

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Química - Câmpus de Araraquara
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica

Giulia Santos Machado

**DESENVOLVIMENTO DE SUBSTRATOS CONDUTORES DE BIOCELULOSE
PARA APLICAÇÕES EM IMPLANTES DE RETINA**

Araraquara

2023

Giulia Santos Machado

**DESENVOLVIMENTO DE SUBSTRATOS CONDUTORES DE BIOCELULOSE
PARA APLICAÇÕES EM IMPLANTES DE RETINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharela em Engenharia Química.

Orientador(a): **Prof. Dr. Sidney José Lima Ribeiro**

Araraquara

2023

M149d

Machado, Giulia Santos

Desenvolvimento de substratos condutores de biocelulose para aplicações em implantes de retina / Giulia Santos Machado. -- Araraquara, 2023

60 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Engenharia Química) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara

Orientador: Sidney José Lima Ribeiro

Coorientador: Thales Reggiani de Moura

1. Materiais biomédicos. 2. Retina. 3. Semicondutores. 4. Biocompatibilidade. 5. Cegueira. I. Título.

Giulia Santos Machado

**DESENVOLVIMENTO DE SUBSTRATOS CONDUTORES DE BIOCELULOSE
PARA APLICAÇÕES EM IMPLANTES DE RETINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharela em Engenharia Química.

Araraquara, 15 de dezembro de 2023.

Banca examinadora

SIDNEY JOSÉ LIMA RIBEIRO
Diretor
Instituto de Química - UNESP

Assinado de forma digital por
Sidney Jose Lima
Ribeiro:01830169807
Dados: 2023.12.27 11:06:01 -03'00'

Prof. Dr. Sidney José Lima Ribeiro



Documento assinado digitalmente
MARCO AURELIO CEBIM
Data: 27/12/2023 07:05:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Marco Aurélio Cebim



Documento assinado digitalmente
JOSE CLAYSTON MELO PEREIRA
Data: 22/12/2023 10:12:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira

Para os meus pais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e à minha irmã, que sempre estavam lá para me dar apoio, acolhimento, conselhos e amor. Todas as vezes em que eu acreditei que eu não iria conseguir concluir essa etapa da minha jornada acadêmica, eu tinha um deles para me dizer “que eu já estava conseguindo”. Eu consegui, graças a vocês.

Ao meu namorado Lucas e aos meus amigos que conheci em Araraquara, que se tornaram minha segunda família durante o período da faculdade. Obrigada por todo o apoio e memórias durante todos esses anos.

Aos meus avós, que sentaram comigo no chão da sala e me ajudaram a decorar a tabuada quando eu era mais nova. Hoje eu sei tabuada e sou quase engenheira, graças ao incentivo e amor de vocês.

Ao meu orientador Prof. Dr. Sidney José Lima Ribeiro e ao meu coorientador Dr. Thales Reggiani de Moura, por todo o conhecimento, orientação e paciência durante o meu período como aluna de iniciação científica.

As instituições de fomento CNPq-PIBIC e FAPESP, pelo apoio financeiro durante todos os meus anos de pesquisa.

Por último, a todos os cientistas pertencentes ao grupo de Materiais Fotônicos do Instituto de Química da UNESP que me ajudaram durante esses anos de pesquisa e a todos os cientistas que trabalharam comigo neste projeto, em especial a Rafaela Vitória Nardin Silva, ao Dr. Renan Lira de Farias, ao Dr. Hernane da Silva Barud, ao Dr. Maurício Cavicchioli e ao Dr. Cristiano Legnani. Ele não existiria sem o apoio de todos vocês.

“Um: lembre-se de olhar para as estrelas e não para seus pés. Dois: nunca desista de trabalhar. Trabalhar dá a você sentido e propósito, e a vida é vazia sem isso. Três: se você tiver sorte o suficiente para encontrar o amor, lembre-se que ele está por aqui e não o jogue fora.”

“One: remember to look up at the stars and not down at your feet. Two: never give up work. Work gives you meaning and purpose and life is empty without it. Three: if you are lucky enough to find love, remember it is there and don't throw it away.”

Stephen Hawking

RESUMO

A retinite pigmentosa é a causa mais comum de cegueira hereditária, em que os cones e os bastonetes da retina acabam perdendo gradualmente suas funções. A partir desse problema, materiais e dispositivos capazes de substituir os fotorreceptores da retina e excitar seus neurônios de saída têm sido extensivamente investigados. Uma alternativa para o desenvolvimento desses implantes são os semicondutores metalorgânicos, que compreendem cristais individuais, pequenas moléculas e polímeros conjugados. Eles possuem propriedades optoeletrônicas semelhantes à dos semicondutores puramente inorgânicos, além de constituírem excelentes materiais biocompatíveis para aplicações biológicas. Para chegar a uma retina artificial baseada em semicondutores metalorgânicos, não é importante somente o estudo da interação destes compostos com sistemas biológicos, mas também a escolha de um substrato adequado que seja condutor, flexível e biocompatível. Para este fim, este projeto busca o desenvolvimento de substratos condutores biocompatíveis a partir da celulose bacteriana (CB) como substrato e semicondutores metalorgânicos como o KTCNQ (K-tetraciano-quinodimetano) e o AgTCNQ (Ag- tetraciano-quinodimetano), para a fabricação de dispositivos subretinianos implantáveis na camada dos fotorreceptores de pessoas portadoras de doenças degenerativas. Junto a isso, também foram sintetizados filmes contendo nanofios de prata (AgNW) como material condutor, a fim de se obter filmes com maior condutividade: filmes híbridos de BC/AgNW/AgTCNQ e compósitos de BC/AgNW/Poliestireno.

Palavras-chave: Materiais biomédicos; Retina; Semicondutores; Biocompatibilidade; Cegueira.

ABSTRACT

Retinitis pigmentosa is the most common cause of hereditary blindness, in which the cones and rods of the retina gradually lose their functions. Due to this problem, materials and devices capable of replacing the retina's photoreceptors and exciting their output neurons have been extensively investigated. An alternative for the development of these implants are metal-organic semiconductors, which comprise individual crystals, small molecules and conjugated polymers. They have optoelectronic properties similar to those of purely inorganic semiconductors, in addition to constituting excellent biocompatible materials for biological applications. To achieve an artificial retina based on metal-organic semiconductors, it is not only important to study the interaction of these compounds with biological systems, but also to choose a suitable substrate that is conductive, flexible and biocompatible. To that end, this project pursues to develop biocompatible conductive substrates using bacterial cellulose (CB) as a substrate and metal-organic semiconductors such as KTCNQ (K-tetracyanoquinodimethane) and AgTCNQ (Ag-tetracyano-quinodimethane), for the production of subretinal devices implantable in the photoreceptor layer of people with degenerative diseases. In addition, films containing silver nanowires (AgNW) as a conductive material were also synthesized, in order to obtain films with greater conductivity: hybrid films of BC/AgNW/AgTCNQ and composites of BC/AgNW/Polystyrene.

Keywords: Biomedical materials; Retina; Semiconductors; Biocompatibility; Blindness.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais componentes ópticos do olho humano.....	20
Figura 2 - Principais componentes ópticos e estrutura da retina.....	21
Figura 3 - Retina saudável e retina com retinite pigmentosa	23
Figura 4 - Estruturas internas do olho e as quatro regiões estudadas para implantes de eletrodo	24
Figura 5 - Funcionamento de um dispositivo epirretiniano.....	25
Figura 6 - Componentes do Argus II.....	26
Figura 7 - Estrutura do TCNQ e do TCNQ ⁻	27
Figura 8 - Nanofios de prata formados pelo método poliol.....	30
Figura 9 - Estrutura da celulose bacteriana.	31
Figura 10 - Esquema de deposição térmica de KTCNQ	34
Figura 11 - Esquema sólido-líquido para deposição de KTCNQ.....	34
Figura 12 - Sistema Spin-Coating para deposição de KTCNQ.....	35
Figura 13 - Redução da prata para os filmes BC/AgTCNQ.....	36
Figura 14 - Filmes BC/Ag ⁰	36
Figura 15 - Formação dos filmes BC/AgTCNQ.....	37
Figura 16 - Formação dos filmes híbridos de AgNW e AgTCNQ.....	38
Figura 17 - Esquema de síntese de filmes de AgNW com PS.....	39
Figura 18 - Filmes BC/KTCNQ: a) método spin-coating; b) método deposição térmica; c) método sistema sólido-líquido.....	40
Figura 19 - Filmes obtidos para as técnicas de deposição térmica (acima) e spin-coating (abaixo).....	40
Figura 20 - Filme de BC/AgTCNQ	41
Figura 21 - Espectros IV-ATR dos filmes de BC/KTCNQ e BC/AgTCNQ.....	42
Figura 22 - Espectros RAMAN dos filmes BC/KTCNQ e BC/AgTCNQ.....	43
Figura 23 - Imagens de MEV dos filmes BC/KTCNQ	44
Figura 24 - Imagens de MEV dos filmes BC/AgTCNQ	45
Figura 25 - Espectros de transmitância óptica dos filmes BC/KTCNQ	46
Figura 26 - Ensaios de citotoxicidade dos filmes BC/KTCNQ.....	47
Figura 27 - Filme híbrido de BC/AgTCNQ e AgNW	48
Figura 28 - Imagens de MEV dos filmes BC/AgTCNQ e AgNW	48
Figura 29 - Imagens de MEV (por componente) dos filmes BC/AgTCNQ e AgNW	49

