIG, pelo fomento de minha bolsa de pesquisa.

Agradeço, especialmente, o professor Artur Valente, coordenador dos Laboratórios de Fenômenos de Transporte em Macromoléculas e de Coloides e a Universidade de Coimbra, que me receberam tão bem durante meu estágio em Portugal.

“Se a educação sozinha, não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda.”

(Paulo Freire)

RESUMO

A atividade antimicrobiana da curcumina associada à terapia fotodinâmica é um tratamento promissor para feridas cutâneas. Os complexos metálicos de curcumina aumentam as propriedades antimicrobianas e a biodisponibilidade da curcumina e diminuem a toxicidade do metal. Este trabalho teve como objetivo sintetizar complexos metálicos de curcumina com zinco e cobre como agente antimicrobiano em membranas de quitosana para terapia fotodinâmica. A síntese foi realizada na proporção 1:1 curcumina:íon metálico (Zn^{2+} ou Cu^{2+}) em refluxo por 1 hora a $80^{\circ}C$, utilizando etanol como solvente. Os complexos foram secos e caracterizados pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia Raman, espectroscopia UV-Vis, espectroscopia de fluorescência, análise térmica (DSC e TGA), microscopia eletrônica de varredura (MEV), e difratometria de raios X (DRX). Além disso, foram realizados testes para estimar a inibição do crescimento bacteriano. Os complexos foram incorporados, por mistura em solução, na matriz de quitosana para obter as membranas. As membranas de quitosana contendo os complexos de curcumina Zn^{2+} ou Cu^{2+} foram caracterizadas por FTIR, TGA e DSC. Foi estudada a inibição do crescimento bacteriano associada à terapia fotodinâmica das membranas, utilizando-se um laser emissor de radiação de 440-480 nm. Foram feitos testes de liberação *in vitro* dos complexos presentes na membrana, comparando-se com a curcumina pura. A caracterização físico-química confirmou a síntese de complexos de curcumina Zn^{2+} e Cu^{2+} . O MEV mostrou que a morfologia dos complexos de curcumina Zn^{2+} e Cu^{2+} é diferente. As membranas de quitosana, contendo os complexos, mostraram inibição bacteriana potencializada pela terapia fotodinâmica. A liberação é exibida comportamento controlado no tempo.

Palavras-chave: curcumina, complexos metálicos, quitosana, terapia fotodinâmica, tratamento de feridas.

ABSTRACT

The antimicrobial activity of curcumin associated with photodynamic therapy is a promising treatment for skin wounds. Curcumin metal complexes increase the antimicrobial properties and bioavailability of curcumin and decrease metal toxicity. This study aimed to synthesize curcumin metal complexes with zinc and copper as antimicrobial agents in chitosan membranes for photodynamic therapy. The synthesis was performed in a 1:1 curcumin:metal ion (Zn^{2+} or Cu^{2+}) ratio under reflux for 1 hour at $80^{\circ}C$, using ethanol as a solvent. The complexes were dried and characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), Raman spectroscopy, UV-Vis spectroscopy, fluorescence spectroscopy, thermal analysis (DSC and TGA), scanning electron microscopy (SEM), and X-ray diffractometry (XRD). In addition, tests were performed to estimate the inhibition of bacterial growth. The complexes were incorporated into the chitosan matrix by mixing in solution to obtain the membranes. The chitosan membranes containing the Zn^{2+} or Cu^{2+} curcumin complexes were characterized by FTIR, TGA and DSC. The inhibition of bacterial growth associated with photodynamic therapy of the membranes was studied using a 440-480 nm laser. In vitro release tests of the complexes present in the membrane were performed, comparing them with pure curcumin. The physicochemical characterization confirmed the synthesis of Zn^{2+} and Cu^{2+} curcumin complexes. SEM showed that the morphology of the Zn^{2+} and Cu^{2+} curcumin complexes is different. The chitosan membranes containing the complexes showed potentiated bacterial inhibition by photodynamic therapy. The release behavior is controlled over time.

Keywords: curcumin; metal complexes; chitosan; photodynamic therapy; wounds treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Proporção da população brasileira em relação a alguns grupos etários específicos.	16
Figura 2 - Tipos de feridas cutâneas.	21
Figura 3 - Estrutura molecular da curcumina e suas formas desmetoxi e bisdesmetoxiladas.	23
Figura 4 - Tautomerismo ceto-enólico da curcumina.	24
Figura 5 - Complexos metal-curcumina.	25
Figura 6 - Estrutura da quitosana.	26
Figura 7 - Esquema de formação das espécies reativas de oxigênio.	28
Figura 8 - Aparato experimental para a síntese dos complexos metálicos CuCUR e ZnCUR.	30
Figura 9 - Produção das membranas de quitosana pura e contendo os complexos CuCUR e ZnCUR e a curcumina pura.	31
Figura 10 - Amostras sendo irradiadas.	35
Figura 11 - Complexos metálicos obtidos. Em (a) CuCUR e em (b) ZnCUR.	38
Figura 12 - FTIR da curcumina e dos complexos.	39
Figura 13 - Espectros Raman dos complexos.	40
Figura 14 - Espectro de absorção na região do ultravioleta visível para CUR, CuCUR e ZnCUR.	41
Figura 15 - Espectro de fluorescência de soluções de CUR, CuCUR e ZnCUR em metanol.	42
Figura 16 - Termograma de uma amostra de (a) CuCUR e (b) ZnCUR.	43
Figura 17 - DSC da curcumina e dos complexos CuCUR e ZnCUR.	44
Figura 18 - Micrografia de uma amostra de (a) CuCUR e (b) ZnCUR com magnificação de 2000x.	45
Figura 19 - Difratoograma de Raios-X das amostras CUR, ZnCUR e CuCUR.	47
Figura 20 - Gráfico da análise microbiológica dos complexos e da curcumina.	48
Figura 21 - Resultado da análise microbiológica dos complexos e da curcumina para as bactérias (a) <i>S. aureus</i> e (b) <i>E. coli</i>	49
Figura 22 - Espectro FTIR comparativo da Quitosana e das membranas QUI-	

CUR, QUI-ZnCUR e QUI-CuCUR.	50
Figura 23 - (a) Termograma das amostras das membranas preparadas e (b) DTGA comparativo da quitosana e das membranas.	51
Figura 24 - DSC comparativo da quitosana e das membranas.	52
Figura 25 - Gráfico da análise microbiológica associada à terapia fotodinâmica das membranas.	53
Figura 26 - Resultado da análise microbiológica das membranas irradiadas e não irradiadas para as bactérias (a) e (b) <i>S. aureus</i> e (c) e (d) <i>E. coli</i>	54
Figura 27 – Obtenção dos (a) Espectros UV-Vis de soluções de diferentes concentrações e da (b) curva de calibração para a curcumina.	55
Figura 28 - Obtenção dos (a) Espectros UV-Vis de soluções de diferentes concentrações e da (b) curva de calibração para o complexo CuCUR.	56
Figura 29 - Obtenção dos (a) Espectros UV-Vis de soluções de diferentes concentrações e da (b) curva de calibração para o complexo ZnCUR.	56
Figura 30 - Espectros da liberação para as membranas (a) QUI-CUR, (b) QUI-CuCUR e (c) QUI-ZnCUR.	57
Figura 31 - Liberação da curcumina e dos complexos ZnCUR e CuCUR no tempo.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentrações utilizadas para realizar as curvas de calibração. ...	36
Tabela 2 - Tempos determinados para a coleta de alíquotas.	37
Tabela 3 - Cálculo do tamanho de cristal pela equação de Scherrer.	47
Tabela 4 - Dados da análise microbiológica dos complexos e da curcumina.	49
Tabela 5 - Dados da análise microbiológica associada à terapia fotodinâmica das membranas.	53

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Equação de Scherrer	46
Equação 2 - Lei de Lambert-Beer	56
Equação 3 - Modificação da Lei de Lambert-Beer	57
Equação 4 - Calibração para a curcumina.	57
Equação 5 - Calibração para o complexo CuCUR.	57
Equação 6 - Calibração para o complexo ZnCUR.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ZnCUR – complexo zinco(II)-curcumina

CuCUR – complexo cobre(II)-curcumina

FTIR – *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

UV-Vis – UltraVioleta-Visível

MEV – microscopia eletrônica de varredura

EDS – *energy dispersive spectroscopy*

DRX – difração de raio X

TGA – análise termogravimétrica, do inglês *thermogravimetric analysis*

DSC – calorimetria exploratória diferencial, do inglês *differential scanning calorimetry*

FS - fotossensibilizador

nm – nanômetro

mm – milímetro

EROs – espécies reativas de oxigênio

v/v – volume/volume

m/v – massa/volume

cm – centímetro

mmol – milimol

L – litro

kV – quilovolt

x – vezes

s – segundo

N₂ – gás nitrogênio

mL – mili-litro

min – minuto

μL – microlitro

h – hora

mW – miliwatt

LISTA DE SÍMBOLOS

°C – grau Celsius

% – por cento

λ – lambda

α – alfa

Å – angstrom

θ – teta

° – grau

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	OBJETIVOS	19
2.1	OBJETIVO GERAL.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	21
3.1	FERIDAS CUTÂNEAS.....	21
3.2	CURCUMINA	22
3.3	QUITOSANA	26
3.4	TERAPIA FOTODINÂMICA	27
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1	SÍNTESE DOS COMPLEXOS	30
4.2	INTUMESCIMENTO DA QUITOSANA.....	30
4.3	OBTENÇÃO DAS MEMBRANAS.....	31
4.4	CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA	31
4.4.1	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier	31
4.4.2	Espectroscopia Raman	32
4.4.3	Espectroscopia na região do ultravioleta-visível	32
4.4.4	Espectroscopia de fluorescência	32
4.5	CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ESTRUTURAL.....	33
4.5.1	Microscopia eletrônica de varredura combinada à espectroscopia de energia dispersiva	33
4.5.2	Difração de raios X (DRX)	33
4.6	CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA.....	33
4.6.1	Análise termogravimétrica (TGA)	33
4.6.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	34
4.7	ANÁLISE MICROBIOLÓGICA	34
4.7.1	Análise microbiológica <i>in vitro</i> dos complexos	34
4.7.2	Estudo fotodinâmico e análise microbiológica <i>in vitro</i> das membranas 35	
4.8	ESTUDO DE LIBERAÇÃO.....	36

4.8.1	Curvas de calibração	36
4.8.2	Liberação <i>in vitro</i>	36
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS	38
5.1.1	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier	38
5.1.2	Espectroscopia Raman	39
5.1.3	Espectroscopia na região do ultravioleta-visível	41
5.1.4	Espectroscopia de fluorescência	41
5.2	CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DOS COMPLEXOS	43
5.2.1	Análise termogravimétrica	43
5.2.2	Calorimetria exploratória diferencial	44
5.3	CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ESTRUTURAL DOS COMPLEXOS 45	
5.3.1	Microscopia eletrônica de varredura combinada à espectroscopia de energia dispersiva	45
5.3.2	Difração de raios X	46
5.4	ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DOS COMPLEXOS	48
5.5	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MEMBRANAS	49
5.5.1	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier	49
5.5.2	Caracterização térmica das membranas	51
5.6	ESTUDO FOTODINÂMICO E ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DAS MEMBRANAS	53
5.7	ESTUDO DE LIBERAÇÃO	55
5.7.1	Curvas de calibração	55
5.7.2	Liberação <i>in vitro</i>	57
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
7.	REFERÊNCIAS	61

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil passa por um processo de envelhecimento populacional. Ou seja, cresce constantemente o número de pessoas com 60 anos ou mais.

Com base nos dados do censo de 2022, a população com 60 anos ou mais cresceu 56% em relação a 2010. Já a população acima dos 65 anos cresceu 57,4% em comparação a 2010, representando, atualmente, cerca de 10,9% da população brasileira. De acordo com a Figura 1, a proporção de pessoas com mais de 65 anos cresceu de 4,0% em 1980, para já mencionados 10,9% em 2022, evidenciando um aumento de aproximadamente 175,0% (Agência IBGE Notícias, 2023).

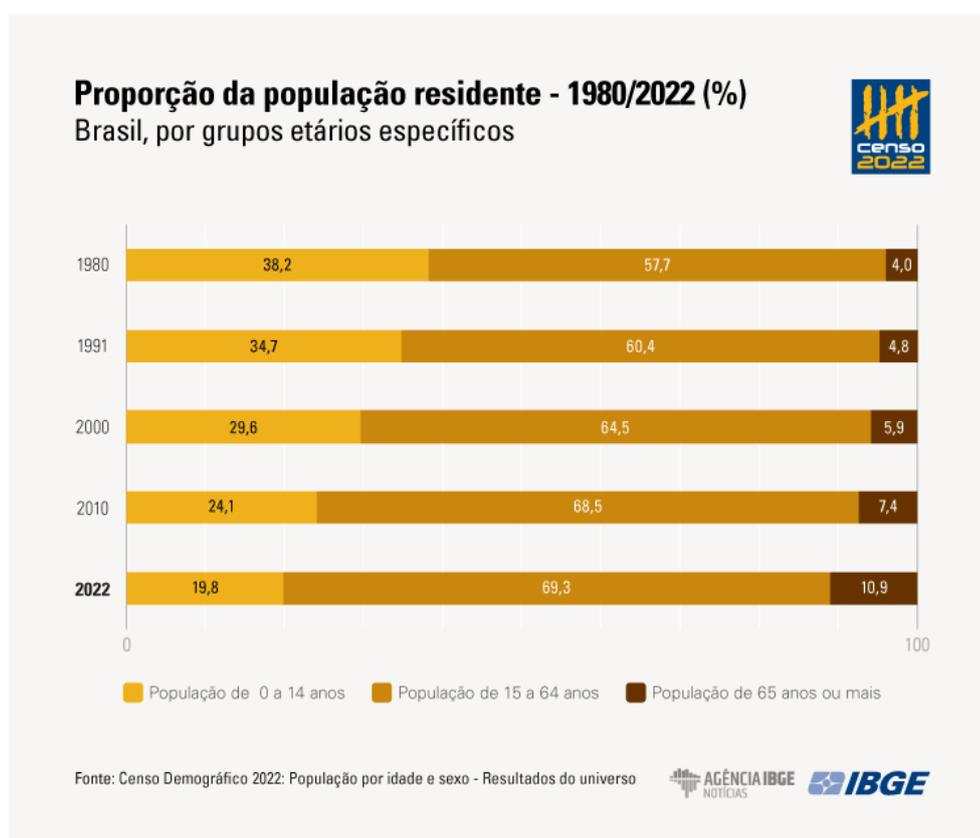


Figura 1 - Proporção da população brasileira em relação a alguns grupos etários específicos.

Fonte: Agência IBGE Notícias, 2023.