Figura 30 - Filme de BC/AgNW/OS (esquerda) e filme de celulose pura (direita).....	51
Figura 31 - Espectros IV-ATR dos filmes de BC/AgNW/PS	51
Figura 32 - Imagem de MEV dos filmes de BC/AgNW/PS.....	52
Figura 33 - Imagens de MEV (por componente) dos filmes BC/AgNW/PS	53
Figura 34 - Espectros de transmitância óptica dos filmes BC/AgNW/PS.....	54
Figura 35 - Ensaios de citotoxicidade dos filmes BC/AgNW/PS	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Teste de Resistência de Folha dos filmes de TCNQ.	50
Tabela 2 - Teste de Condutividade dos filmes de BC/AgNW/PS.	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgNW	Nanofios de Prata
AgTCNQ	Ag-tetraciano-quinodimetano
BC	Celulose bacteriana
CV	Celulose vegetal
DFT	Teoria funcional da densidade
DT	Deposição Térmica
KTCNQ	K-tetraciano-quinodimetano
LUMO	Orbital desocupado de menor energia
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PS	Poliestireno
RP	Retinite Pigmentosa
SC	<i>Spin-coating</i>
SOs	Semicondutores orgânicos
TCNQ	7,7,8,8-tetracianoquinodimetano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	18
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
3.1 A LUZ VISÍVEL	19
3.2 O OLHO HUMANO	19
3.3 RETINITE PIGMENTOSA	21
3.4 IMPLANTES DE RETINA	23
3.5 SEMICONDUTORES ORGÂNICOS	26
3.6 TCNQ	27
3.7 NANOFIOS DE PRATA	28
3.8 CELULOSE BACTERIANA	31
4. MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1 FILMES DE KTCNQ	33
4.2 FILMES DE AGTCNQ	35
4.3 FILMES HÍBRIDOS DE AGTCNQ E NANOFIOS DE PRATA	37
4.4 FILMES DE AGNW E POLIESTIRENO.....	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
5.1 CARACTERIZAÇÕES DOS FILMES DE KTCNQ E AGTCNQ.....	40
5.1.1 IV-ATR.....	41
5.1.2 RAMAN	42
5.1.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	43
5.1.4 TRANSMITÂNCIA ÓPTICA	45
5.1.5 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE – VIABILIDADE CELULAR	46
5.2 CARACTERIZAÇÕES DOS FILMES HÍBRIDOS AGTCNQ E AGNW	47
5.3 TESTES DE RESISTÊNCIA DE FOLHA DOS FILMES DE TCNQ	49
5.4 CARACTERIZAÇÕES DOS FILMES DE BC/AGNW/PS	50
5.4.1 IV-ATR	51
5.4.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	52
5.4.3 TRANSMITÂNCIA ÓPTICA	54
5.4.4 TESTES DE CONDUTIVIDADE DOS FILMES DE BC/AGNW/PS	54
5.4.5 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE – VIABILIDADE CELULAR	55

6 CONCLUSÃO.....	57
7 REFERÊNCIAS.....	58

1. INTRODUÇÃO

Em 1926, o cientista americano Gilbert N. Lewis introduziu o termo “fóton” (português-PT) ou “fóton” (Português-BR) em um artigo na revista Nature para tentar explicar o que era uma “partícula de luz”:

Parece inadequado falar de uma dessas entidades hipotéticas como partícula de luz, corpúsculo de luz, ou quantum de luz, se quisermos assumir que demora apenas uma fração de minuto da sua existência como um portador de energia radiante, enquanto o resto do tempo permanece como um importante elemento estrutural dentro do átomo... Por isso, tomo a liberdade de propor para este novo e hipotético átomo, que não é luz, mas desempenha um papel essencial em todos os processos de radiação, o nome de fotão. ^{1, p.2}

O que conhecemos como fóton hoje é muito diferente daquilo que Gilbert N. Lewis chamou de “fóton” no passado, mas assim como a partícula de Lewis, o fóton conhecido atualmente ainda é alvo de muitas pesquisas e enigmas acerca de sua natureza e funcionalidade. A partir disso, surge um novo campo na ciência: a fotônica, que tem como objetivo “estudar a luz, sua dualidade onda-partícula (fóton), sua geração, detecção, manipulação, emissão, transmissão, modulação, processamento de sinal, amplificação e sensoriamento.” ^{2, p.1}

Neste contexto, a luz tem sido utilizada como meio de muitas descobertas científicas através dos anos, muitas das quais revolucionaram campos da ciência e ainda são de muito interesse para o desenvolvimento da humanidade. Dentre essas descobertas, estudos da interação da luz com diferentes materiais possibilitaram a criação de novos dispositivos como lasers, sensores, fibras ópticas, LEDs, entre outros.³ A partir disso, o estudo de materiais fotônicos começou a ganhar grande notoriedade para o desenvolvimento tecnológico e científico da humanidade, abrindo espaço para novas áreas de pesquisa dentro da fotônica. Dentre elas, se destaca o estudo de biomateriais para aplicações fotônicas.

Os biomateriais podem ser definidos como materiais naturais quimicamente modificados, que podem ser aplicados em diversos setores. Dentre eles, os materiais baseados em celulose bacteriana se destacam por suas propriedades mecânicas, semicondutora, bio-compatíveis e transparentes. Dessa maneira, a celulose pode ser combinada com compostos semicondutores que interagem com a luz para a produção de filmes condutores, que podem ser aplicados para diversas funcionalidades.

A partir disso, há uma crescente no número de estudos que englobam a síntese e a utilização de biomateriais, como aqueles baseados em celulose bacteriana e compostos semicondutores, para aplicações no ramo da medicina. Dentro deste contexto, há o estudo desses materiais para utilizações oftalmológicas, como dispositivos implantáveis na retina de pessoas portadoras de alguma doença degenerativa, como é o caso da Retinite Pigmentosa. Desse modo, o implante irá realizar a função das células fotorreceptoras do paciente, restaurando sua visão e assim contribuindo para o avanço da medicina.

2. OBJETIVOS

Desenvolvimento de substratos condutores biocompatíveis para a fabricação de dispositivos sub-retinianos implantáveis na camada dos fotorreceptores de pessoas portadoras de doenças degenerativas.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 A LUZ VISÍVEL

A natureza da luz sempre foi um assunto emblemático e curioso para os cientistas ao longo dos séculos, sendo alvo de grandes debates e descobertas que revolucionaram a história da ciência e da humanidade. Dentre o que é de conhecimento da humanidade, sabe-se que a luz possui um espectro de radiação eletromagnética, composto por vários comprimentos de onda diferentes. Dessa maneira, o espectro pode ser dividido em bandas, sendo uma delas a banda da luz visível.⁴ Neste contexto, tem-se a atual definição para o que hoje conhecemos como “luz visível” para os seres humanos:

Podemos afirmar que a luz visível é uma forma de onda eletromagnética com comprimento de onda no intervalo entre 400 e 700 nm (1 nanometro (nm) corresponde a um bilionésimo do metro, i.e., $1\text{ nm} = 1,0 \times 10^{-9}\text{ m}$), intervalo no qual o olho humano é sensível a essa radiação.^{5, p.8}

Portanto, a banda da luz visível abrange um intervalo de comprimentos de onda que formam o que é conhecido como “cores espectrais”, porém há também cores sensíveis ao olho humano que são formadas pela ligação dos comprimentos de onda menores (azuis) e maiores (vermelhos). Todas essas junções e comprimentos de onda que se encontram no intervalo da luz visível são chamadas de “cores visíveis”.⁴

A partir disso:

O ser humano interpreta os efeitos da absorção dos fótons como algo a que chama luz. A cor é essencialmente um conceito subjetivo próprio do ser humano e consiste na interpretação que o sistema sensorial e o cérebro atribuem aos diferentes comprimentos de onda da luz recebida ao interpretarem os estímulos nervosos provocados pela absorção dos fótons da radiação eletromagnética.^{4, p.3}

3.2 O OLHO HUMANO

O que hoje é conhecido como “olho” é na verdade um órgão responsável pela detecção de luz, encontrado em cerca de 95% das espécies animais conhecidas.⁶ Ele se apresenta de diversas

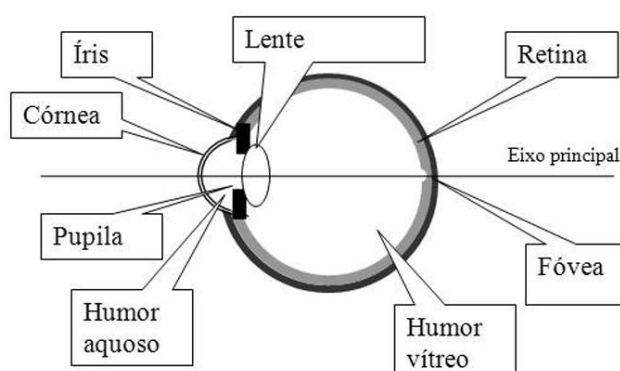
formas entre os seres encontrados na terra, já que ele passou por um processo evolutivo de maneira independente até que chegasse no formato conhecido hoje como olho humano, formado por diversos componentes ópticos. Ele funciona como uma câmera perfeita com lentes ajustáveis, um diafragma e um "chip" fotossensível feito de circuitos neurais ao vivo.

Neste contexto, os limites do espectro visível funcionam de maneira diferente dependendo da espécie animal. Alguns insetos, como abelhas e formigas, por exemplo, possuem olhos que detectam luz em comprimentos de onda que se estendem até a zona do ultravioleta (<400 nm).⁷ Já os seres humanos, como dito anteriormente, se limitam a faixa de 400 a 700 nm. A partir disso, o olho humano atuará como um dispositivo óptico sensível aos comprimentos de onda que formam o conjunto de cores visíveis, que irá desempenhar funções de formação e processamento de imagem em conexão com o cérebro.⁵

A princípio, quando uma pessoa olha para algum objeto, raios de luz são transmitidos do objeto para o olho humano, que irá focar a luz e detectá-la através da pupila, um orifício do olho por onde passa a luz. Na superfície oposta a pupila, encontra-se a retina, local onde a luz irá convergir e onde se forma a imagem propriamente dita, de maneira invertida.^{4,5}

A Figura 1 abaixo apresenta um esquema de um olho humano e de seus componentes ópticos, como a pupila e a retina.

Figura 1 - Principais componentes ópticos do olho humano.

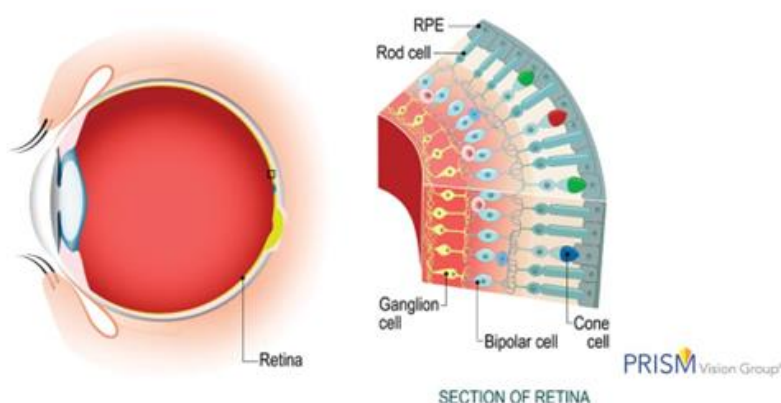


Fonte- HELENE (2011).

A retina é uma região revestida por células sensíveis conhecidas como cones e bastonetes, em uma razão de aproximadamente 120:1, respectivamente^{6,8}. Essas células são

responsáveis por absorver os fótons e transformá-los em impulsos nervosos, que irão interagir com o nervo óptico e enviá-los para o cérebro, que irá interpretar e processar as imagens. O olho humano possui cerca de 115 a 120 milhões de bastonetes, que são células muito sensíveis a todos os comprimentos de onda e são responsáveis pela detecção da forma dos objetos, atuando principalmente sob luz fraca, como durante a atividade noturna. Já em relação aos cones, o olho humano possui cerca de 6,8 milhões dessas células, que necessitam de níveis de luminosidade mais elevados, como durante a atividade diurna, e são responsáveis pela visão tricromática das cores.^{4,8,9} A Figura 2 abaixo mostra a estrutura de uma retina de um olho humano.

Figura 2 - Principais componentes ópticos e estrutura da retina.



Fonte- PRISM (2021).

3.3 RETINITE PIGMENTOSA

A cegueira legal é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma deficiência visual de indivíduos que apresentem uma de duas condições: visão corrigida do melhor olho de 20/400 ou menor; ou um diâmetro mais largo do campo visual inferior a 20° de arco. De acordo com esta definição, a primeira estimativa global sobre deficiência visual é datada de 1972, com números de 10 a 15 milhões de pessoas portadoras de cegueira legal. De acordo com a IAPB (Agência Internacional para a Prevenção da Cegueira), é estimado, para o ano de 2050, cerca de 1,7 bilhões de pessoas com deficiência visual, e dentre essas, cerca de 61 milhões de pessoas cegas.^{10,11}

Neste contexto, as doenças retinianas, ou seja, aquelas que acometem qualquer camada da retina do olho e até mesmo outras regiões como corpo vítreo, respondem aproximadamente

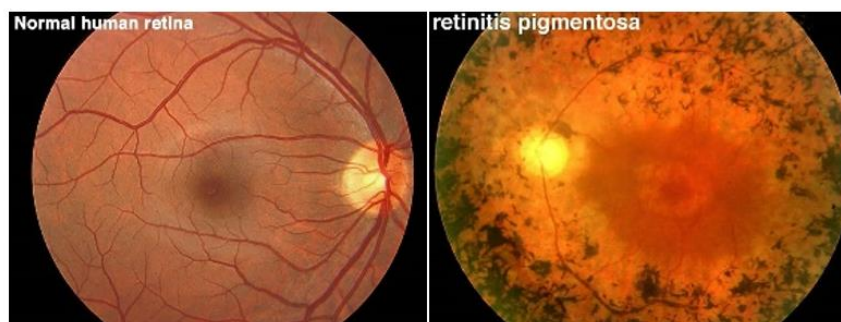
50% das causas de cegueira irreversível.¹² A Retinite Pigmentosa (RP) pode ser definida por um conjunto de doenças degenerativas caracterizadas por disfunção retiniana progressiva envolvendo os fotorreceptores (cones e bastonetes). Ela se apresenta como a causa mais comum de cegueira hereditária, afetando 1 a cada 4 mil indivíduos em escala mundial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que em 2021, havia cerca de 50 mil brasileiros afetados pela Retinite Pigmentosa e 3,6 milhões que carregavam o gene da doença, mas não a manifestavam.¹³

A Retinite Pigmentosa é uma doença caracterizada pela distrofia causada pela perda das células fotorreceptoras, ou seja, os cones e bastonetes encontrados na retina, de maneira que elas vão perdendo gradualmente suas funções, conduzindo a uma redução progressiva da acuidade visual e de campo, a partir da periferia.¹⁴ Segundo o oftalmologista do Hospital de Olhos do Paraná, Carlos Augusto Moreira Júnior:

O paciente sofre uma perda progressiva do campo visual, e tem muita dificuldade para enxergar em ambientes pouco iluminados. À medida em que a doença progride, o campo visual vai diminuindo até ficar como se a pessoa enxergasse através de um tubo. Com isso, o paciente tem dificuldade para caminhar, para se locomover, pois vai batendo nas coisas. Com a progressão maior, o centro da visão também é acometido, e a pessoa para de enxergar vultos, formas, ficando apenas com visão de luz, até que no último estágio, perde totalmente a visão de luz e fica cego. ^{13, p.1}

O diagnóstico é dado através do exame de fundo de olho, onde será observado a existência de pigmentos na retina. Além disso, exames de campo visual podem detectar a deterioração e a progressão da perda do campo visual.¹³ A Figura 3 abaixo mostra a retina de uma pessoa com a retina saudável e a retina de uma pessoa que sofre de Retinite Pigmentosa, onde é possível enxergar pigmentos que caracterizam a doença.

Figura 3 - Retina saudável e retina com retinite pigmentosa



Fonte- ALPHA DIAGNOSE OFTALMOLOGIA (2021).

Embora a Retinite Pigmentosa causar a cegueira principalmente por conta dos danos às células fotorreceptoras, ela também pode causar a atrofia do epitélio pigmentar e formação de espículas ósseas.¹²

3.4 IMPLANTES DE RETINA

A Retinite Pigmentosa é, atualmente, uma doença que possui poucas opções terapêuticas, principalmente para pacientes que já se encontram em estágios avançados da doença. Já foram realizadas pesquisas sobre tratamentos com expressão de genes, mas que não obtiveram resultados promissores.¹²

A partir disso, se torna necessário o estudo de ensaios clínicos de implantes capazes de restaurar a percepção visual do paciente, que devem constituir componentes que irão substituir as funções das células fotorreceptoras do olho, ou seja, os cones e os bastonetes, e excitar os neurônios de saída da retina.