Baseado em projeções, em 2070 o Brasil deverá ter cerca de 37,8% da população idosa (Agência IBGE Notícias, 2024). Apesar de constituir um indicador de

melhora nas condições de vida, pois reflete o crescente acesso a serviços de saúde e aos avanços tecnológicos, o aumento da cobertura de saneamento básico e o maior nível de escolaridade e de renda, a expansão do número de pessoas na faixa etária relativa aos idosos traz consigo grandes desafios (Ministério da Saúde).

Muitos destes desafios são referentes à saúde e à qualidade de vida destas pessoas, pois englobam a criação e aplicação de políticas públicas que sejam capazes de prevenir ou mesmo acompanhar o desenvolvimento e tratamento de doenças crônicas ou agudas que podem acometer principalmente os idosos (Ministério da Saúde).

Dentre estas doenças, destacam-se as feridas cutâneas, que caracterizam-se como lesões que comprometem a integridade da pele, podendo variar em profundidade, extensão e gravidade. As feridas cutâneas podem surgir devido a diversos fatores, como traumas físicos, úlceras de pressão, queimaduras, infecções, doenças crônicas e processos inflamatórios, sendo classificadas em agudas, isto é, quando cicatrizam em um curto período, ou crônicas, ou seja, quando apresentam um longo ou contínuo processo de cura (Barros; Lima e Bunhak, 2022).

Comumente, o tratamento das feridas cutâneas é realizado por meio de um conjunto de técnicas, que engloba a limpeza adequada da ferida, a remoção de tecidos desvitalizados e a utilização de um curativo apropriado. A escolha do curativo deve ser baseada no conhecimento e na avaliação das condições fisiopatológicas do paciente. A aplicação do curativo é uma parte essencial do procedimento, pois pode prevenir complicações, como infecções bacterianas e amputações, favorecendo a recuperação da pele e o aumento da qualidade de vida do paciente (Chen; et al., 2024).

Diferentes tipos de curativos podem ser utilizados, como hidrocoloides, alginatos, espumas, filmes transparentes e membranas. A melhor alternativa depende das características da lesão. As membranas são uma opção bastante viável para o tratamento de feridas cutâneas, pois possibilitam a liberação de fármacos que podem auxiliar no processo de cicatrização (Nóbrega; et al., 2022).

Membranas baseadas em quitosana, um biopolímero, tem ação antibacteriana e anti-inflamatória, estimulando o processo de cicatrização. Além disso, é possível incorporar agentes terapêuticos, como fármacos e fitoterápicos, nestas membranas a fim de otimizar o processo de regeneração tecidual. A curcumina, por exemplo, que é uma substância encontrada na cúrcuma, possui atividades

antioxidante, anti-inflamatória e antibacteriana, sendo, portanto, um princípio ativo capaz de favorecer a cicatrização de feridas cutâneas quando presentes em curativos. Porém, uma de suas propriedades é a hidrofobicidade, o que diminui consideravelmente sua biodisponibilidade. Para modificar esta propriedade e melhorar a interação da curcumina com o organismo, é possível preparar complexos metálicos contendo curcumina como ligante. Dessa forma, além de aumentar a biodisponibilidade da curcumina, é possível utilizar íons metálicos na complexação que também possuam características desejáveis no tratamento de feridas cutâneas, como o cobre e o zinco, que possuem atividade antimicrobiana (Prasad; et al., 2021).

As feridas cutâneas já são consideradas uma epidemia e constituem um problema de saúde pública, devido ao grande número de casos novos e recorrentes e ao tempo de tratamento razoavelmente longo. Devido a isso, métodos mais eficazes, que propiciem uma cicatrização mais rápida estão sendo empregados (Costa; et al., 2022). A terapia fotodinâmica associada aos curativos tem sido utilizada com esta finalidade. A terapia fotodinâmica faz uso da interação entre a radiação eletromagnética e substâncias químicas, chamadas fotossensíveis, para aumentar a eficácia do tratamento de diversas doenças, como das feridas cutâneas e alguns tipos de câncer (Li; et al., 2024).

Dessa forma, o desenvolvimento de novos tipos de tratamento para feridas cutâneas tem sido estudado, a fim de promover mais saúde e qualidade de vida aos pacientes acometidos com tais doenças. Em função disso, este estudo objetivou a obtenção de membranas antimicrobianas de quitosana contendo os complexos metálicos Zinco-Curcumina (Zn-CUR) e Cobre-Curcumina (Cu-CUR) para utilização, associadas à terapia fotodinâmica, no tratamento de feridas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho foi a síntese de complexos metálicos de zinco e cobre contendo curcumina como ligante e a incorporação destes complexos à uma matriz de quitosana, visando a obtenção de membranas poliméricas com atividade antimicrobiana para a utilização em terapia fotodinâmica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são descritos nos itens (a) a (i):

- a)** Obter os complexos metálicos Zinco (II)-Curcumina (ZnCUR) e Cobre (II)-Curcumina (CuCUR);
- b)** Caracterizar os complexos metálicos, bem como a curcumina pura, por meio das técnicas de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR – do inglês *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*), espectroscopia Raman, espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e espectroscopia de fluorescência;
- c)** Analisar a morfologia e a microestrutura dos produtos obtidos, em comparação com a curcumina, por meio das técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV) acoplada à espectroscopia de energia dispersiva (EDS – do inglês *energy dispersive scan*) e difratometria de raios X (DRX);
- d)** Testar a atividade antimicrobiana *in vitro* dos complexos e da curcumina pura;
- e)** Preparar as membranas de quitosana contendo os complexos ZnCUR, CuCUR e a curcumina;
- f)** Caracterizar as membranas produzidas por meio da técnica de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier;
- g)** Avaliar o comportamento térmico, por meio das técnicas de análise termogravimétrica (TGA – do inglês *thermogravimetric analysis*) e calorimetria exploratória diferencial (DSC – do inglês *differential scanning calorimetry*), dos complexos, da curcumina e das membranas;
- h)** Estudar a atividade antimicrobiana *in vitro* das membranas associada à terapia

fotodinâmica;

- i) Realizar ensaios de liberação *in vitro* dos complexos metálicos e da curcumina presentes nas membranas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FERIDAS CUTÂNEAS

A pele é o órgão que recobre toda a superfície do corpo humano e desempenha a função de proteger o organismo de agentes externos. É provida de resistência, flexibilidade e capacidade regenerativa, porém, é suscetível a danos ou lesões que podem causar vários problemas na sobrevivência do organismo (Barros; Lima e Bunhak, 2022; Costa; et al. 2022).

As feridas cutâneas são definidas como interrupções que ocorrem na estrutura da pele e podem ser ocasionadas por diversos traumas, como os de natureza física, química, mecânica ou ainda por conta de complicações clínicas. As feridas cutâneas geram danos devido à ruptura da pele e podem causar infecções agudas ou crônicas (Barros; Lima e Bunhak, 2022; Costa; et al. 2022; Nóbrega; et al., 2022). A Figura 2 apresenta um esquema das principais lesões da pele.



Figura 2 - Tipos de feridas cutâneas.

Fonte: Adaptado de Loo; et al., 2022.

Em razão de uma lesão à pele, desencadeia-se o processo de reparação tecidual que tem como objetivo recuperar a sua estrutura. Várias patologias podem prolongar esse processo, como por exemplo as úlceras de pés diabéticos, as úlceras por pressão e doenças vasculares (Costa; et al., 2022). Além disso, a cicatrização completa de feridas pode ser impedida ou atrasada por infecções bacterianas e resistência a medicamentos, tornando as feridas cutâneas significativamente ligadas à morbidade e mortalidade (Nóbrega; et al., 2022).

Feridas crônicas referem-se àquelas que não são curadas em um período entre três semanas e três meses e, por isso, não passam pelo processo de cicatrização adequado, que visa reestabelecer a integridade funcional anatômica e fisiológica da pele. São frequentemente associadas a infecções microbianas, seguidas por um processo inflamatório prolongado, recorrente, multifacetado e heterogêneo. A infecção de feridas cutâneas locais pode levar a complicações sérias, como sepse, que não apenas agravam a doença primária, mas também colocam em risco a integridade física do paciente (Chen; et al., 2024). A maior ocorrência das feridas crônicas é em pacientes idosos e diabéticos e podem ocasionar incapacitação e amputação (Valente; Teixeira e Paula; 2023).

O tratamento de feridas representa um desafio terapêutico com impacto econômico significativo nos sistemas de saúde em todo o mundo, com seu custo aumentando acentuadamente. A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve muitas etapas, podendo ser dividida de forma resumida em três fases: (1) hemostasia e inflamação, (2) proliferação com formação de tecido de granulação e (3) remodelação, com formação de novo epitélio e cicatrização (Yang; et al., 2020).

Infecções em feridas cutâneas podem ser causadas por uma ampla variedade de microrganismos incluindo bactérias, fungos, vírus e parasitas. Uma das bactérias mais comuns responsáveis por essa condição é a *Staphylococcus aureus*, que já está normalmente presente na pele e, que devido a distúrbios de causas diversas, pode se tornar um problema (Paschoal; et al., 2013; Vollono; et al., 2019).

Devido a esses fatores, o desenvolvimento de materiais e técnicas que auxiliem no processo de cicatrização de feridas e controle de infecções é essencial. Existem muitas substâncias que possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antibacterianas. Uma delas é a curcumina, uma substância natural, com baixíssima toxicidade e amplo espectro de aplicação na área medicinal.

3.2 CURCUMINA

A curcumina é uma substância presente na espécie *Curcuma longa L.*, planta originária do sudoeste da Ásia, que é popularmente conhecida no Brasil como açafrão. A curcumina é utilizada há muito tempo como ingrediente culinário e para fins medicinais, principalmente em problemas do trato intestinal e, nos últimos anos, tem

sido empregada no desenvolvimento de materiais (Paschoal; et al., 2013; Vollono; et al., 2019; Yang; et al., 2020).

A extração da curcumina é feita a partir do rizoma da planta, que possui três pigmentos curcuminóides e é rico em outras substâncias, tais como óleos voláteis, açúcares, proteínas e resinas. Após o processamento, obtém-se um pó de coloração que varia do amarelo ao amarelo-alaranjado (Paschoal; et al., Vollono; et al., 2019; Yang; et al., 2020).

A fração composta pelos três pigmentos curcuminóides pode variar de 3 a 15% em uma amostra de açafrão. Esta fração é constituída pela mistura da curcumina e suas variações desmetoxi e bis-desmetoxiladas, em proporções variáveis de até 77, 18 e 5%, respectivamente (Dias; et al.; 2020). A Figura 3 mostra a estrutura molecular das substâncias curcuminóides.

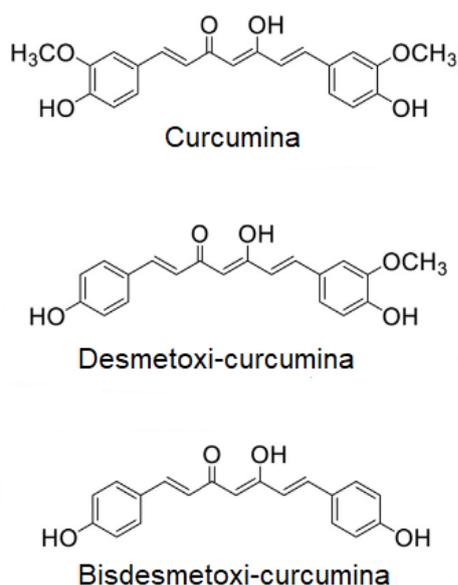


Figura 3 - Estrutura molecular da curcumina e suas formas desmetoxi e bisdesmetoxiladas.

Fonte: Adaptado de Dias; et al. 2020.

Devido à instabilidade da região central da curcumina, há um tautomerismo ceto-enólico, representado na Figura 4. Quando em estado sólido ou em soluções ácidas ou neutras, a curcumina age como um potente doador de átomos de hidrogênio, pois o equilíbrio desloca-se para a sua forma cetônica. Porém, em

condições alcalinas, a parte fenólica da molécula age como doadora de elétrons, pois o equilíbrio desloca-se para a sua forma enólica (Dias; et al., 2020).

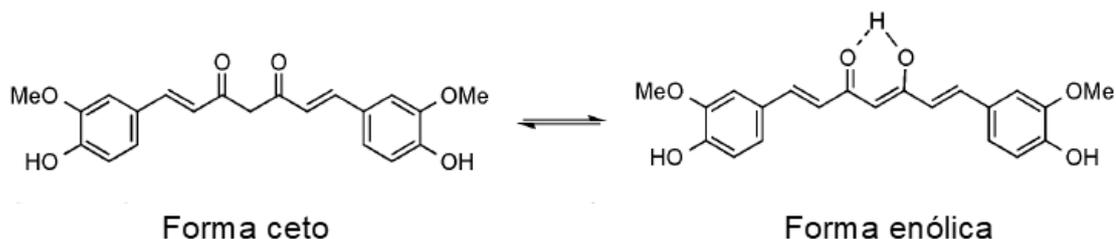


Figura 4 - Tautomerismo ceto-enólico da curcumina.

Fonte: Adaptado de Prasad; et al., 2015.

Dentre as propriedades da curcumina, destacam-se a atividade anticâncer, antioxidante, anti-inflamatória, antifúngica e antimicrobiana, sendo um agente bactericida muito eficaz. Além disso, é inibidora da formação de biofilmes (Yang; et al., 2020).

Entretanto, devido a sua baixa biodisponibilidade, causada por sua hidrofobicidade, sua interação com organismos vivos é reduzida. Por isso, tem-se realizado a síntese de complexos metálicos com curcumina como ligante. A curcumina forma complexos estáveis com a maioria dos íons metálicos conhecidos, pois é um excelente agente quelante. A complexação ocorre a partir da cetona presente na parte central da molécula de curcumina, que pode se coordenar a vários íons de metais como platina, paládio, gálio, boro, vanádio, prata, lantânio, manganês, ouro, níquel, cobalto, ferro, rutênio e, especialmente, o zinco e o cobre. A Figura 5 representa a estrutura molecular dos complexos metal-curcumina que podem ser formados (Prasad; et al., 2021).

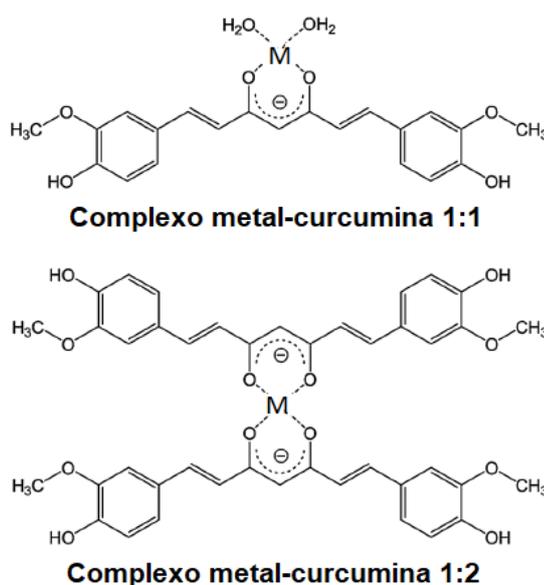


Figura 5 - Complexos metal-curcumina.