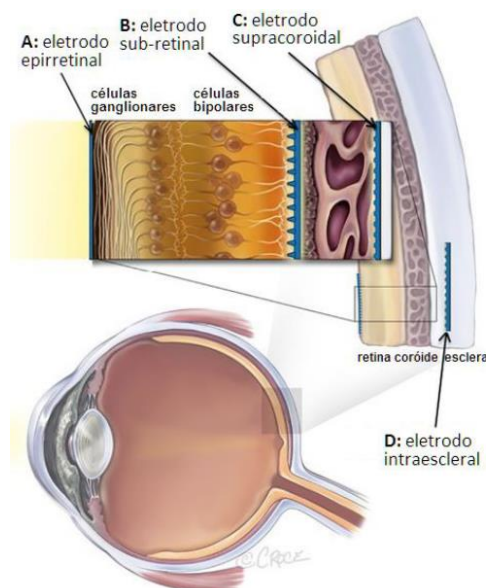
Para a aplicação de um implante de retina em um paciente, é necessário que ele possua o sistema visual intacto, possuindo apenas as células fotorreceptoras lesionadas. Os primeiros indícios de restauração de percepção visual ocorreram no final da década de 1960:

Pacientes cegos com RP tiveram percepção visual com resolução espacial após estimulação elétrica local da parte interna da superfície retiniana. Um dos pacientes submetidos à prova apresentava ausência de percepção luminosa e atingiu uma resolução de 1,75 graus (6/300) (66). Ressalta-se, entretanto, que a maioria dos pacientes necessitaram de um nível de estimulação que se

aproxima de ou excede os limites de segurança dos tecidos aceitos para uso por tempo prolongado. ¹², p.364

Dessa maneira, implantes de retina mais sofisticados e eficientes, capazes de receber maiores estímulos elétricos, vêm sendo grande alvo de estudo através dos anos. Atualmente, os implantes de retina são geralmente instalados em quatro configurações: eletrodo epirretinal, eletrodo sub-retinal, eletrodo supracoroidal e eletrodo intraescleral. Essas configurações se diferem quanto à região do olho em que o implante do olho se encontra, como observado na Figura 4 abaixo.

Figura 4 - Estruturas internas do olho e as quatro regiões estudadas para implantes de eletrodo

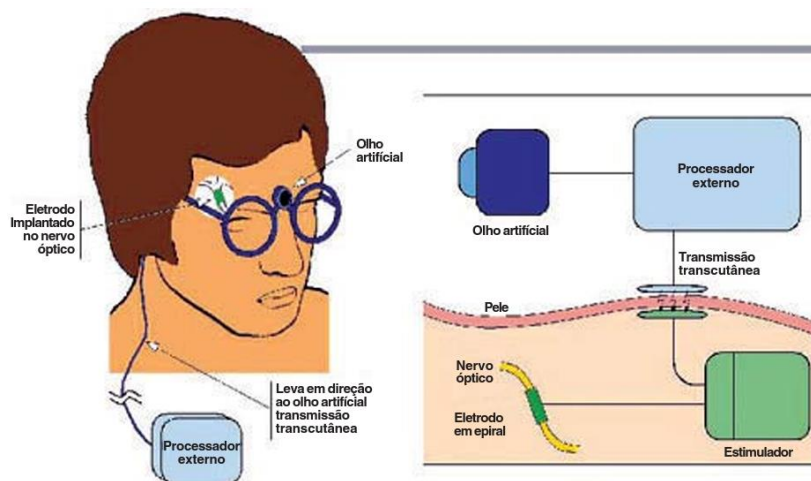


Fonte- Modificado de Ayton et al. (2020).

Uma das principais configurações é a arquitetura epirretiniana, que se baseia no recebimento de estímulos por meio de uma câmera e uma unidade de processamento. Nesse modelo, o implante é colocado no topo da retina interna, na interface com o humor vítreo, em contato com as células ganglionares. Estudos realizados por Stone et al.¹⁵ mostraram que mesmo pacientes de Retinite Pigmentosa possuem um número considerável de células ganglionares saudáveis, o que abriu espaço para o estudo e aplicação de implantes epirretinianos nos pacientes. Dessa maneira, a imagem capturada pela câmera irá ser interpretada pela unidade de processamento, que irá enviar uma mensagem visual em forma sinal gradiente eletrônico até

o implante localizado no topo da retina, que assim irá decodificar os sinais e construir um gradiente eletrônico. Por fim, o dispositivo irá estimular as células ganglionares presentes no olho do paciente, enviando a imagem até o cérebro.^{12,16-19} A Figura 5 abaixo mostra um esquema do funcionamento de um dispositivo epirretiniano.

Figura 5 - Funcionamento de um dispositivo epirretiniano



Fonte- Rodrigues et al. (2004).

Outra importante configuração é a sub-retinal, que constitui na implantação do dispositivo na região onde as células fotorreceptoras foram perdidas, entre as células bipolares e o epitélio pigmentado. Eles imitam mais de perto a anatomia do olho saudável e substitui diretamente as células fotorreceptoras, já que possui microfotodiodos sensíveis à luz, que irão receber os estímulos luminosos e ativar os microelétrodos acoplados a eles, que irão estimular os neurônios da retina.^{12,16-19}

Ainda não se sabe qual a melhor localização para a melhor percepção, com a carga elétrica mais baixa para estimular os neurônios, porém atualmente somente dois tipos de implantes são comerciais: o ARGUS II (epirretiniano) e o Alpha-IMS (sub-retinal). As outras configurações ainda se encontram em testes clínicos. A Figura 6 abaixo mostra os componentes externos (óculos e unidade de processamento de vídeo) e componentes oculares (faixa escleral contendo o eletrodo) utilizados no dispositivo Argus II.

Figura 6 - Componentes do Argus II



Fonte- Modificado de Ayton et al. (2020).

Apesar destes implantes serem uma alternativa para a restauração visual das pessoas portadoras de doenças como a Retinite Pigmentosa, estes dispositivos artificiais são baseados na eletrônica do silício, o que faz com que eles acabem possuindo problemas associados a esse material, como: necessidade de fontes de alimentação, baixa bio-compatibilidade, baixa adesão, complexidade do processo de fabricação, número de eletrodos, tamanho e geometria, níveis elevados de impedância e aquecimento, sendo todos estes fatores prejudiciais para o tecido da retina. Além disso, os dispositivos citados são capazes de conceder apenas uma visão rudimentar aos pacientes.²⁰

3.5 SEMICONDUTORES ORGÂNICOS

A fim de contornar os problemas relacionados aos implantes de retina comerciais à base de silício, novos materiais biocompatíveis estão sendo estudados como alternativa a estes dispositivos. Como destaque, tem-se o caso dos polímeros orgânicos condutores ou semicondutores, que demonstraram eficácia em modelos *in vitro* e *in vivo*, indicando que a natureza orgânica pode promover uma maior interação fisiológica com o tecido neuronal, aumentando assim a resolução espacial dessa classe de dispositivos.²¹ Eles são baseados em moléculas planares, capazes de formar empilhamentos lineares cuja condução ocorre na direção do empilhamento.²²

Os semicondutores orgânicos (SOs) são formados por cristais individuais, pequenas moléculas e polímeros conjugados. São baseados em átomos de carbono conjugados, semelhante a moléculas naturais (e para a molécula da retina, em particular), tendo assim uma

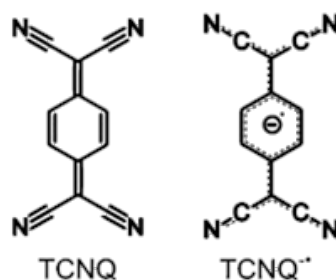
afinidade intrínseca para sistemas biológicos. Eles têm elétrons deslocalizados ao longo de sua cadeia que induzem forte acoplamento com a luz. O uso de materiais baseados em SOs vem recebendo bastante atenção nos últimos anos, devido a possuírem baixo custo, transparente, flexível e leve aos dispositivos semicondutores inorgânicos típicos.²³

Além disso, os SOs são intrinsecamente sensíveis à luz visível, e uma seleção adequada de materiais permite a realização de detecção tricromática.²⁴ Por estas razões, a Eletrônica Orgânica está hoje aproximando-se ao novo conceito de "Bioeletrônica Orgânica".²¹ Em particular, os polímeros conjugados combinam boas propriedades mecânicas e tecnologias de processamento típicos de plástico com as propriedades optoeletrônicas dos semicondutores. Além disso, devido à maciez inerente e ao baixo grau de toxicidade, os SOs constituem excelentes materiais bio-compatíveis para aplicações biológicas, tanto "*in vitro*" como "*in vivo*", permitindo uma interface mais íntima com o bio-ambiente líquido.²⁵ Finalmente, os SOs são capazes de conduzir elétrons e íons e de formar relações estáveis com a água, abrindo um novo canal de comunicação entre a eletrônica e a biologia.