Fonte: Adaptado de Leung; et al., 2012.

Em geral, estruturas estáveis com estequiometria 2:1 (ligante:metal) são obtidos, podendo ser preparados misturando quantidades estequiométricas de curcumina e de sais metálicos em solventes orgânicos adequados, como o etanol, deixando a reação em refluxo por algumas horas. (Priyadarsini, 2014).

Além de modificar as propriedades físico-químicas da curcumina, os complexos formados também afetam a reatividade biológica dos metais. Em geral, foi observado que a complexação com curcumina reduz a toxicidade dos metais (Priyadarsini, 2014).

Devido ao envelhecimento da população mundial e conseqüente crescimento do número de algumas doenças, como as feridas cutâneas, há muitas pesquisas sendo realizadas a fim de desenvolver novos materiais de baixo custo e seguros, que possam ser usados no tratamento de doenças inflamatórias e infecciosas. Por isso, a curcumina tem sido alvo de estudos para a obtenção de novos produtos que aumentam aplicabilidade, pois tem-se observado melhora nas suas propriedades, principalmente sua bioatividade. Este fato torna a curcumina e seus derivados, portanto, possíveis agentes terapêuticos para o tratamento tópico de condições de pele (Priyadarsini, 2014).

A curcumina também demonstrou grande potencial como um fotossensibilizador (FS), pois é sensível à luz, podendo absorver luz azul. Evidências

crenças mostram aplicações promissoras da curcumina como um FS contra câncer e infecção bacteriana da pele (Yang; et al. 2020).

3.3 QUITOSANA

Da quitina, um polímero natural extraído do exoesqueleto de crustáceos e insetos, obtém-se a quitosana. A quitina é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza, porém, devido à baixa solubilidade em soluções aquosas, é necessário fazer uma reação de N-desacetilação utilizando uma solução alcalina concentrada, para a obtenção da quitosana. Dessa forma, propriedades mais atraentes são alcançadas. Na Figura 6, observa-se a estrutura geral da quitosana (Patrúlea; et al., 2015).

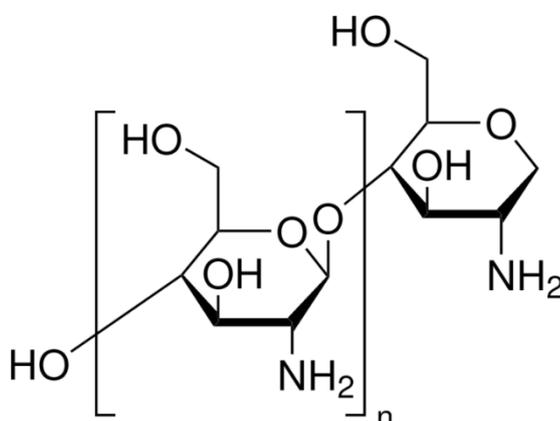


Figura 6 - Estrutura da quitosana.

Fonte: Merck.

A quitosana possui alta hidrofiliabilidade, proveniente da grande quantidade de grupos hidroxila e grupos amino presentes na cadeia polimérica (Loo; et al., 2022). Além de biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa ou nenhuma toxicidade, possui, também, muitas propriedades de interesse biológico, como, por exemplo, capacidade antioxidante, antimicrobiana, inibição da formação de biofilmes, anti-inflamatória e cicatrizante. A atividade antimicrobiana da quitosana tem ação observada contra algas, bactérias, leveduras e fungos em experiências *in vivo* e *in vitro*, seja na forma de soluções, membranas ou compósitos (Loo; et al., 2022).

As membranas biopoliméricas de quitosana podem ser utilizadas no

tratamento de feridas cutâneas, funcionando como substitutos temporários à pele lesionada, protegendo-a como uma barreira física e mecânica, principalmente no controle de infecções das feridas. Isto propicia a melhora no processo regenerativo, pois as membranas auxiliam a absorção de fluidos provenientes da ferida, a troca gasosa apropriada e em um microambiente com umidade adequada, reduzindo os riscos de complicações (Barros; Lima e Bunhak, 2022).

Sistemas de liberação de fármacos baseados em biomateriais poliméricos são capazes de promover uma maior cicatrização em feridas. A quitosana tem sido alvo de muitos estudos devido à sua ação de biocondução de fármacos. Juntamente à curcumina e seus derivados, ação antimicrobiana e cicatrizante das membranas de quitosana são potencializadas, pois há o processo de liberação controlada destas substâncias na lesão (Barros; Lima e Bunhak, 2022; Nóbrega; et al., 2022).

3.4 TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (TDF) é uma técnica segura e pouco invasiva que consiste no uso da interação da radiação eletromagnética, na forma de luz, e substâncias fotossensíveis, chamadas fotossensibilizadores, para o tratamento de tumores malignos e doenças de pele (Li; et al., 2024).

No início do século XX, o estudante de medicina da Universidade de Munich, Oscar Raab, membro do grupo de pesquisa do professor Herman von Tappeiner, descobriu que os fotossensibilizadores eram letais em organismos unicelulares, (Li; et al., 2024). Porém, foi apenas na década de 1990 que a terapia fotodinâmica foi adotada na dermatologia, a partir do desenvolvimento de um novo método baseado em um FS recém-sintetizado (Issa; Manela-Azulay, 2010). Desde então, tem-se realizado muitas pesquisas sobre fotossensibilizadores e novas fontes de luz para utilização em terapia fotodinâmica (Li; et al., 2024). Diversas fontes de luz podem ser usadas na TFD tópica sendo, atualmente, os LEDs e os lasers as mais utilizadas, tornando-se conhecido que luz com comprimento de onda entre 400 e 500 nm é capaz de penetrar aproximadamente 2 mm na pele (Issa; Manela-Azulay, 2010, Li; et al., 2024).

Esta terapia consiste na ativação do fotossensibilizador, que deve ser biologicamente estável, fotoquimicamente ativo e minimamente tóxico para os tecidos do organismo, com luz de comprimento de onda apropriado, resultando na produção

curcumina pura, comparando-os quando associados a TFD (Li; et al., 2024).

Além de melhorar o processo de cura da ferida cutânea, a terapia fotodinâmica também melhora o aspecto da cicatriz, promovendo diminuição da coceira e da dor que cicatrizes patológicas podem causar; além de impedir complicações como restrição da mobilidade das articulações e estresse físico e mental nos pacientes (Li; et al., 2024).

Dessa forma, a utilização da terapia fotodinâmica associada à curcumina e aos complexos metálicos contendo curcumina como ligante no tratamento de feridas cutâneas caracteriza uma alternativa viável e eficaz.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 SÍNTESE DOS COMPLEXOS

A síntese dos complexos metálicos ZnCUR e CuCUR foi realizada por meio da reação em refluxo entre os sais precursores dos íons metálicos e a curcumina, na proporção molar de 1:1, em meio de etanol absoluto, à 80°C, por 1 hora, como representa a Figura 8. Os sais metálicos utilizados foram $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ e $Cu(NO_3)_2 \cdot 5H_2O$, ambos da marca Synth. A curcumina utilizada foi padrão Sigma Aldrich. Os materiais obtidos foram lavados com água deionizada e secos em estufa, da marca Venticell, a 60°C por 24h. Após secos, os produtos foram macerados em almofariz com pistilo de ágata, para a obtenção do pó.



Figura 8 - Aparato experimental para a síntese dos complexos metálicos CuCUR e ZnCUR.

Fonte: Próprio autor.

4.2 INTUMESCIMENTO DA QUITOSANA

Foi preparada uma solução 1% (v/v) de ácido acético glacial em água destilada. Em seguida, foi adicionado 1,5% (m/v) de quitosana à solução de ácido acético e colocou-se a mistura sob agitação a temperatura ambiente, até a total

dissolução do sólido.

4.3 OBTENÇÃO DAS MEMBRANAS

Para a obtenção das membranas, fez-se a adição dos materiais à quitosana intumescida na concentração de 1% (m/m), sendo eles os complexos ZnCUR, CuCUR e a curcumina pura, além da preparação de uma membrana sem a adição de nenhum material. Em seguida, deixou-se o sistema em temperatura ambiente por 3 dias, conforme mostra a Figura 9.

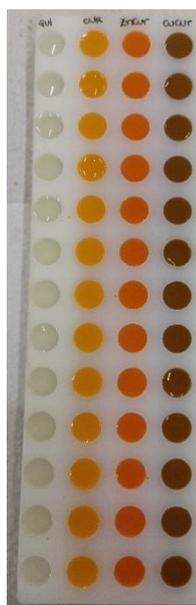


Figura 9 - Produção das membranas de quitosana pura e contendo os complexos CuCUR e ZnCUR e a curcumina pura.

Fonte: Próprio autor.

4.4 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

4.4.1 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

Utilizou-se amostras dos complexos, da curcumina pura e das membranas para realizar a análise em espectrômetro de infravermelho da marca Shimadzu, modelo IRTracer-100, na região de $4000-600\text{ cm}^{-1}$, com resolução de 4 cm^{-1} .

Para a curcumina pura e para os complexos, a técnica utilizada na análise

FTIR foi transmissão, portanto, foram preparadas pastilhas de brometo de potássio (KBr). Amostras na forma de pó foram maceradas em almofariz de ágata juntamente com KBr e prensadas para formar pastilhas. Utilizou-se uma pastilha contendo somente KBr como o branco. Os espectros apresentados correspondem a média de 32 varreduras e foram obtidos a temperatura ambiente.

Já para as membranas, os espectros correspondem a média de 32 varreduras e foram obtidos por reflectância a temperatura ambiente. Utilizou-se um acessório de reflectância total atenuada (ATR), constituído por um cristal misto de Diamante/ZnSe.

4.4.2 Espectroscopia Raman

A análise foi realizada utilizando um espectrômetro Raman da marca LabRAM HR Evolution (Horiba), equipado com microscópio confocal, CCD e lasers semicondutores sintonizados nas linhas 405, 532, 633 e 785 nm, operando com potência de 10 mW. As amostras sólidas dos complexos foram posicionadas em um suporte e analisadas sob uma lente objetiva de 50x. Foram coletados espectros em três regiões distintas da amostra, com tempo de exposição de 10 s e 3 aquisições por ponto. A análise foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Ótica da Universidade de Brasília (UnB).

4.4.3 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível

Foram preparadas soluções dos complexos obtidos e da curcumina pura em etanol 70% (v/v). As amostras foram colocadas em cubetas de quartzo de caminho ótico de 1 cm e analisadas em espectrofotômetro UV-Vis da marca Shimadzu, modelo UV 2600i. As análises foram realizadas na faixa de comprimento de onda de 200 a 600 nm.

4.4.4 Espectroscopia de fluorescência

Foram preparadas soluções de concentração 1 mmol L^{-1} dos complexos obtidos e da curcumina pura em metanol. As amostras foram colocadas em cubetas de quartzo de caminho ótico de 1 cm e analisadas no espectrofotômetro de fluorescência do Laboratório de Fluorescência da Universidade Federal de Itajubá,

coordenado pelo Professor Doutor Roberto Shigueru Nobuyasu Junior. As análises do fenômeno de fluorescência foram realizadas utilizando um led emissor de radiação no comprimento de onda $\lambda = 405$ nm.

4.5 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ESTRUTURAL

4.5.1 Microscopia eletrônica de varredura combinada à espectroscopia de energia dispersiva

Para o estudo da morfologia dos complexos obtidos, realizou-se a análise em um microscópio eletrônico de varredura da marca Zeiss, modelo EVO MA15 com um espectrômetro de energia dispersiva, da marca Bruker, modelo XFlash 6|10 acoplado. A secagem e metalização das amostras foi realizada em um equipamento de secagem a vácuo e metalização com ouro da marca Quorum, modelo Q150R ES. Foi utilizado um feixe de elétrons foi de 15 kV e uma magnificação de 2.000x para a obtenção das micrografias.

4.5.2 Difração de raios X (DRX)

Os difratogramas de raios X dos complexos Zn-Cur e Cu-Cur e da curcumina pura foram obtidos usando um difratômetro X'Expert PRO, da marca Pan Analytical, usando radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406$ Å) e monocromador de grafite. O difratograma foi coletado na faixa de 5,00 a 90,00° (ângulo 2θ), com passo de 0,02° e velocidade de varredura de 5,0 s passo⁻¹.

4.6 CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA

4.6.1 Análise termogravimétrica (TGA)

Para a análise foi adicionada uma amostra dos complexos obtidos e da curcumina pura a um cadinho de platina. As medidas da massa inicial das amostras foram realizadas na balança do próprio analisador termogravimétrico, da marca Shimadzu, modelo TGA 50. Em seguida realizou-se a análise sob atmosfera de nitrogênio (N_2) a uma vazão de 50 mL min⁻¹ e com rampa de aquecimento de 10°C

min⁻¹, de 25 °C até a temperatura de 1000°C.

Já para as membranas, foi utilizado um analisador termogravimétrico da marca Netzsch, modelo TG 209 – F3 Tarsus e cadinho de alumina. As medidas da massa inicial das amostras foram realizadas na balança do próprio analisador termogravimétrico. E, em seguida, a análise foi realizada sob as mesmas condições das utilizadas para os complexos e a curcumina pura, ou seja, sob atmosfera de nitrogênio (N₂) a uma vazão de 50 mL min⁻¹ e com rampa de aquecimento de 10°C min⁻¹, de 25 °C até a temperatura de 1000°C.

4.6.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As amostras dos complexos obtidos, da curcumina, e das membranas produzidas foram colocadas em cadinhos de alumínio, que foram vedados logo em seguida. As massas das amostras foram pesadas em balança analítica da marca Marte, modelo AY220. A varredura foi realizada em calorímetro da marca Shimadzu, modelo DSC 60, sob atmosfera de nitrogênio (N₂) a uma vazão de 50 mL min⁻¹ e com rampa de aquecimento de 10°C min⁻¹, de 25°C até a temperatura de 220°C.

4.7 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

4.7.1 Análise microbiológica *in vitro* dos complexos

Utilizou-se o método do disco-difusão para realizar a análise da atividade antibacteriana dos complexos obtidos em comparação com a curcumina pura. Para isso, foi adicionado cerca de 20 mL do meio de cultura Ágar Mueller-Hinton a placas de Petri esterilizadas. Após a solidificação do meio de cultura, foram inoculadas, a partir de soluções salinas (cloreto de sódio 0,9% m/v) contendo culturas bacterianas com turbidez equivalente ao padrão de McFarland 0,5, as bactérias gram-negativa *Escherichia coli* e gram positiva *Staphylococcus aureus* em três direções diferentes, com o auxílio de swabs estéreis. Foram adicionados discos de papel de 6 mm de diâmetro que, em seguida, foram embebidos com 10 µL de soluções 1 mmol L⁻¹ dos complexos CuCUR e ZnCUR e da curcumina em metanol. Foi adicionado também um disco contendo um antibiótico comercial para o controle experimental. As placas de Petri foram, então, colocadas em estufa para cultura bacteriológica da marca Olidef

cz, a 37°C por 24 h. Posteriormente ao período de incubação, os halos de inibição foram medidos utilizando um paquímetro digital. Todos os testes foram realizados em triplicata.

4.7.2 Estudo fotodinâmico e análise microbiológica *in vitro* das membranas

Para a realização do estudo fotodinâmico das membranas foram utilizadas amostras sólidas irradiadas e não irradiadas das quatro membranas produzidas, a fim de comparar inibição do crescimento bacteriano. Utilizou-se um aparelho polimerizador de resinas da marca Kondortech, com laser emissor de radiação de comprimentos de onda na faixa entre 440 e 480 nm (luz azul) e irradiância mínima de 1.200 mW cm⁻². As amostras foram irradiadas durante 40 s com uma distância de 15 cm do laser, como mostra a Figura 10.

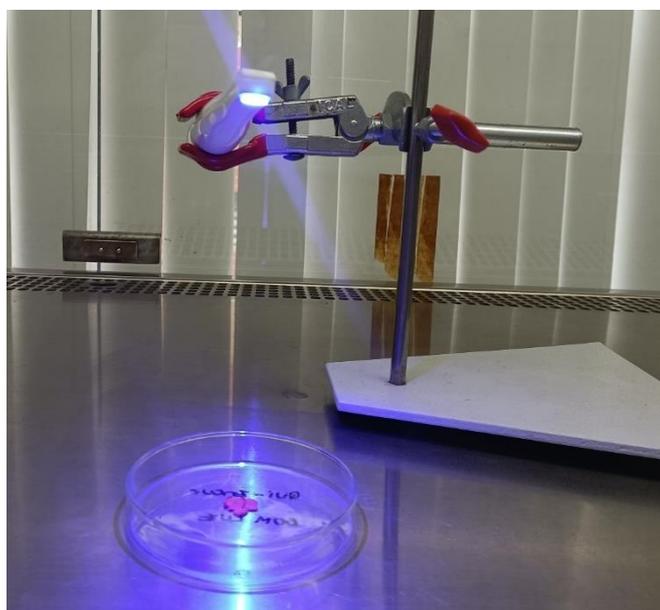


Figura 10 - Amostras sendo irradiadas.

Fonte: Próprio autor.

Em seguida, foram realizados testes da atividade inibidora das amostras sólidas das membranas produzidas. Assim como para a análise microbiológica dos complexos e da curcumina pura, descrita no item 4.7.1, foi adicionado cerca de 20 mL do meio de cultura Ágar Mueller-Hinton a placas de Petri esterilizadas. Após a solidificação do meio de cultura, foram inoculadas, a partir de soluções salinas (cloreto

de sódio 0,9% m/v) contendo culturas bacterianas com turbidez equivalente ao padrão de McFarland 0,5, as bactérias gram-negativa *Escherichia coli* e gram positiva *Staphylococcus aureus* em três direções diferentes, com o auxílio de swabs estéreis. Seguidamente, foram colocadas amostras sólidas das membranas com diâmetro aproximado de 6 mm. Foi adicionado um disco contendo um antibiótico comercial para o controle experimental. As placas de Petri foram, então, colocadas em estufa de incubação a 37°C por 24 h. Posteriormente ao período de incubação, os halos de inibição foram medidos utilizando um paquímetro digital. Todos os testes foram realizados em triplicata.

4.8 ESTUDO DE LIBERAÇÃO

4.8.1 Curvas de calibração

Inicialmente, preparou-se uma solução de etanol em água deionizada (70% v/v), para ser utilizada como solvente. Em seguida, fez-se soluções de concentrações descritas na Tabela 1 para cada uma das substâncias a serem estudadas. As amostras foram colocadas em cubeta de quartzo de caminho ótico igual a 1 cm e analisadas em espectrofotômetro UV-Vis da marca Shimadzu, modelo UV 2600i. As análises foram realizadas na faixa de comprimento de onda de 200 a 600 nm.

Tabela 1 - Concentrações utilizadas para realizar as curvas de calibração.

Substância	Concentrações ($\mu\text{mol L}^{-1}$)											
CUR	0,1	0,4	0,8	1,0	3,0	5,0	8,0	10,0	12,0	15,0	18,0	
ZnCUR	0,1	0,4	0,8	1,0	3,0	5,0	8,0	10,0	12,0	15,0	18,0	
CuCUR	1,0	3,0	5,0	8,0	10,0	12,0	15,0	18,0	20,0	25,0	30,0	

Fonte: Próprio autor.

4.8.2 Liberação *in vitro*

O estudo de liberação dos complexos e da curcumina presentes nas membranas obtidas decorreu de forma que amostras previamente pesadas das membranas foram adicionadas a 10 mL de uma solução de etanol 70% (etanol em água deionizada v/v), aquecida de antemão a temperatura de 37,0°C. Em seguida,

deixou-se o sistema de liberação em uma incubadora shaker da marca Parolab, sob agitação de 180 rpm e a temperatura de $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Alíquotas de 1 mL foram retiradas nos tempos especificados na Tabela 2 e o mesmo volume de solução de etanol 70% foi adicionado, mantendo, assim, o volume do sistema constante.

Tabela 2 - Tempos determinados para a coleta de alíquotas.

Tempo (min)								
30	60	90	120	180	240	300	360	

Fonte: Próprio autor.

Após a coleta, as alíquotas foram analisadas por meio da técnica de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis. Para isso, as alíquotas, com a devida diluição, foram colocadas em cubeta de quartzo de caminho ótico igual a 1 cm e analisadas em espectrofotômetro UV-Vis da marca Shimadzu, modelo UV 2600i. As análises foram realizadas na faixa de comprimento de onda de 200 a 600 nm.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

Os complexos obtidos após a síntese, lavagem e secagem estão representados na Figura 11.

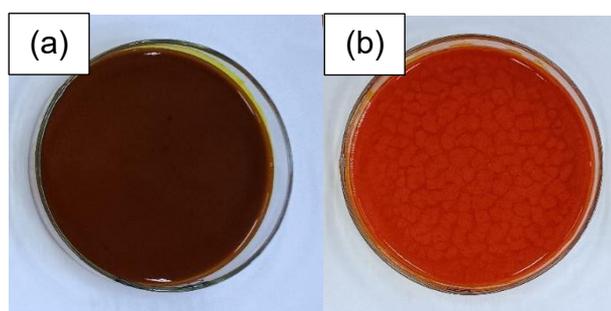


Figura 11 - Complexos metálicos obtidos. Em (a) CuCUR e em (b) ZnCUR

Fonte: Próprio autor.

Nota-se que os complexos obtidos têm aparência diferente. Enquanto o complexo CuCUR tem coloração marrom-alaranjado, o complexo ZnCUR tem coloração laranja-avermelhado. Esta diferença pode afetar significativamente como estes materiais interagem com a luz e, conseqüentemente, suas propriedades fotodinâmicas.

5.1.1 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier da curcumina e seus complexos metálicos são mostrados na Figura 12. Nos espectros de IR, é possível identificar a banda larga entre 3600 e 2800 cm^{-1} referente ao alongamento da ligação O-H associada, presente na forma enol na curcumina. A curcumina, também mostra a banda de alongamento da ligação O-H livre em 3511 cm^{-1} , atribuída ao grupo fenol. A banda de vibração do alongamento O-H do grupo enol se desloca para menor número de onda nos complexos. Isto sugere que a complexação dos íons metálicos diminui a constante de força da ligação O-H. A aparência desta banda, muito alargada nos complexos confirma a presença de água, ligada aos íons metálicos. As bandas em 1625 cm^{-1} e 1599 cm^{-1} são atribuídas à vibração de alongamento da

ligação C=C alifática associada à ligação C=O, da forma ceto. Para os compostos CuCur e o ZnCUR, percebe-se o deslocamento para 1587 cm^{-1} e 1581 cm^{-1} respectivamente, o que evidencia a formação dos complexos. As bandas em 1502 cm^{-1} e 1425 cm^{-1} corresponde as vibrações da ligação C=C aromática associada à ligação C-O, da forma enol. Já a banda em 1272 cm^{-1} deve-se a ligação C-O em fenóis. A banda em 1030 cm^{-1} é devido às ligações C-O em grupos metoxi, e a banda em 964 cm^{-1} às C-H em anéis aromáticos (Barik; et al., 2005; Pucci; et al., 2013; Sareen, Jain e Dhar, 2015; Arenaza-Corona; et al., 2023). As interações entre os centros metálicos, ou seja, Cu^{2+} e Zn^{2+} , e o sítio de ligação da curcumina, isto é, o oxigênio ceto-enólico, foi confirmada pelo deslocamento a menor número de onda nos complexos da banda ceto (1599 cm^{-1}) e enol (1502 cm^{-1}) da curcumina (Zhao; et al., 2010; Refat, 2013; Arenaza-Corona; et al., 2023).

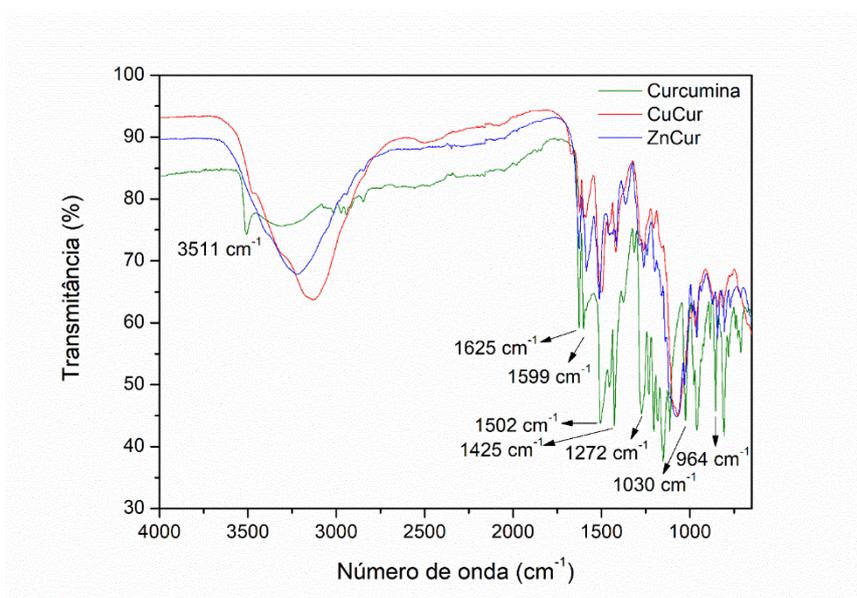


Figura 12 - FTIR da curcumina e dos complexos.

Fonte: Próprio autor.

5.1.2 Espectroscopia Raman

Na Figura 13 são apresentados os espectros Raman das amostras dos complexos CuCUR e ZnCUR. A presença do pico no espectro, da amostra contendo cobre, sugere a formação de um complexo de coordenação entre o cobre e a curcumina. A curcumina é conhecida por sua capacidade de se ligar a íons metálicos através de grupos funcionais ceto-enólicos. O pico em 1610 cm^{-1} pode ser atribuído

às vibrações de ligação entre o cobre e a curcumina. A curcumina é uma molécula com um sistema conjugado extenso, o que pode permitir interações π - π com o cobre. Essas interações π - π podem resultar em deslocamento ou intensificação de picos vibracionais característicos na região de 1610 cm^{-1} (Kumar; Bora, 2013; Umar; et al, 2018; Chen; et al, 2020). Da mesma forma, a interação da curcumina com o zinco resulta na formação de complexos, como indicado pelos picos em 1540 cm^{-1} e 1607 cm^{-1} . Esses picos sugerem uma ligação específica entre o zinco e a curcumina, bem como possíveis efeitos de ressonância e transferência de carga. A formação desses complexos pode ter implicações significativas na atividade biológica da curcumina, especialmente considerando o papel do zinco em várias vias metabólicas e de sinalização celular (ZHAO; et al., 2010 Prasad; Lall, 2020).

Embora tanto as interações da curcumina com cobre quanto com zinco resultem na formação de complexos, as características espectrais são distintas. O pico em 1610 cm^{-1} na interação com cobre e os picos em 1540 cm^{-1} e 1607 cm^{-1} na interação com zinco indicam diferenças na natureza das ligações e nas interações moleculares envolvidas. Essas diferenças podem ter implicações específicas na atividade biológica da curcumina, influenciando sua eficácia terapêutica em diferentes contextos fisiológicos e patológicos.

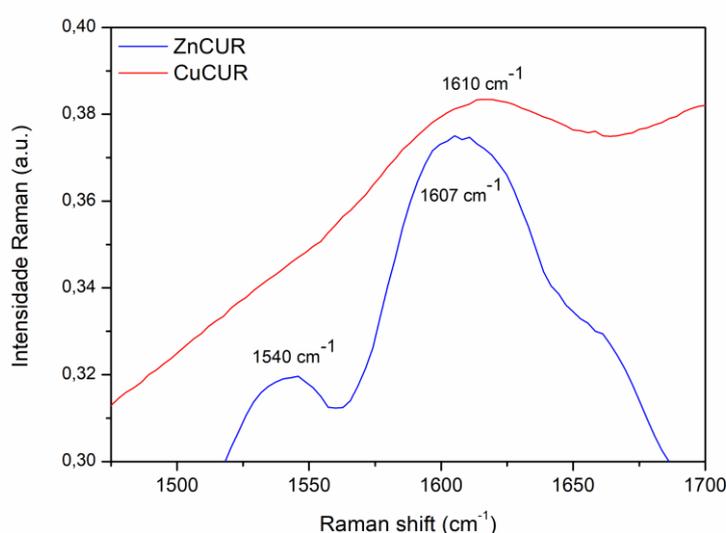


Figura 13 - Espectros Raman dos complexos.

Fonte: Próprio autor.

5.1.3 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível

A Figura 14 mostra o espectro de absorção na região do ultravioleta-visível para a curcumina e os seus complexos metálicos obtidos a partir de uma solução em etanol, na concentração de $18,0 \mu\text{mol L}^{-1}$.

O espectro de absorção das amostras de CUR, CuCUR e ZnCUR tem uma banda de absorção máxima em 430 nm, atribuídas às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Outra banda de absorção, em 262 nm, é observada para as amostras de CuCUR e ZnCUR, sendo referentes às transições $n \rightarrow \pi$ (Priyadarsini, 2014). Já o ombro em 450 nm no espectro de absorção da solução de CuCUR pode se relacionar a uma banda de transferência de cargas (Barik; et al., 2005; Zhao; et al., 2010; Arenaza-Corona; et al., 2023).