3.6 TCNQ

Entre os SOs conhecidos, a classe baseada no uso do 7,7,8,8-tetracianoquinodimetano (TCNQ) se destaca pela grande quantidade de compostos condutores e semicondutores, cujo mecanismo de condução baseia-se na injeção de elétrons no orbital desocupado de menor energia (LUMO), que pode aceitar elétrons de metais em sistemas do tipo $M^+ TCNQ^-$, formando a classe de semicondutores metal-orgânicos, como KTCNQ e AgTCNQ. A Figura 7 abaixo mostra a estrutura da molécula de TCNQ e da sua forma iônica.

Figura 7 - Estrutura do TCNQ e do TCNQ⁻



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

Esses compostos são formados por reações através da oxidação de iodo ou através de processos redox direto com espécies metálicas, levando a uma grande variedade de materiais baseados em metais que possuem propriedades eletrônicas, paramagnéticas e fotoativas.²⁶ Tem-se, desse modo, que a alta afinidade eletrônica das moléculas de TCNQ acaba por carregá-la, e assim, criar momentos dipolares relativamente fortes perpendiculares a superfície, estabilizando as redes metal-orgânicas.²³ Em meio a isso, o TCNQ possui afinidade eletrônica de 2,88 eV, fazendo assim o papel de doador de elétrons em complexos de transferência de carga.²⁶

Os materiais a base de metais e TCNQ vêm ganhando muita atenção nos últimos anos devido a suas propriedades eletrônicas e ópticas, estando a maioria dos esforços centrados em complexos metálicos como o CuTCNQ e o AgTCNQ, já que complexos de metais alcalinos como o KTCNQ, apesar de possuírem notáveis propriedades, acabam por possuir alta reatividade, o que dificulta a fabricação de dispositivos, fazendo com que ele não tenha tanto enfoque nas pesquisas de materiais semicondutores.²⁷ Porém, é notório ressaltar que moléculas de TCNQ junto a metais alcalinos acabam por se juntar em estruturas metal-orgânicas estáveis e bem definidas, por formarem uma rede bidimensional (2D) que, de acordo com cálculos da teoria funcional da densidade (DFT), fazem os íons de metais alcalinos desempenharem um papel duplo, auxiliando tanto na automontagem da molécula como nas suas propriedades eletrônicas.²³

Além das propriedades condutoras/semicondutoras mencionadas, essenciais para o funcionamento de um dispositivo fotovoltaico, materiais com base no TCNQ são promissores candidatos a fotodetectores por sua estrutura bidimensional fina, resultando na diminuição do tamanho destes dispositivos, além de atuar em fotodetectores na região do visível e com grande resistência mecânica.^{28,29} Apesar do relativo baixo custo da fabricação destes materiais, as características fotovoltaicas SOs com base no TCNQ foram pouco estudadas.

3.7 NANOFIOS DE PRATA

Para a formação de filmes condutores, outros materiais estudados são aqueles pertencentes ao ramo da nanotecnologia, que possuem particularidades interessantes para o desenvolvimento de materiais condutores:

A nanotecnologia é definida como o desenvolvimento e uso de sistemas, dispositivos e materiais funcionais que se encontram na escala nanométrica. Materiais na nanoescala possuem propriedades únicas quando comparadas aos materiais em bulk. Essas novas propriedades permitiram que os nanomateriais encontrassem novas aplicações em diversas áreas. A transição de partículas da microescala para a nanoescala leva a mudanças essenciais nas características físicas e químicas. Isso se deve aos efeitos quânticos, que ficam mais evidentes nessas dimensões, e aos efeitos de superfície, pelo aumento da proporção entre sua área e seu volume. [...] Dimensões nanométricas se aproximam do tamanho que potencializa o comportamento dos elétrons como ondas. Para materiais com um número pequeno de átomos, o comportamento dos elétrons é bem definido para determinados valores de frequências. Estas limitações sobre o movimento dos elétrons, conhecida como confinamento quântico, tem efeito direto sobre diferentes propriedades físicas desses materiais, como por exemplo, o aumento da condutividade elétrica em nanofios de prata.^{30, p.16}

Neste contexto, os materiais revestidos com nanopartículas metálicas, como as de prata (Ag), vêm sendo grande alvo de estudo, já que possuem boas propriedades elétricas e ópticas. Os nanofios de prata (AgNW) se apresentam como ótimos substitutos em relação ao ITO (óxido de índio dopado com estanho), que é muito utilizado como material semicondutor, pois possui elevada condutividade ($10 \Omega/\square$) e transparência (<90%)³¹. Todavia, o ITO não possui as propriedades mecânicas flexíveis que os implantes de retina necessitam, além de possuir um alto custo de produção e um elevado número de matérias primas.

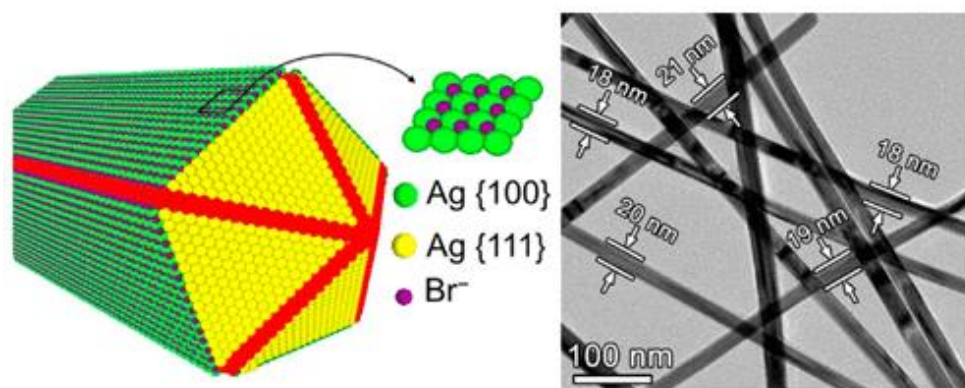
Como alternativa, a prata, por ser o metal com maior condutividade elétrica e térmica, se torna um grande alvo para produção de redes de nanopartículas em formato de nanofios, que proporcionam um filme condutivo (resistência de folha inferior a $100 \Omega/\square$)³¹ e em uma menor densidade de partícula, sobretudo quando houver maior razão comprimento/diâmetro dos nanofios. Isso irá fazer com que sua resistência elétrica seja menor e, conseqüentemente, sua transmitância óptica seja maior (superior a 90%), pois fios mais longos proporcionam um maior número de contato entre eles.^{32,33} Junto a isso, esse material pode ser depositado em diferentes tipos de substratos e possuem propriedades como alta flexibilidade e alta transparência óptica. Ademais, filmes de menor diâmetro (<100nm) ajudam a diminuir o espalhamento da luz, devido ao gradiente do índice de refração, permitindo um melhor acoplamento da luz à matéria, o que os tornam fortes candidatos a serem estudados para compor implantes de retina.

A partir disso, os nanofios de prata possuem várias rotas de síntese, sendo as primeiras registradas na década de 1990, pelos pesquisadores *Health et al* (1997) e *Korgel et al* (1998). Atualmente, uma das rotas mais comuns é o método poliol, que recebe esse nome pela utilização de alguma substância poliol, como o etileno glicol, como solvente e agente redutor. Ele se destaca por ser um método de menor custo e complexidade em relação aos demais, apresentando apenas três etapas: nucleação, evolução de núcleos em sementes e crescimento de sementes em nanocristais.³¹ Além disso, o método poliol providencia a produção de fios com maior razão comprimento/diâmetro:

O processo ocorre por completo em uma solução tendo como componentes mais utilizados; o etileno glicol; polivinilpirrolidona (PVP); brometo de potássio (KBr); cloreto de prata (AgCl) e nitrato de prata (AgNO₃). [...] A adição de KBr no etileno glicol gera os íons Br⁻, e estes íons, juntamente com o etileno glicol, competem entre si pelos ânions de prata (Ag⁺) fornecidos pela redução do AgNO₃ no etileno glicol. Esta competição retarda o fornecimento dos ânions de prata para as sementes de prata fornecidas pelo AgCl, assim formando nanofios mais uniformes e com menores diâmetros. Durante a reação os átomos de Ag produzidos são depositados sobre os defeitos cristalinos das sementes decaédricas, resultando num crescimento dos nanofios ao longo de seus eixos longitudinais, gerando bastões (hastes pentagonais).³¹, p.33-34

A Figura 8 abaixo mostra a estrutura de um nanofio de prata formado a partir do método poliol, assim como uma imagem de microscopia de varredura eletrônica que mostra os diferentes tamanhos dos nano fios produzidos.