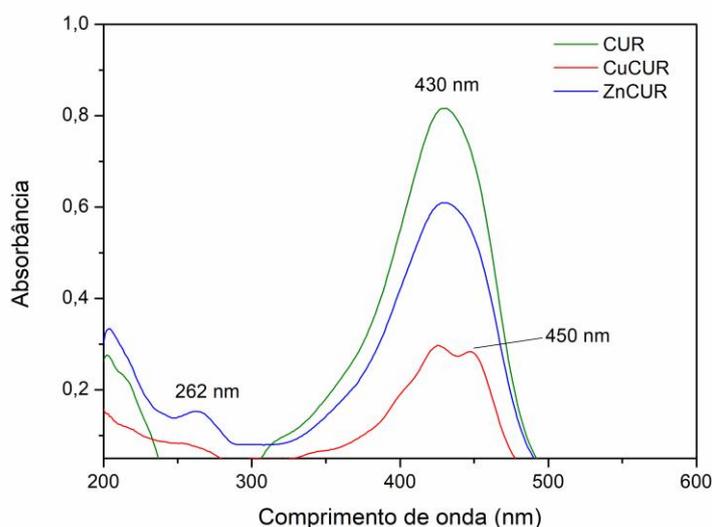


Figura 14 - Espectro de absorção na região do ultravioleta visível para CUR, CuCUR e ZnCUR.

Fonte: Próprio autor.

5.1.4 Espectroscopia de fluorescência

A Figura 15 representa o espectro de fluorescência normalizado comparativo para a curcumina e os complexos CuCUR e ZnCUR. A curcumina apresenta o pico de excitação entre 400 e 450 nm, portanto, o emprego de um laser emissor de radiação com $\lambda = 405 \text{ nm}$ na análise foi adequado. Ainda, há a possibilidade de que a utilização

do laser que emite radiação na faixa de 440-480 nm durante estudo fotodinâmico, atue como melhorador da atividade antibacteriana da curcumina e seus complexos, pois está na faixa do espectro eletromagnético em que ocorre a fotossensibilização dos materiais estudados (Priyadarsini, 2014; Racz; et al., 2022).

O espectro de fluorescência obtido mostra um pico de emissão em 542 nm, quando as amostras da curcumina e dos complexos ZnCUR e CuCUR. Tal pico é referente às transições eletrônicas das regiões contendo conjugações na molécula de curcumina. Quando coordenada ao zinco, a curcumina pode ter suas propriedades fluorescentes mantidas ou melhoradas, devido à rigidez que esta ligação traz ao material e conseqüente diminuição das perdas energéticas não radiativas. Porém, o complexo formado quando a curcumina coordena-se ao cobre pode ter sua fluorescência diminuída, devido a presença de orbitais d livres no centro metálico, o que facilita perdas de energia não radiativas (Priyadarsini, 2014; Banaspati; et al., 2022).

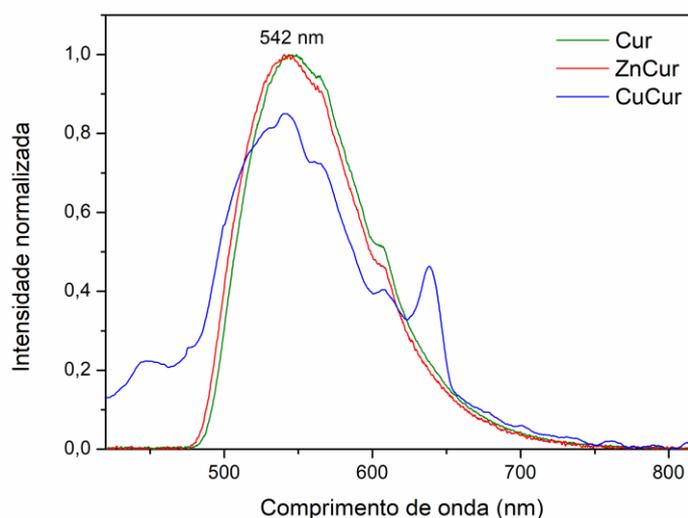


Figura 15 - Espectro de fluorescência de soluções de CUR, CuCUR e ZnCUR em metanol.

Fonte: Próprio autor.

5.2 CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DOS COMPLEXOS

5.2.1 Análise termogravimétrica

A Figura 16 mostra os termogramas de amostras dos complexos CuCUR (a) e ZnCUR (b). Em vermelho estão representadas as curvas de perda de massa em relação a temperatura e, em azul, a primeira derivada da perda de massa em relação a temperatura, em ambos os termogramas.

Para o CuCUR, pode-se notar que há perdas de massa em 62°C e em 104°C, relacionadas à presença de água na amostra. Em seguida, as perdas de massa até cerca de 250°C podem ser referentes à água de coordenação. As perdas de massa na faixa de 300°C a 420°C são associadas à quebra das moléculas do ligante curcumina, que perde os grupos laterais hidroxila e metoxi. Por fim, entre 420°C e 737°C, há a etapa de oxidação do ligante e formação do óxido metálico, CuO, obtendo-se um resíduo correspondente a 23% da massa inicial da amostra (Calinescu; et al, 2019).

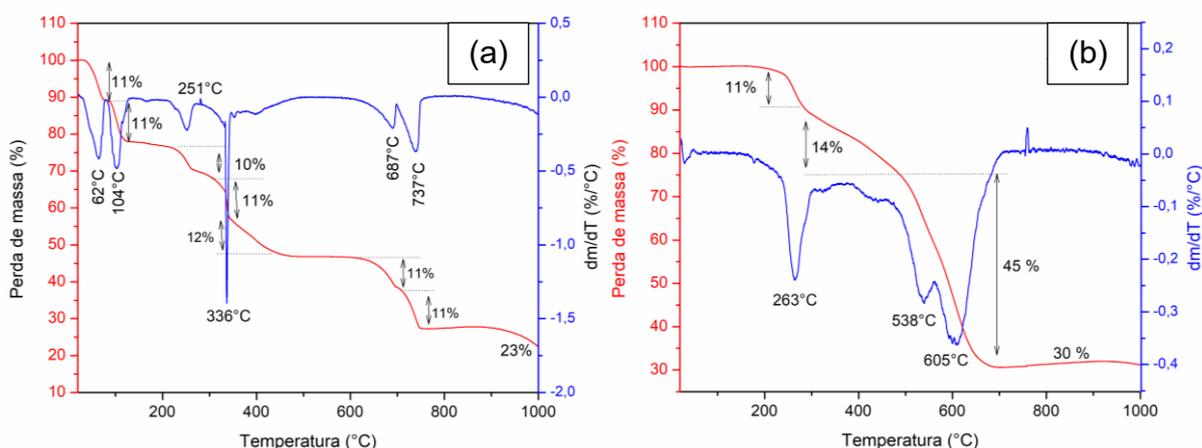


Figura 16 - Termograma de uma amostra de (a) CuCUR e (b) ZnCUR.

Fonte: Próprio autor.

Para a amostra do complexo ZnCUR, observa-se um perfil térmico diferente. Pode haver somente água de coordenação na amostra, devido à perda de massa na faixa de 200°C-263°C. Em seguida, há uma grande perda de massa caracterizada por duas etapas, relacionada à quebra e à degradação do ligante curcumina, respectivamente. Percebe-se, em relação ao complexo CuCUR, que para o complexo

ZnCUR obtém-se uma maior quantidade de resíduo ZnO, de aproximadamente 30%, e uma menor estabilidade térmica, visto que o óxido metálico se forma a temperatura de aproximadamente 605°C.

5.2.2 Calorimetria exploratória diferencial

A Figura 17 representa as curvas de DSC para a curcumina e os complexos CuCUR e ZnCUR. Para a amostra de curcumina observa-se seu ponto de fusão em 172°C. Para o complexo CuCUR há perdas de água em 71°C, 82°C e 105°C e não é evidenciado o ponto de fusão do material. Para a amostra de ZnCUR, nota-se perda de água em 72°C e o ponto de fusão do material em 172°C, temperatura ligeiramente menor que a da curcumina.

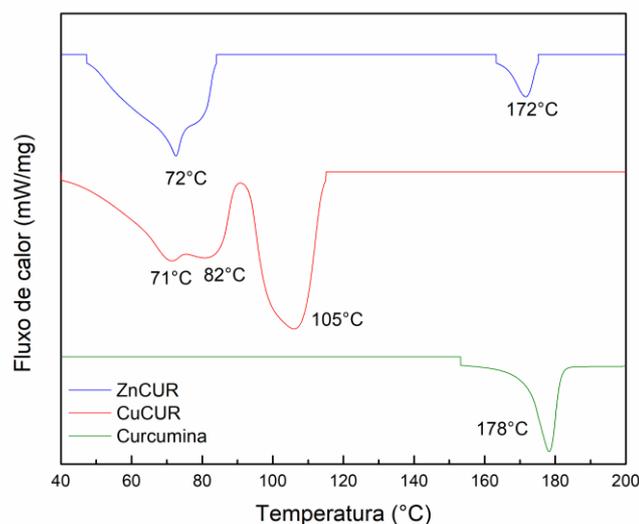


Figura 17 - DSC da curcumina e dos complexos CuCUR e ZnCUR.

Fonte: Próprio autor.

Portanto, o DSC confirma que a água também é um ligante de ambos os íons metálicos, assim como as análises de FTIR e TGA já haviam confirmado a presença de água em ambos os complexos.

5.3 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ESTRUTURAL DOS COMPLEXOS

5.3.1 Microscopia eletrônica de varredura combinada à espectroscopia de energia dispersiva

As micrografias, magnificadas em 2000x, de amostras dos complexos CuCUR em (a) e ZnCUR (b) estão dispostas na Figura 18. Ambas as micrografias mostram duas regiões, atribuímos as regiões lisas ao ligante curcumina e as regiões com partículas de estrutura e formas diferentes aos respectivos complexos. Portanto, a micrografia MEV nos confirma que existe ligante curcumina livre.

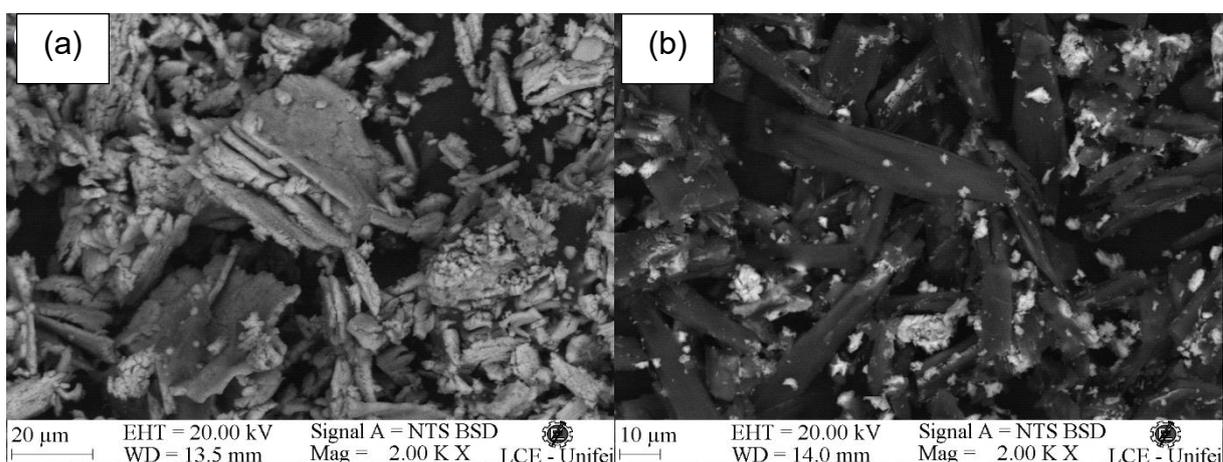


Figura 18 - Micrografia de uma amostra de (a) CuCUR e (b) ZnCUR com magnificação de 2000x.

Fonte: Próprio autor.

A micrografia do complexo CuCUR mostra agregados de partículas de formas diversas e, também agregados menores na superfície de regiões lisas, que atribuímos a curcumina livre. O fato de ter mais agregados de partículas que regiões lisas deve ser o motivo pelo qual não foi observada a fusão da curcumina no complexo CuCUR.

Na micrografia do complexo ZnCUR a morfologia da superfície da curcumina livre é mais nítida. A curcumina livre se apresenta na forma de peças escuras sólidas e lisas entrelaçadas, enquanto o complexo ZnCUR se apresenta na forma de aglomerados de partículas, não observando-se uma estrutura definida. A diferença a destacar entre a morfologia de ambas as superfícies é a rugosidade do complexo ZnCUR.

5.3.2 Difração de raios X

A Figura 19 mostra comparativamente o difratograma de DRX da curcumina e dos complexos ZnCUR e CuCUR. Todos os espectros de DRX mostram cristalinidade entre 2θ igual a 5° e 50° . Observasse que a cristalinidade do ligante curcumina é modificada pela presença dos íons metálicos. Para comprovar isto, usamos a equação de Scherrer (Equação 1) e, calculamos o tamanho do cristalito usando o pico $2\theta \sim 18^\circ$, que aparece com elevada intensidade nos três espectros de DRX.

$$D = \frac{k \cdot \lambda}{\beta(2\theta) \cdot \sin \theta}$$

Equação 1 - Equação de Scherrer

Onde D é o diâmetro dos cristais, k é a constante de Scherrer, λ é o comprimento de onda da radiação incidente, β é a largura a meia altura do pico de difração de maior intensidade e θ o ângulo de difração de Bragg. A largura a meia altura (FWHM) utilizando o software OriginPro 8.5. Os parâmetros utilizados na equação de Scherrer e tamanho médio do cristalito estão na Tabela 3.

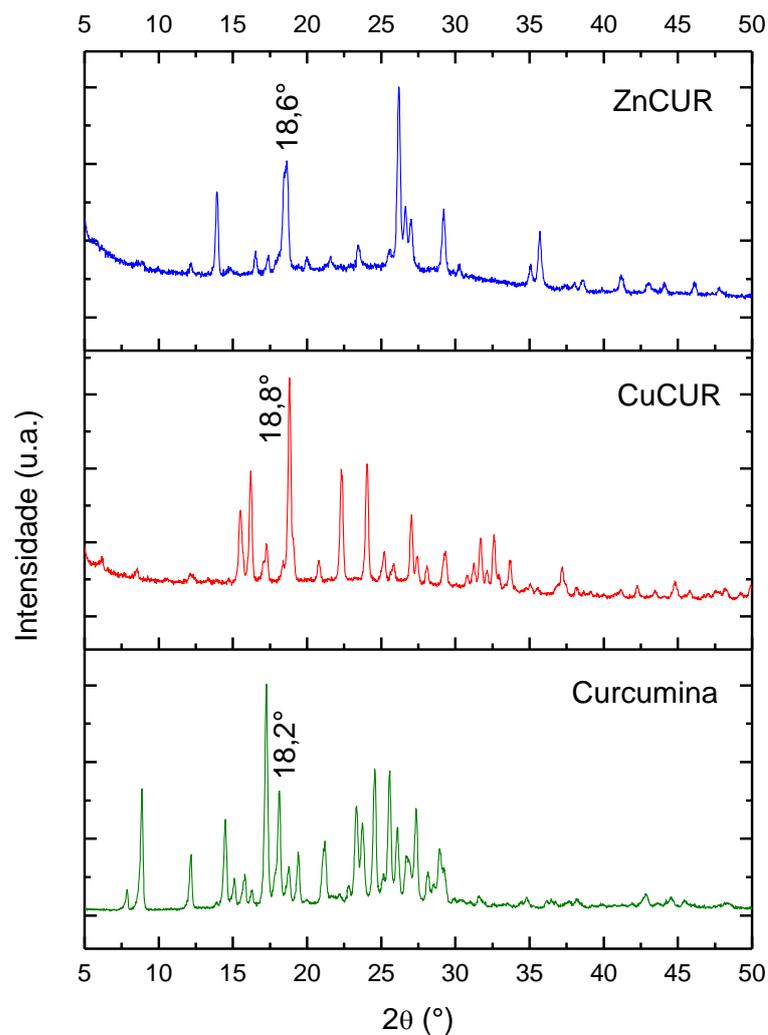


Figura 19 - Difratoograma de Raios-X das amostras CUR, ZnCUR e CuCUR.

Fonte: Próprio autor.

Tabela 3 - Cálculo do tamanho de cristal pela equação de Scherrer.

Amostra	2θ (°)	β (°)	β (rad)	D (nm)
CUR	18,2	0,287	0,005	29,32
CuCUR	18,8	0,232	0,004	36,29
ZnCUR	18,6	0,383	0,007	21,98

Fonte: Próprio autor.

Como mostra a Tabela 3 o tamanho do cristal muda significativamente entre as amostras. A cúrcuma tem um cristal de 29,3 nm, que pelo DSC, comprovamos

funde a 178°C. O tamanho do cristal muda para o complexo ZnCUR apresentando um valor menor. O DSC do complexo ZnCUR mostrou um pico de fusão a menor temperatura, 172°C. O íon Cu^{2+} afeta consideravelmente o tamanho do cristalito da cúrcuma, o valor obtido pela equação de Scherrer é de 36,29 nm. Quanto maior o tamanho do cristal, maior a energia necessária para a fusão. Tal vez, seja este o motivo pelo qual não se observou pico de fusão na amostra do complexo CuCUR.

5.4 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DOS COMPLEXOS

A Figura 20 e a Tabela 4 mostram os dados obtidos com o teste microbiológico e a Figura 21 apresenta os halos de inibição de crescimento bacteriano. Percebe-se que para ambas as bactérias utilizadas na análise, os complexos metálicos apresentaram um halo de inibição maior que a curcumina pura, evidenciando um maior potencial bactericida. Isso se deve ao fato de que ao ligar-se a íons metálicos, a curcumina torna-se mais biodisponível e, portanto, consegue interagir mais eficientemente com a parede celular das bactérias utilizadas nesta análise. Tanto para o complexo ZnCUR quanto para o complexo CuCUR, a ação antibacteriana é mais pronunciada para a bactéria *E. coli*, pois, estes materiais exibem a capacidade de ligar-se à barreira celular lipídica desta bactéria e causar sua morte (Wanninger; et al., 2015).

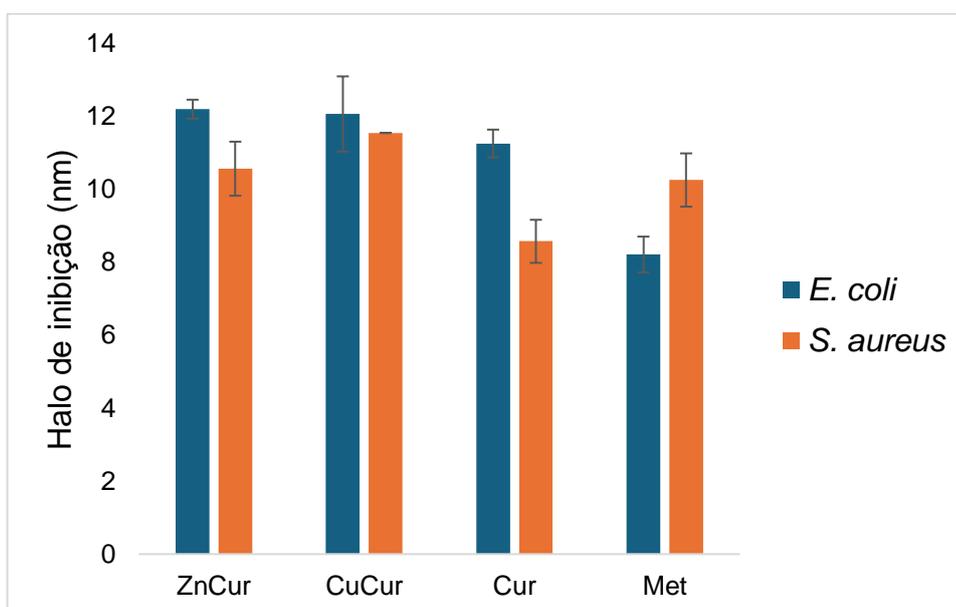


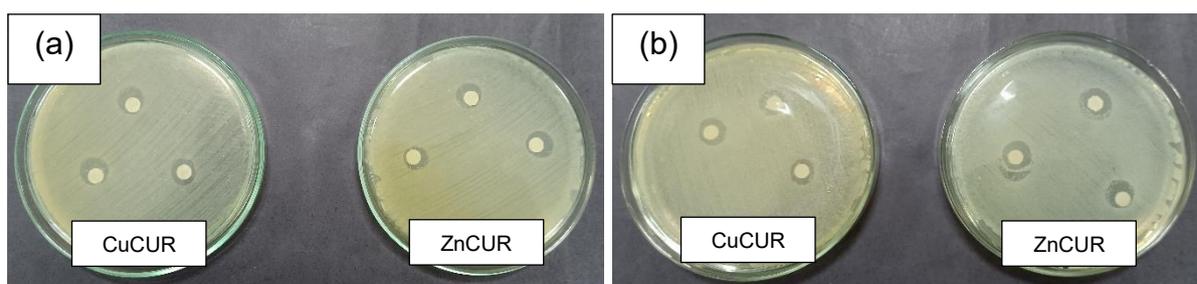
Figura 20 - Gráfico da análise microbiológica dos complexos e da curcumina.

Fonte: Próprio autor.

Tabela 4 - Dados da análise microbiológica dos complexos e da curcumina.

	Média \pm desvio padrão do halo de inibição (mm)	
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
ZnCUR	12,19 \pm 0,26	10,56 \pm 0,74
CuCUR	12,06 \pm 1,03	11,54 \pm 0,00
CUR	11,25 \pm 0,38	8,57 \pm 0,59
Metanol	8,21 \pm 0,49	10,25 \pm 0,73

Fonte: Próprio autor.

**Figura 21** - Resultado da análise microbiológica dos complexos e da curcumina para as bactérias (a) *S. aureus* e (b) *E. coli*.

Fonte: Próprio autor.

5.5 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MEMBRANAS

5.5.1 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

A Figura 22 mostra comparativamente o espectro da quitosana pura e das membranas de quitosana contendo curcumina e os complexos ZnCUR e CuCUR.

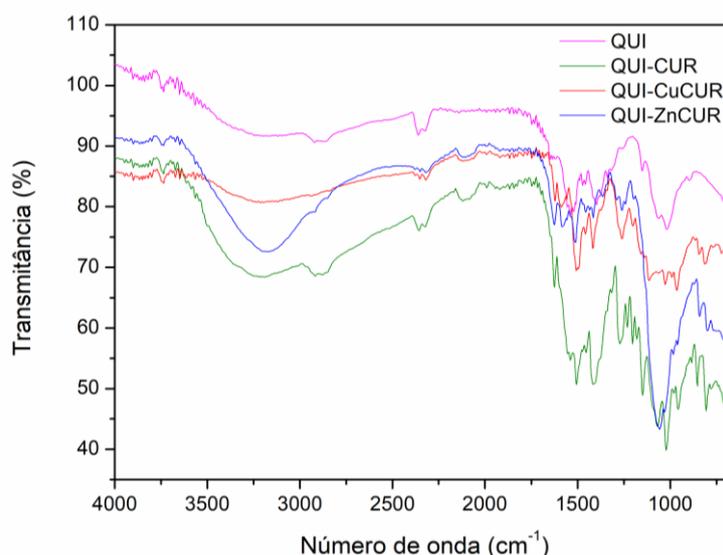


Figura 22 - Espectro FTIR comparativo da Quitosana e das membranas QUI-CUR, QUI-ZnCUR e QUI-CuCUR.

Fonte: Próprio autor.

A Quitosana apresenta uma banda larga em torno 3326 cm^{-1} atribuída ao alongamento das ligações O-H, N-H, NH_2 . O alongamento de baixa intensidade em torno de 2882 cm^{-1} corresponde à vibração de alongamento da ligação, C-H e CH_2 . Outra banda característica da Quitosana é a banda Amida I e Amida II que aparecem em torno de 1653 cm^{-1} e 1578 cm^{-1} , respectivamente. A primeira é devido à vibração da ligação C=O e a segunda se atribui à vibração da ligação NH_2 . Finalmente destacamos no FTIR da quitosana a banda em torno de 1027 cm^{-1} , relativa à vibração alongamento da ligação C-O(H).

Tanto na curcumina como nos complexos ZnCUR e CUCUR encontramos bandas de vibração de ligações que se sobrepõe às bandas da quitosana. Portanto, para confirmar a incorporação destes na matriz do polímero, escolhemos a banda em 964 cm^{-1} atribuída a C-H em anéis aromáticos e, que não aparece na quitosana. O aparecimento desta banda nas membranas QUI-CUR, QUI-ZnCUR e QUI-CuCUR nos confirma a incorporação destas substâncias na Quitosana.

5.5.2 Caracterização térmica das membranas

5.5.2.1 Análise termogravimétrica

A Figura 23 apresenta os termogramas (a) e as curvas derivadas (b) das membranas de quitosana, quitosana com curcumina e quitosana com os complexos metálicos CuCUR e ZnCUR.

Apesar de possuírem um perfil térmico parecido, observa-se nas membranas QUI, QUI-CUR, QUI-CuCUR e QUI-ZnCUR, perdas de massa de 22%, 7%, 19% e 15%, respectivamente, sendo referentes à umidade. Em seguida, nota-se perdas de massa de 43% para QUI, 47% para QUI-CUR, 36% para QUI-CuCUR e 46% para QUI-ZnCUR, relacionadas à quebra e degradação dos constituintes orgânicos dos materiais.

Em concordância com os gráficos de TGA dos complexos isolados, temos uma maior quantidade de resíduo proveniente da QUI-CuCUR do que da QUI-ZnCUR, sendo 33% e 31%, respectivamente. Os resíduos de 35% para a QUI e de 46% para a QUI-Cur se devem à formação, principalmente, de carvão.

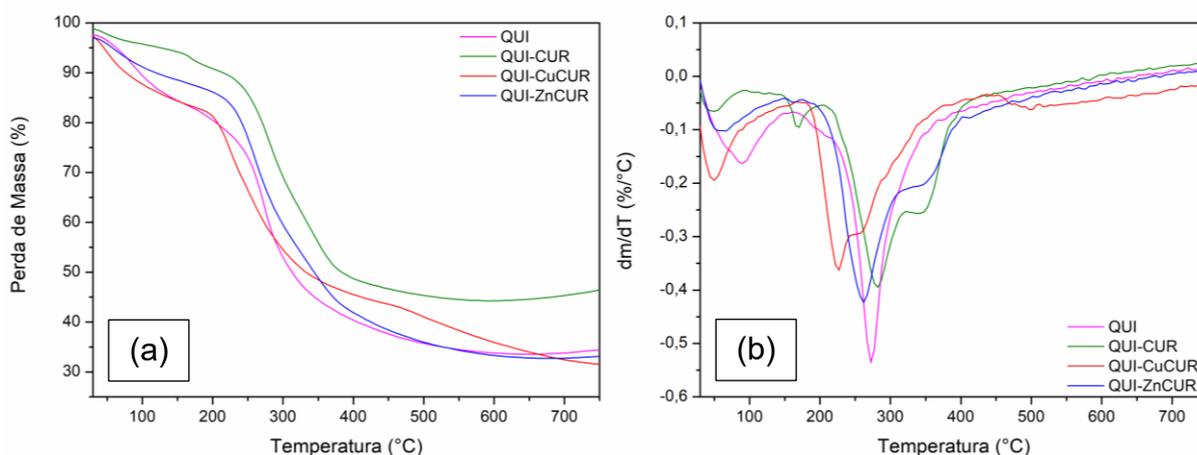


Figura 23 - (a) Termograma das amostras das membranas preparadas e (b) DTGA comparativo da quitosana e das membranas.

Fonte: Próprio autor.

Os resultados da análise termogravimétrica nos mostram que a curcumina aumenta consideravelmente a estabilidade térmica da matriz de quitosana. Resultado esperado pelo fato da curcumina ser um agente antioxidante, que estabiliza os

radicais livres formados. Já a presença dos íons metálicos nos complexos ZnCUR e CuCUR diminuem a estabilidade térmica respeito à membrana QUI-CUR. Porém, as membranas de ambos continuam sendo mais estáveis que a quitosana.

5.5.2.2 Calorimetria exploratória diferencial

A Figura 24 mostra a curva de DSC da segunda varredura da quitosana e das membranas. Observamos em torno de 133°C a transição térmica relativa a t_g , mudança de fase de vítreo a borrachosa. Valores elevados de t_g são esperados para quitosana de alta massa molecular. Mostrando a natureza termoplástica deste material, com elevados valores de t_g , consequência das fortes interações intermoleculares entre as cadeias.

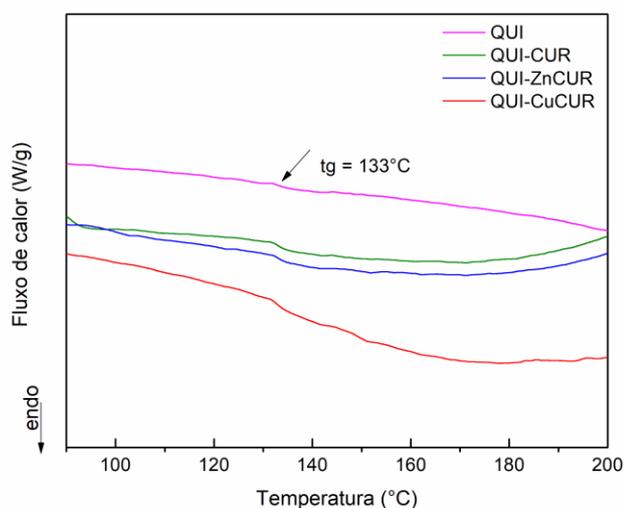


Figura 24 - DSC comparativo da quitosana e das membranas.