Figura 8 - Nanofios de prata formados pelo método poliol



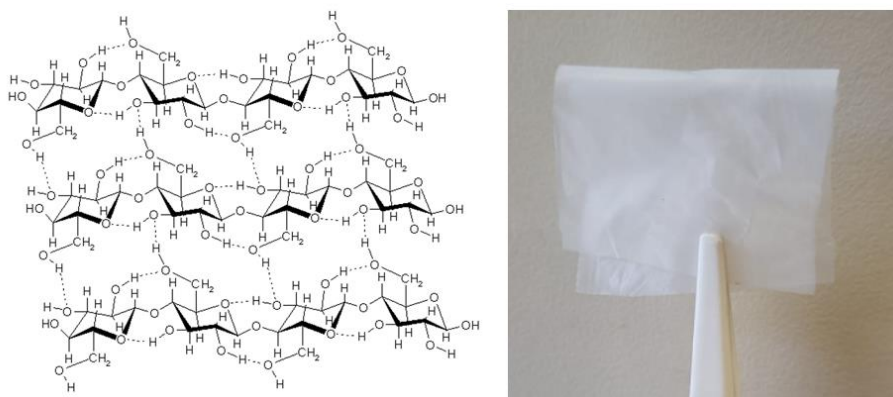
Fonte- Da Silva et al. (2016).

3.8 CELULOSE BACTERIANA

Para a construção de uma retina artificial, é essencial que haja a escolha de um substrato adequado, para que o material semiconductor possa ser depositado e funcione como o planejado. A partir disso, buscou-se um material que fosse flexível, bio-compatível e transparente, para que ele se adeque as necessidades que um implante de retina possui. Dessa maneira, um material conhecido que se encaixa às exigências requeridas é a celulose bacteriana (BC).³⁴⁻³⁷

A celulose é o polímero mais abundante da natureza e de grande aplicação industrial. Ela é formada por cadeia alimentar r não ramificada de moléculas de glicose unidas por ligações do tipo β (1 \rightarrow 4) glicosídicas, e pode ser encontrada na parede celular de células vegetais em conjunto com a lignina e a hemicelulose, além de poder ser sintetizada por certos tipos de bactérias, como a *Komagataeibacter xylinus* e a *Acetobacter xylinum*.³⁸ A Figura 9 abaixo mostra a estrutura química da celulose bacteriana, bem como seu aspecto visual macroscópico.

Figura 9 - Estrutura da celulose bacteriana.



Fonte- Adaptado de Recouvreux (2008).

A celulose produzida por plantas possui a mesma estrutura química da produzida por bactérias, mudando apenas seus aspectos morfológicos. Decorrente da série de processos no qual há um desmembramento do complexo lignina-celulose-poliose para o pré-tratamento da celulose vegetal, com o cuidado em não destruir as fibrilas celulósicas, a obtenção da celulose de origem vegetal é dispendiosa.

Contudo, a celulose bacteriana apresenta maior pureza em relação a celulose vegetal, além de uma maior facilidade em sua purificação envolvendo apenas o uso de soluções diluídas de hidróxido de sódio. Além disso, a BC possui alta cristalinidade e fibras manométricas, o que provém a ela boas propriedades mecânicas, baixo coeficiente de expansão térmica e alto módulo de Young (15-30 GPa) se comparado à CV (5,5-12,6 GPa).³⁶ Junto a isso, a CB possui vantagens como o alto grau de pureza, facilidade de purificação, o que leva a geração de menores quantidades de resíduos, boas propriedades mecânicas e térmicas, alto grau de cristalinidade, biocompatibilidade, elasticidade, adaptabilidade, transparência, capacidade de retenção (99% de sua massa)³⁹ e liberação de água, grande porosidade e estabilidade química.⁴⁰

Os primeiros estudos envolvendo a celulose bacteriana foram realizados no ano de 1886, pelo pesquisador Adrian Brown, a partir da bactéria *Acetobacter xylinum*.³⁹ Hoje em dia, a celulose bacteriana vêm sendo um alvo recente de pesquisas envolvendo biomateriais para aplicações biológicas:

Os avanços recentes na área de biomateriais e suas aplicações em áreas biomédicas e de engenharia de tecidos mostram o grande potencial de vários polissacarídeos no desenvolvimento de novas classes de materiais médicos. A CB pertence a uma das classes mais promissoras desses biopolímeros. Entretanto, seu potencial para transformação em produto de alto valor biotecnológico ainda não foi completamente explorado. ^{38, p.3}

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 FILMES DE KTCNQ

Os filmes contendo KTCNQ foram formados a partir da metodologia descrita por Ramanathan e Colorado ²⁷, em que a celulose bacteriana, em recortes de 35x35 mm², foi inicialmente tratada com uma solução de KOH 0,1 mol. L⁻¹ durante uma hora e depois passa por uma secagem em estufa por 24 horas. A celulose bacteriana foi produzida por um meio de cultivo pelo Prof. Dr. Hernane da Silva Barud, da Universidade de Araraquara (UNIARA).

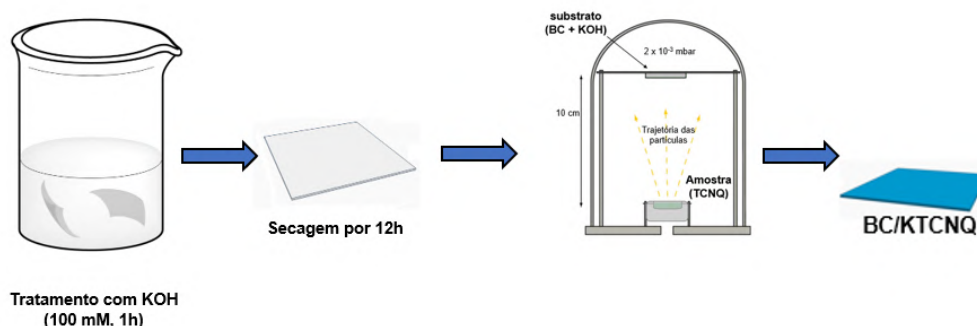
Em seguida, será depositado o composto orgânico TCNQ, e, durante esse processo, ocorre a formação do semicondutor KTCNQ através da seguinte reação que ocorre na superfície do substrato:



A deposição do TCQN foi realizada através de 2 métodos diferentes, via condições brandas de temperatura: o primeiro método foi pela deposição térmica (DT, 150 °C, 2.10⁻³ mbar); e o segundo método foi uma deposição a partir de um sistema sólido-líquido (clorofórmio).

O primeiro método foi realizado a partir da deposição termorresistiva de 20 mg de TCNQ a 150 ± 5 °C por 30 minutos sob pressão 200 mPa (bomba de vácuo Edwards VR5), em que ocorre a redução da molécula orgânica e, conseqüentemente, a formação do KTCNQ in situ, formando um filme de coloração azulada. O esquema da deposição se encontra ilustrado na Figura 10 abaixo:

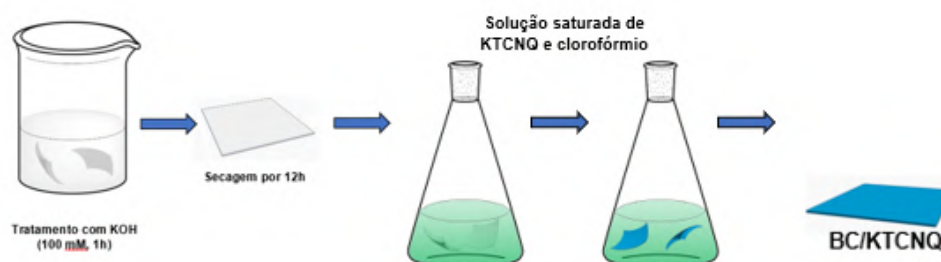
Figura 10 - Esquema de deposição térmica de KTCNQ



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

O segundo método consiste em adicionar o filme previamente tratado com KOH em uma solução saturada dos cristais de TCNQ em clorofórmio, formando um sistema líquido-sólido que irá formar o semicondutor KTCNQ no substrato de celulose bacteriana. O clorofórmio foi escolhido como solvente após uma série de testes com outros solventes (etanol, metanol, acetonitrila, entre outros), a fim de se encontrar o solvente com maior solubilidade por parte do KTCNQ. O esquema de deposição está ilustrado na Figura 11 abaixo:

Figura 11 - Esquema sólido-líquido para deposição de KTCNQ

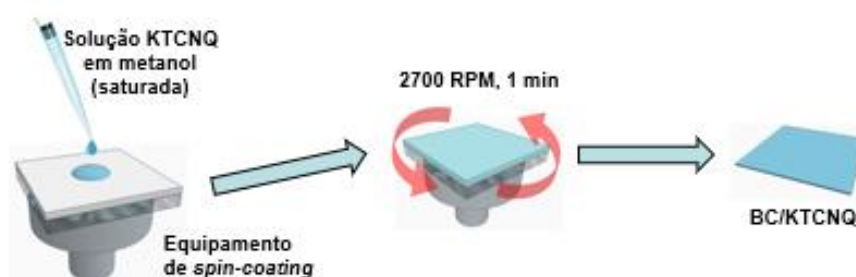


Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

Junto a esses dois métodos, um terceiro método foi empregado, em que não houve o tratamento prévio da celulose bacteriana com KOH, e sim a deposição direta de uma solução do organometálico. Neste método, foi preparada uma solução contendo metanol saturada com cristais de KTCNQ. Os cristais foram produzidos através de uma reação do TCNQ com o KOH ou KI, posteriormente lavados com clorofórmio. O metanol foi escolhido como solvente pois ele não degrada o metalorgânico como acontece com outros solventes. A solução de metanol com KTCNQ foi filtrada em filtro de ptfe (politetrafluoretileno, 0,45 μ m).