Fonte: Próprio autor.

Os resultados das membranas contendo curcumina e seus complexos metálicos não mudam o valor da t_g . Este resultado é satisfatório, pois mostra que não há forte interação entre a matriz polimérica a curcumina e os complexos, CuCUR e ZnCUR. Então podemos concluir que a quitosana será um bom veículo carregador dos princípios ativos e, que estes serão liberados durante o tratamento das feridas exercendo sua forte ação antimicrobiana.

5.6 ESTUDO FOTODINÂMICO E ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DAS MEMBRANAS

A Figura 25 e a Tabela 5 dispõem os dados obtidos a partir dos testes microbiológicos associados à utilização de um laser para terapia fotodinâmica e a Figura 26 apresenta os halos de inibição de crescimento bacteriano.

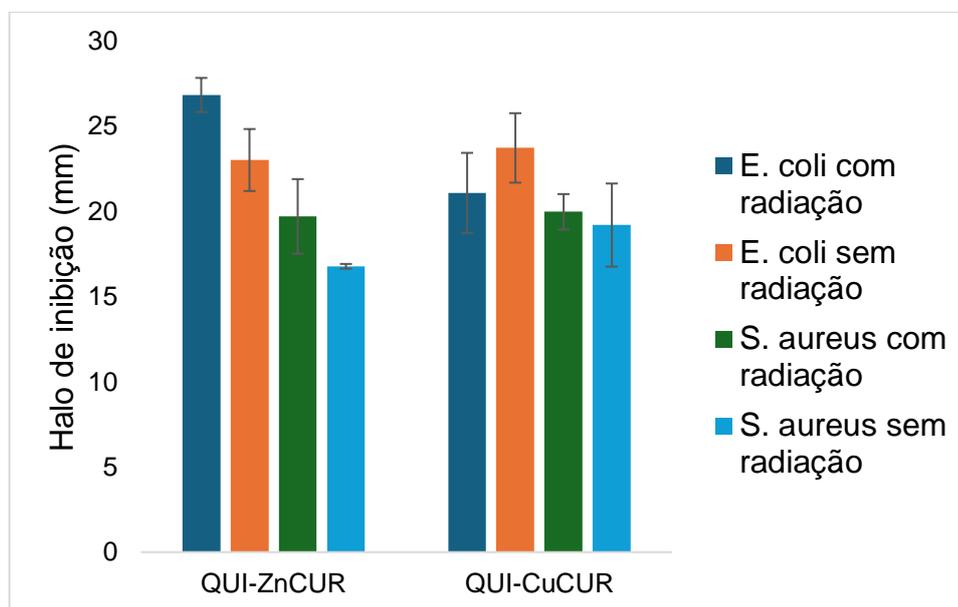


Figura 25 - Gráfico da análise microbiológica associada à terapia fotodinâmica das membranas.

Fonte: Prório autor.

Tabela 5 - Dados da análise microbiológica associada à terapia fotodinâmica das membranas.

	Média ± desvio padrão do halo de inibição (mm)			
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	Com radiação	Sem radiação	Com radiação	Sem radiação
QUI-ZnCUR	26,84 ± 1,00	23,02 ± 1,82	19,71 ± 2,19	16,78 ± 0,14
QUI-CuCUR	21,09 ± 2,35	23,73 ± 2,04	19,98 ± 1,04	19,20 ± 2,44

Fonte: Prório autor.

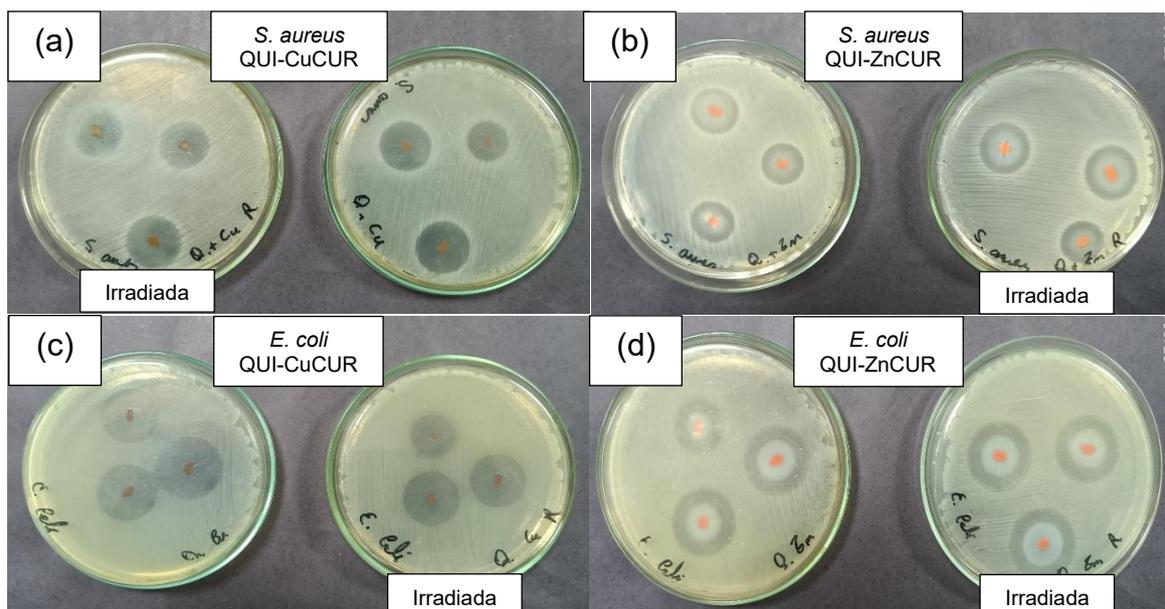


Figura 26 - Resultado da análise microbiológica das membranas irradiadas e não irradiadas para as bactérias (a) e (b) *S. aureus* e (c) e (d) *E. coli*.

É possível notar que, para o complexo ZnCUR, a utilização do laser para irradiar a amostra causou uma maior ação antibacteriana, para ambas as bactérias testadas. Porém, percebe-se que para a bactéria *E. coli*, o halo de inibição é maior que para a bactéria *S. aureus*, ou seja, o complexo ZnCUR mostrou-se mais eficaz contra as bactérias *E. coli*.

Em contrapartida, para o complexo CuCUR, vê-se um comportamento diferente. Para ambas as bactérias, não houve um aumento significativo na atividade antimicrobiana entre as amostras irradiadas e as não irradiadas. Estes dados corroboram tanto com o espectro de absorção na região do UV-Vis, disposto na Figura 14, quanto com o espectro de fluorescência, apresentado na Figura 15, ambos de uma amostra de CuCUR, que evidenciam que este material pode ter perdas energéticas ao ser excitado, interferindo na potencialização do efeito bactericida que a terapia fotodinâmica oferece.

A atividade antibacteriana de quitosana-curcumina-óxido de zinco também foi demonstrada contra *S. aureus* resistente à meticilina e *E. coli*. Esta combinação foi considerada como tendo atividade antibacteriana potente e mostrou um efeito antibacteriano maior do que a amoxicilina comercial. (Prasad; Lall, 2022).

5.7 ESTUDO DE LIBERAÇÃO

5.7.1 Curvas de calibração

Para a realização do estudo de liberação foi necessário obter-se as curvas de calibração de cada um dos materiais a serem analisados. A Figura 27 representa os espectros de absorção na região do UV-Vis obtidos para cada concentração de curcumina utilizada e a sua respectiva curva de calibração.

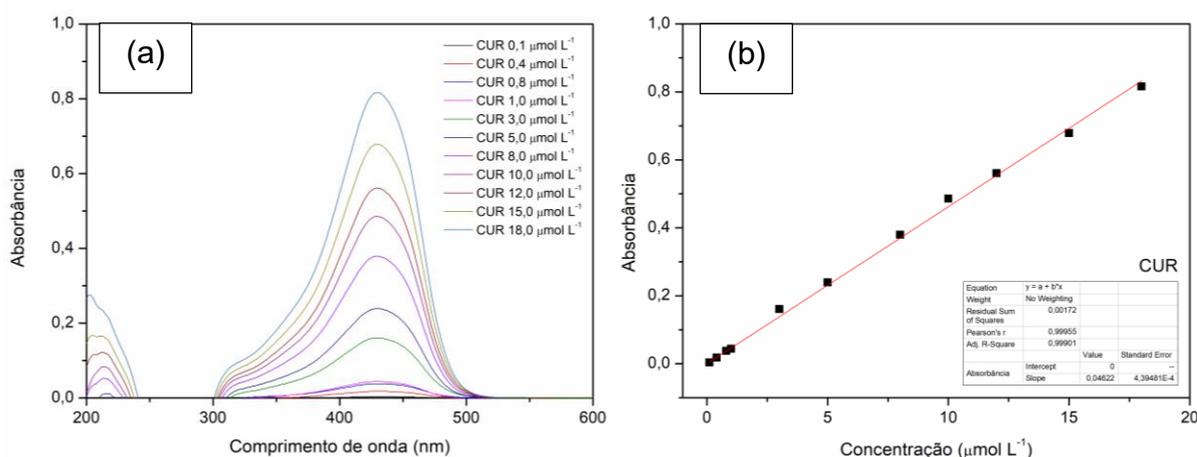


Figura 27 – Obtenção dos (a) Espectros UV-Vis de soluções de diferentes concentrações e da (b) curva de calibração para a curcumina.

Fonte: Próprio autor.

Da mesma forma, foram obtidos os espectros UV-Vis e as curvas de calibração para os complexos CuCUR e ZnCUR, que estão dispostos nas Figuras 28 e 29, respectivamente.

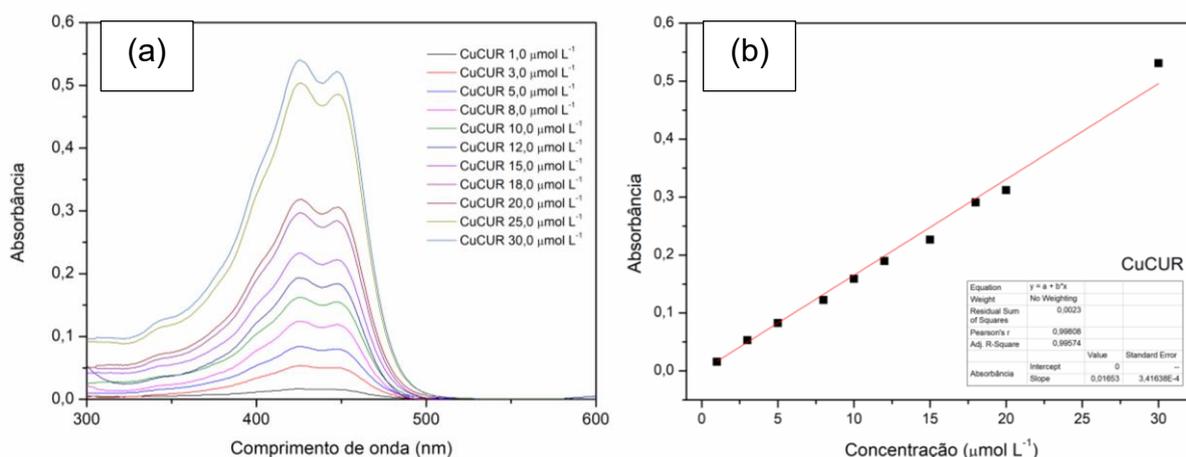


Figura 28 - Obtenção dos (a) Espectros UV-Vis de soluções de diferentes concentrações e da (b) curva de calibração para o complexo CuCUR.

Fonte: Próprio autor.

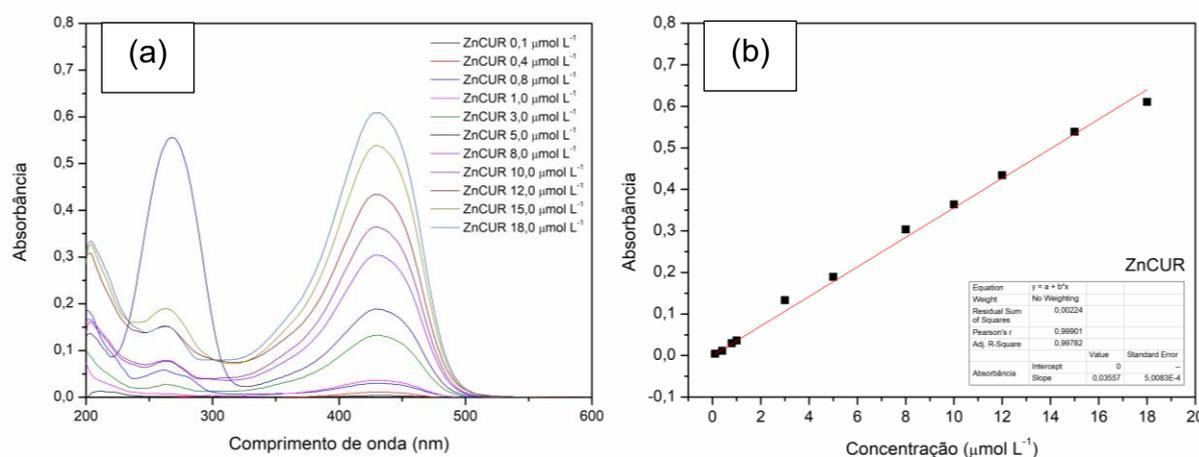


Figura 29 - Obtenção dos (a) Espectros UV-Vis de soluções de diferentes concentrações e da (b) curva de calibração para o complexo ZnCUR.

Fonte: Próprio autor.

A partir da Lei de Lambert-Berr, disposta na Equação 2, é possível obter a Equação 3, que permite a calcular equações de curvas de calibração baseadas em espectros UV-Vis.

$$A = \varepsilon BC$$

Equação 2 - Lei de Lambert-Beer

Onde A é a absorvância, ϵ é o coeficiente de absorvância molar, B é o caminho óptico e C é a concentração do analito.

$$C = \frac{A}{\epsilon B}$$

Equação 3 - Modificação da Lei de Lambert-Beer

Em seguida, obtêm-se as Equações 4, 5 e 6 com base na Equação 3 e nas Figuras 27(b), 28(b) e 29 (b), para a curcumina e os complexos CuCUR e ZnCUR, respectivamente.

$$[\text{CUR}] = \frac{A}{0,04622}$$

Equação 4 - Calibração para a curcumina.

$$[\text{CuCUR}] = \frac{A}{0,01653}$$

Equação 5 - Calibração para o complexo CuCUR.

$$[\text{ZnCUR}] = \frac{A}{0,03557}$$

Equação 6 - Calibração para o complexo ZnCUR.