Para a deposição da solução, foram cortadas tiras de celulose bacteriana de 25x25 mm, que em seguida foram posicionadas em um equipamento SPINCOATER P6700 (SC) com uma programação de rotação final de 2700 rpm por 30 segundos. A cada ciclo, foi depositado no centro da celulose 150 μ L da solução de KTCNQ, repetindo o processo a cada adição. Por fim, a celulose foi seca em um dessecador na presença de sílica por 12 horas. O esquema de deposição está ilustrado na Figura 12 abaixo.

Figura 12 - Sistema Spin-Coating para deposição de KTCNQ

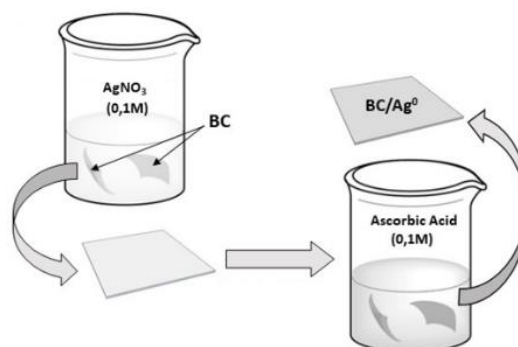


Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

4.2 FILMES DE AgTCNQ

Para a produção de filmes de AgTCNQ, foram inicialmente recortados de celulose bacteriana de aproximadamente (3x2 cm), que posteriormente foram suspensos em uma solução aquosa de 0,2 M de AgNO_3 (338 mg em 20 mL) sob leve agitação por aproximadamente 30 minutos. Em seguida, os filmes foram adicionados em uma solução 1 M de citrato de sódio com ácido ascórbico (1,47 g e 880 mg, respectivamente, em 5 mL), sendo que este último atuará como redutor de prata, que formará filmes contendo Ag^0 .

Logo em seguida, esses filmes foram lavados com água afim de retirar o excesso de redutor neles. O esquema desta etapa está ilustrado na Figura 13 abaixo:

Figura 13 - Redução da prata para os filmes BC/AgTCNQ

Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

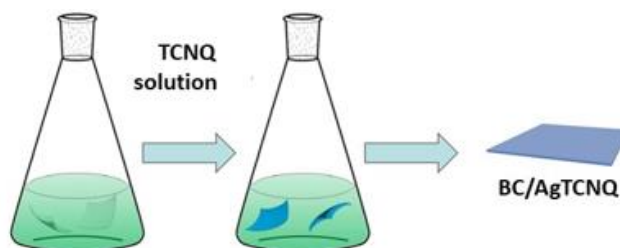
Junto a isso, foram empregadas duas diferentes metodologias para se retirar o excesso de nitrato de prata e Ag^0 : a primeira é a partir da secagem com papel de filtro e a segunda a partir da utilização de uma baqueta de vidro e uma lâmina de microscópio, em que a baqueta passa e cima da lâmina contendo o filme, retirando o excesso.

Figura 14 - Filmes BC/Ag⁰

Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

Por fim, os filmes foram inseridos em uma solução contendo TCNQ em acetonitrila (50 mg em 15 mL), deixando em repouso por 48 horas. Dessa maneira, o Ag^0 irá reagir com o composto orgânico, formando o semicondutor AgTCNQ na celulose bacteriana, possuindo uma coloração azulada escura. O esquema desta síntese está ilustrado na Figura 15 abaixo, assim como a reação que ocorre.

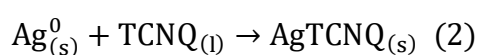
Figura 15 - Formação dos filmes BC/AgTCNQ



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

Foi realizada uma metodologia semelhante para a produção dos filmes, em que foi utilizado o NaBH_4 como redutor da prata (100 mg em 10 mL), porém não obtivemos o resultado esperado, já que houve a formação de NaOH , que pode acabar reagindo com os compostos envolvidos.

Junto a isso, uma segunda metodologia foi realizada para produzir filmes de AgTCNQ , em que se utilizou filmes já depositados com KTCNQ . Para isso, os filmes foram adicionados a uma solução aquosa de AgNO_3 (50 mg em 2 mL), ficando em repouso durante 48 horas. Após a síntese, os filmes foram lavados com água afim de se retirar o excesso. O AgNO_3 em excesso reagiu com o KTCNQ , formando o semicondutor AgTCNQ , de acordo com a reação abaixo.



4.3 FILMES HÍBRIDOS DE AgTCNQ E NANOFIOS DE PRATA

A fim de se obter filmes ainda mais condutivos, um terceiro tipo de filme foi desenvolvido, utilizando celulose bacteriana, o semicondutor AgTCNQ , que foi sintetizado pelo mesmo método citado anteriormente, e nanofios de prata (AgNW), que foram sintetizados a partir do método poli-ol utilizado por da Silva et al. 2016⁴¹. Os nanofios de prata foram sintetizados e fornecidos pelo Prof. Dr. Maurício Cavicchioli, da Universidade de Araraquara (UNIARA), que auxilia no desenvolvimento do projeto.

Com a formação dos nanofios, eles foram depositados, via condições brandas de temperatura, na superfície de quadrados de celulose bacteriana de aproximadamente (25 cm^2) através de um aparelho de aerógrafo, até que o filme adquirisse um revestimento completo das nanopartículas. Foram depositados, em solução de etanol, $0,2 \text{ mg/mL}$. Em seguida, utilizando novamente o aerógrafo, foi depositado por cima o semiconductor AgTCNQ, de maneira semelhante a deposição dos nanofios, utilizando 1 mg/mL em solução de acetronitrila. O kit utilizado foi o Aerógrafo com Acessórios 13pcs VONDER.

Por fim, os filmes foram deixados secando por 48 horas, resultando em filmes híbridos de coloração azulada, como mostra o esquema da Figura 16 abaixo.

Figura 16 - Formação dos filmes híbridos de AgNW e AgTCNQ



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

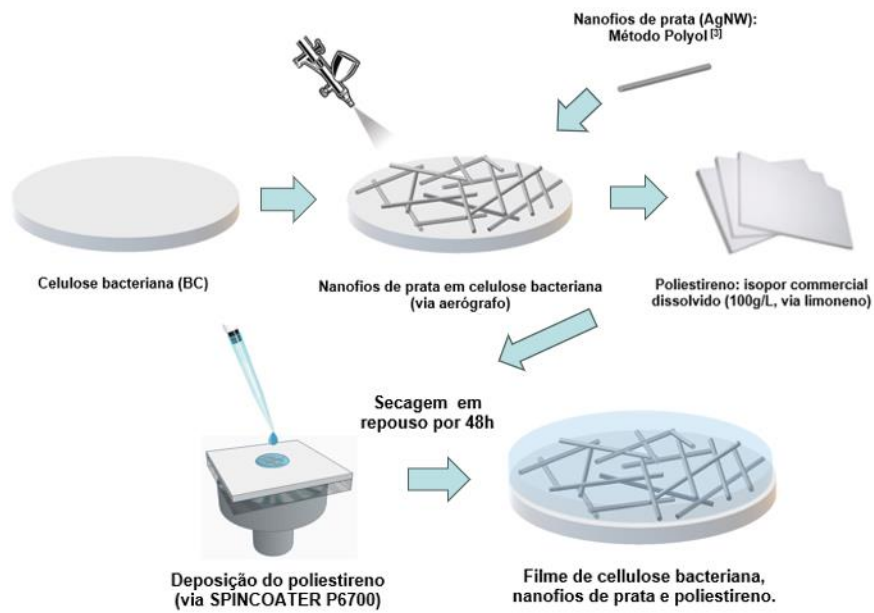
4.4 FILMES DE AgNW E POLIESTIRENO

Os nanofios de prata foram sintetizados a partir da mesma metodologia anterior (da Silva et al. 2016 ⁴¹), que em seguida foram depositados, em condições brandas de temperatura, na superfície dos filmes de quadrados de celulose bacteriana de aproximadamente (25 cm^2), a partir da utilização do kit de aerógrafo utilizado anteriormente. Foram depositados 20 mL a partir da solução inicial

Em seguida, a fim de fornecer aos filmes uma maior estabilidade mecânica, utilizando o equipamento SPINCOATER P6700 (1000 RPM por 1 minuto), foi depositado poliestireno acima dos filmes (100g/L , via limoneno), para fixar os nanofios de prata em BC e auxiliar na aderência. O limoneno foi utilizado para dissolver o poliestireno retirado de embalagens de isopor, com o propósito de realizar um projeto mais sustentável. Finalmente, os filmes foram

deixados secando em repouso por 48 horas em estufa a 50°C. O esquema desta metodologia está ilustrado na Figura 17 abaixo:

Figura 17- Esquema de síntese de filmes de AgNW com PS



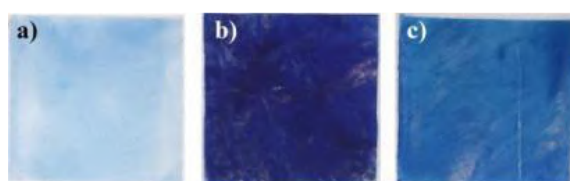
Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 CARACTERIZAÇÕES DOS FILMES DE KTCNQ E AgTCNQ

A Figura 18 mostra os filmes de BC/KTCNQ formados pelas três metodologias abordadas neste trabalho: método spin-coating (a), método deposição térmica (b) e método sistema sólido-líquido (c).