5.7.2 Liberação *in vitro*

De posse das Equações 4, 5 e 6, que permitem o cálculo da concentração dos analitos durante o estudo de liberação, fez-se a análise utilizando a técnica de espectroscopia UV-Vis e obteve-se os espectros de cada alíquota colhida para as membranas QUI-CUR, QUI-CuCUR e QUI-ZnCUR, que estão dispostos na Figura 30.

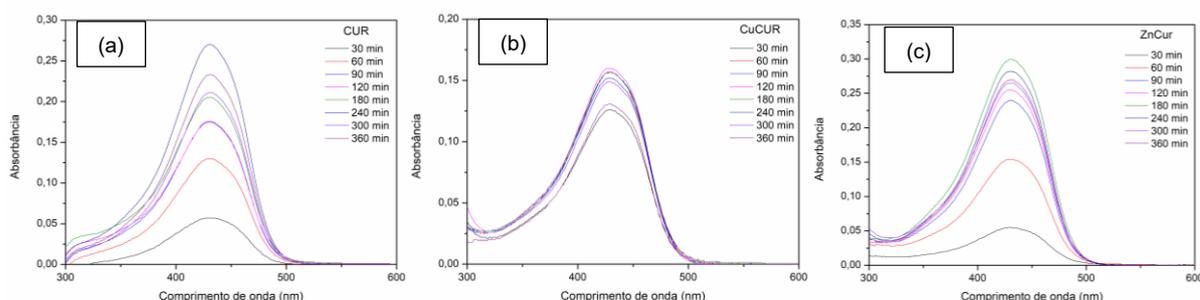


Figura 30 - Espectros da liberação para as membranas (a) QUI-CUR, (b) QUI-CuCUR e (c) QUI-ZnCUR.

Fonte: Próprio autor

A partir dos gráficos da absorvância ao longo do tempo e utilizando as curvas de calibração calculamos a concentração liberada no tempo. O gráfico da liberação no tempo é mostrado na Figura 31.

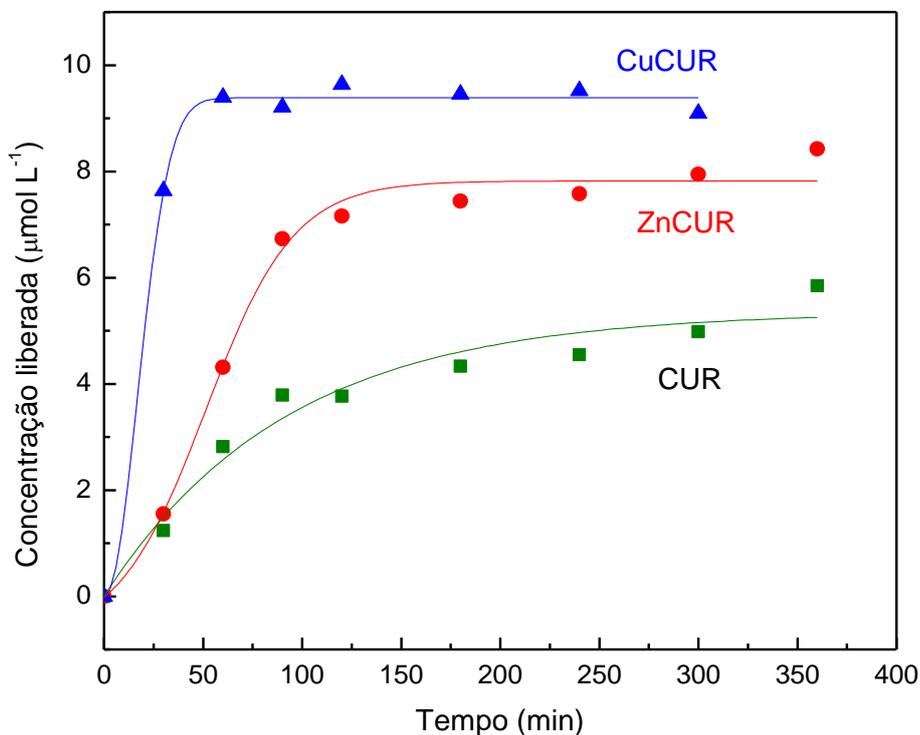


Figura 31 - Liberação da curcumina e dos complexos ZnCUR e CuCUR no tempo.

Fonte: Próprio autor.

Na Figura 31 podemos observar como a velocidade de liberação dos complexos ZnCUR e CuCUR é muito maior que a velocidade de liberação da curcumina, o que era esperado. A liberação do complexo CuCUR é maior que do complexo ZnCUR. Todos os sistemas mostram um equilíbrio a partir de 100 min, este comportamento mostra a natureza do sistema de liberação sustentada no tempo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A formação dos complexos CuCUR e ZnCU foi confirmada pelas análises realizadas por meio das técnicas de espectroscopia FTIR, pelo deslocamento da banda hidroxila (banda larga entre 3600 cm^{-1} e 2800 cm^{-1}), a banda ceto (1599 cm^{-1}) e a banda enol (1502 cm^{-1}), espectroscopia Raman, pelas bandas 1610 cm^{-1} para CuCUR e, 1540 cm^{-1} e 1607 cm^{-1} para ZnCUR, caracterizando a interação da curcumina com os íons de cobre e zinco, respectivamente e espectroscopia UV-vis, pela transição eletrônica $n\rightarrow\pi$, em torno de 262 nm , presente no espectro da curcumina e não observada nos espectros referentes aos complexos, o que confirma a interação entre o íon metálico e o centro ceto-enólico da curcumina.

Da mesma forma que o ligante curcumina, ambos os complexos mostraram fluorescência. Ambos os complexos mostraram, por FTIR, TGA e DSC conter também água como ligante dos íons metálicos. O DSC mostrou a fusão do ligante curcumina no complexo ZnCUR, não sendo esta observada no complexo CuCUR. O MEV mostrou que permanece ligante curcumina livre sem formar complexo. E ambos os complexos mostram uma morfologia de agregados de micro e nano partículas de tamanhos e formas variados. O DRX mostra espectros cristalinos nos complexos. O cálculo do tamanho do cristalito do ligante curcumina, mostra variação, apresentando tamanho menor no ZnCUR e tamanho maior no complexo CuCUR.

Ambos os complexos mostraram atividade antimicrobiana para as duas bactérias testadas, sendo ambos mais eficientes para *E. coli*. E mostrando atividade antimicrobiana maior que a apresentada pela curcumina.

A preparação e caracterização das membranas de quitosana contendo os complexos ZnCUR e CuCUR foi realizada com sucesso. As caracterizações físico-química, atividade antimicrobiana com terapia fotodinâmica e estudo de liberação, mostraram as seguintes características: O FTIR confirmou a incorporação da CUR e os complexos ZnCUR e CuCUR, pela presença nos espectros da banda de 964 cm^{-1} , relativa à vibração C-H, de carbono aromático. A estabilidade térmica da quitosana aumenta com a presença da CUR e dos complexos ZnCUR e CuCUR. A transição vítrea-borrachosa da quitosana não é modificada pela presença da CUR e dos complexos ZnCUR e CuCUR.

O estudo da atividade antimicrobiana das membranas foi excelente. A

associação com a terapia fotodinâmica mostrou ser mais eficiente na inibição do crescimento bacteriano.

O estudo da liberação dos complexos ZnCUR e CuCUR mostrou uma cinética de liberação controlada, com taxa de liberação muito mais alta que aquela manifestada pela CUR, sendo o complexo CuCUR o de maior taxa de liberação.

O trabalho atingiu os objetivos previstos apresentando novos materiais amplamente caracterizados e, com propriedades antimicrobianas potencializadas com uso da terapia fotodinâmica, que podem ser utilizados no tratamento de feridas cutâneas.

7. REFERÊNCIAS

Agência IBGE Notícias. Censo 2022: número de pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu 57,4% em 12 anos. Disponível em

<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>. Acesso em 13 de janeiro de 2025.

Agência IBGE Notícias. População do país vai parar de crescer em 2041. Disponível em <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/41056-populacao-do-pais-vai-parar-de-crescer-em-2041>. Acesso em 13 de janeiro de 2025.

ARENAZA-CORONA, A.; et al. The Homoleptic Curcumin–Copper Single Crystal (ML2): A Long Awaited Breakthrough in the Field of Curcumin Metal Complexes. *Molecules*, n. 28, 2023.

BANASPATI, A.; et al. Copper (II) curcumin complexes for endoplasmic reticulum targeted photocytotoxicity. *RSC Adv.*, n. 12, p. 30722–30733, 2022.

BARIK, A.; et al. Evaluation of a new copper(II)–curcumin complex as superoxide dismutase mimic and its free radical reactions. *Free Radical Biology & Medicine*, n. 39, p. 811-822, 2005.

BARROS, C. F. de; LIMA, I. A. de; BUNHAK, E. J. Filmes poliméricos no manejo de feridas: uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 6, e10111628757, 2022.

CALINESCU, M.; et al. Synthesis, characterization, electrochemical behavior and antioxidant activity of new copper(II) coordination compounds with curcumin derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society* n. 23, p. 817-827, 2019.

CHEN, C.; et al. Curcumin–Cu (II) Ensemble-Based Fluorescence “Turn-On” Mode Sensing the Plant Defensive Hormone Salicylic Acid In Situ and In Vivo. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 68, n. 17, p. 4844-4850, 2020.

CHEN, P.; et al. Low-level photodynamic therapy in chronic wounds. *Photodiagnosis*

and Photodynamic Therapy, n. 46, p. 104085, 2024.

COSTA, T. S.; et al. Avaliação dos parâmetros de aplicação do gerador de alta frequência no processo de reparo tecidual de feridas cutâneas: estudo experimental. Research, Society and Development, v. 11, n. 7, e13111729613, 2022.

DIAS, L. D.; et al. Curcumin as a photosensitizer: From molecular structure to recent advances in antimicrobial photodynamic therapy. Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews, n. 45, p. 100384, 2020.

FIGUEIREDO, A. E. B.; CECCON, R. F.; FIGUEIREDO, J. H. C. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. Ciência & Saúde Coletiva, n. 26, v.1, p. 77-88, 2021.

FREIRE, P. Pedagogia da indignação: cartas pedagógicas e outros escritos. Apresentação de Ana Maria Araújo Freire. Carta-prefácio de Balduino A. Andreola. São Paulo: Editora UNESP, 2000.

ISSA, M. C. A.; MANELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. An Bras Dermatol. v. 85, n. 4, p. 501-511, 2010.

KUMAR, A.; BORA, U. Interactions of curcumin and its derivatives with nucleic acids and their implications. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, v. 13, n. 2, p. 256-264, 2013.

Leung, M. H. M.; et al. Femtosecond transient absorption spectroscopy of copper(II)-curcumina complexes. Phys. Chem. Chem. Phys., n. 14, p. 13580-13587, 2012.

LI, X.; et al. Advances in photodynamic therapy of pathologic scar. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, n. 46, p. 104040, 2024.

LIU, Z.; SMART, J. D.; PANNALA, A. S. Recent developments in formulation design for improving oral bioavailability of curcumin: A review. Journal of Drug Delivery Science and Technology, n. 60, p. 102082, 2020.

LOO, H. L.; et al. Application of chitosan-based nanoparticles in skin wound healing. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. n. 17, p. 299-332, 2022.

Ministério da Saúde. Saúde da Pessoa Idosa. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-pessoa-idosa>. Acesso em 13 de janeiro de 2025.

NAWAZ, S. S.; et al. Zinc-curcumin complexes: Design, synthesis, geometry optimization, and optical nonlinearity applications. *Optical Materials*, n. 143, 2023.

NÓBREGA, M. E. A. da; et al. Aplicações de membranas com base de polímeros no tratamento de feridas cutâneas: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 15, e597111537583, 2022.

PASCHOAL, M. A.; et al. Photodynamic potential of curcumin and blue LED against *Streptococcus mutans* in planktonic culture. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, n. 10, p. 313-319, 2013.

PATRULEA, V.; et al. Chitosan as a starting material for wound healing applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, n. 97, p. 417-426, 2015.

PRASAD, S; LALL, R. Zinc-curcumin based complexes in health and diseases: An approach in chemopreventive and therapeutic improvement. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 73, p. 127023, 2022.

PRIYADARSINI, K. I. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules*, n. 19, p. 20091-20112, 2014.

PUCCI, D.; et al. Improving the bioactivity of Zn(II)-curcumin based complexes. *Dalton Trans.*, n. 42, p. 9679, 2013.

Quitosana. Disponível em https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/417963?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=19323908150&utm_content=144045257465&gad_source=1&gclid=CjwKCAiAqrG9BhAVEiwAaPu5zp75FJ0PGa1V7j8zwT_CP9ZRJa-hdhWJKG1tHyZkCTG_DvRm-WXeaRoC37kQAvD_BwE. Acesso em 10 fev. 2025.

RACZ, L. Z.; et al. Strategies for Improving Bioavailability, Bioactivity, and Physical-Chemical Behavior of Curcumin. *Molecules*, n. 27, v. 20, p. 6854, 2022.

REFAR, M. S. Synthesis and characterization of ligational behavior of curcumin drug

towards some transition metal ions: Chelation effect on their thermal stability. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, n. 105, p. 326-337, 2013.

SAREEN, R.; JAIN, N.; DHAR K. L. Curcumin–Zn(II) complex for Enhanced Solubility and stability: an approach for improved delivery and pharmacodynamic effects. *Pharm Dev Technol*, n. 21, v5, p. 630–635, 2016.

UMAR, T.; et al. New amyloid beta-disaggregating agents: synthesis, pharmacological evaluation, crystal structure and molecular docking of N-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)oxy)-3-ethoxybenzyl) amines. *MedChemComm*, v. 9, n. 11, p. 1891-1904, 2018.

VALENTE, G. L. C.; TEIXEIRA, F. L.; PAULA, G. R. de. Correlação entre a microbiota da pele e seu metaboloma com a cicatrização de feridas crônicas. *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde*, v. 35, n. 1, p. 73-87, 2023.

VALLONO, L.; et al. Potential of Curcumin in Skin Disorders. *Nutrients*, n. 11, p. 2169, 2019.

XUE, X.; et al. Synthesis, DNA-binding properties and cytotoxicity evaluation of two copper(II) complexes based on curcumina. *Transition Met Chem*, n. 41, p. 331-337, 2016.

YANG, Q-Q.; et al. Antimicrobial and anticancer applications and related mechanisms of curcumin-mediated photodynamic treatments. *Trends in Food Science & Technology*, n. 97, p. 341-354, 2020

ZHAO, X.; et al. Interaction of curcumin with Zn(II) and Cu(II) ions based on experiment and theoretical calculation. *Journal of Molecular Structure*, n. 984, p. 316–325, 2010.