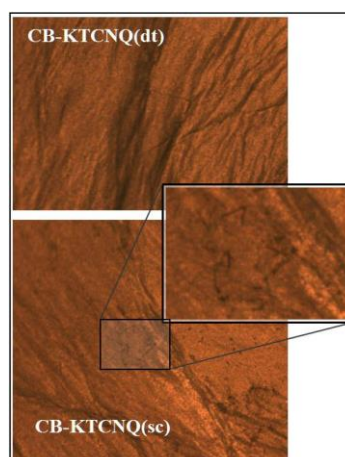
Figura 18 - Filmes BC/KTCNQ: a) método spin-coating; b) método deposição térmica; c) método sistema sólido-líquido



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

Junto a isso, a Figura 19 abaixo também mostra os filmes de celulose bacteriana constituídos com KTCNQ, obtidos via método de deposição térmica (DT) e via método spin-coating (SC). A partir disso, é possível observar que os filmes preparados a partir do método SC apresentaram partículas micro cristalinas de KTCNQ, o que não é possível observar nos filmes preparados pelo método DT. Portanto, pode-se concluir que os filmes de BC-KTCNQ (dt) apresentam uma maior homogeneidade em relação aos filmes de BC-KTCNQ (SC).

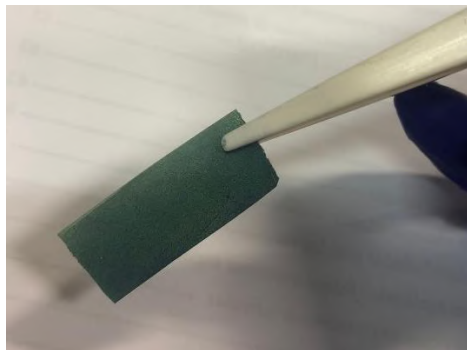
Figura 19 - Filmes obtidos para as técnicas de deposição térmica (acima) e spin-coating (abaixo).



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

Em seguida, a Figura 20 abaixo mostra uma amostra de filme de BC/AgTCNQ produzida através da metodologia apresentada.

Figura 20 - Filme de BC/AgTCNQ



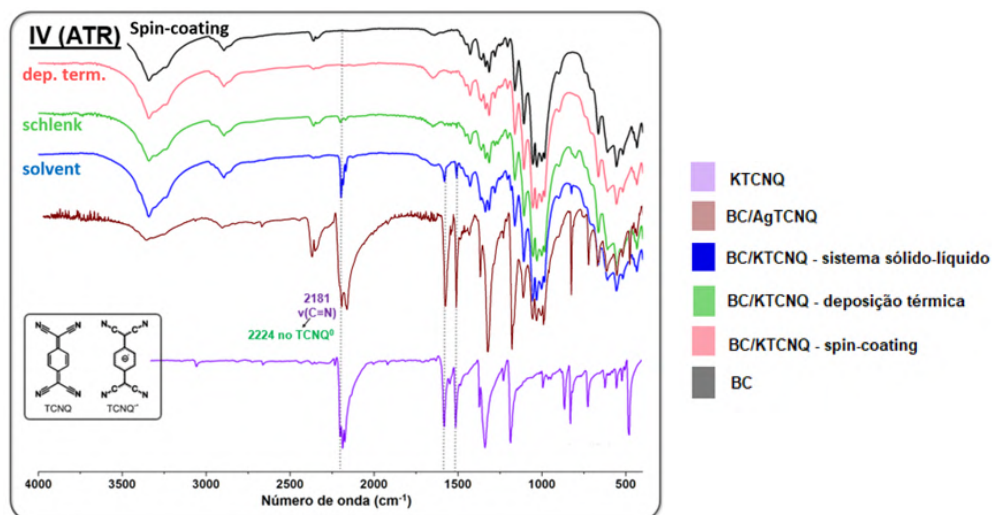
Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

5.1.1 IV-ATR

A caracterização IV é uma técnica de análise química que utiliza a espectroscopia IV (infravermelho) para estudar a absorção, reflexão ou transmissão de radiação IV por uma amostra, baseada na interação da radiação com as vibrações moleculares do composto, permitindo identificar grupos funcionais e características estruturais das moléculas em uma amostra.

Desse modo, foi realizada a caracterização IV dos filmes de celulose bacteriana e KTCNQ, a fim de se estudar os diferentes métodos de deposição realizados e suas diferenças estruturais. A caracterização foi realizada no equipamento espectrômetro Nicolet, modelo IS5 Thermo Scientific, no Laboratório de Multiusuários do Instituto de Química da UNESP, através de análises utilizando FT-IR (Infravermelho utilizando a transformada de Fourier), em que é utilizado um interferômetro de transformada de Fourier para gerar um espectro interferométrico, que é então transformado em um espectro no domínio do tempo e, finalmente, convertido em um espectro no domínio da frequência (infravermelho). A caracterização está representada na Figura 21 abaixo.

Figura 21 - Espectros IV-ATR dos filmes de BC/KTCNQ e BC/AgTCNQ



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

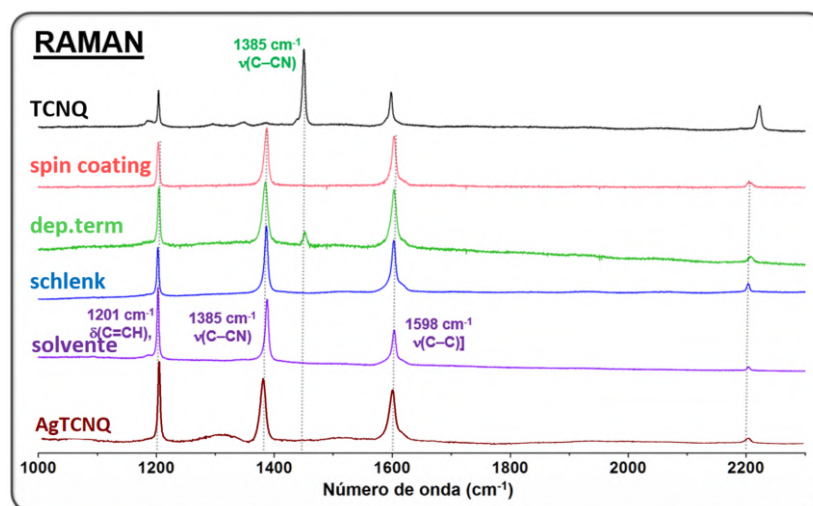
Com esse resultado, é possível identificar sinais pouco intensos do radical TCNQ aniônico nos filmes de celuloses bacterianas, já que houve um preenchimento dos orbitais antiligantes. Isso provocou o estiramento assimétrico da ligação $C\equiv N$, o que ocasiona um deslocamento do sinal para um menor número de onda, em comparação ao $TCNQ^0$.

5.1.2 RAMAN

A caracterização RAMAN é uma técnica de análise espectral que utiliza a espectroscopia Raman para estudar as propriedades vibracionais de uma amostra, baseada na interação da luz com as vibrações moleculares do composto, que resulta em uma mudança na energia da luz espalhada, característico de cada molécula, podendo, portanto, ser usado para identificar a presença e a estrutura das moléculas em uma amostra.

Assim, foi realizada a caracterização RAMAN dos filmes de celulose bacteriana, KTCNQ e AgTCNQ, representada na Figura 22 abaixo. O espectrômetro de Raman é composto por componentes como uma fonte de laser para fornecer a luz incidente, um sistema de dispersão para separar a luz dispersa de acordo com suas diferentes frequências, e um detector para registrar o espectro Raman resultante. Ele foi realizado no espectrômetro Bruker, modelo RAMII, do departamento de química analítica, físico-química e inorgânica do Instituto de Química da UNESP.

Figura 22 - Espectros RAMAN dos filmes BC/KTCNQ e BC/AgTCNQ.



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

A partir da figura acima, é possível perceber que, enquanto os sinais no espectro IV-ATR se encontram atenuados, os sinais no espectro RAMAN mostram a presença do KTCNQ (1201 cm^{-1} $\delta(\text{C=CH})$, 1385 cm^{-1} $\nu(\text{C-CN})$ e 1598 cm^{-1} $\nu(\text{C=C})$) e TCNQ⁰ (1450 cm^{-1} $\nu(\text{C-CN})$) de maneira mais acentuada. O mesmo ocorre com os sinais do AgTCNQ.

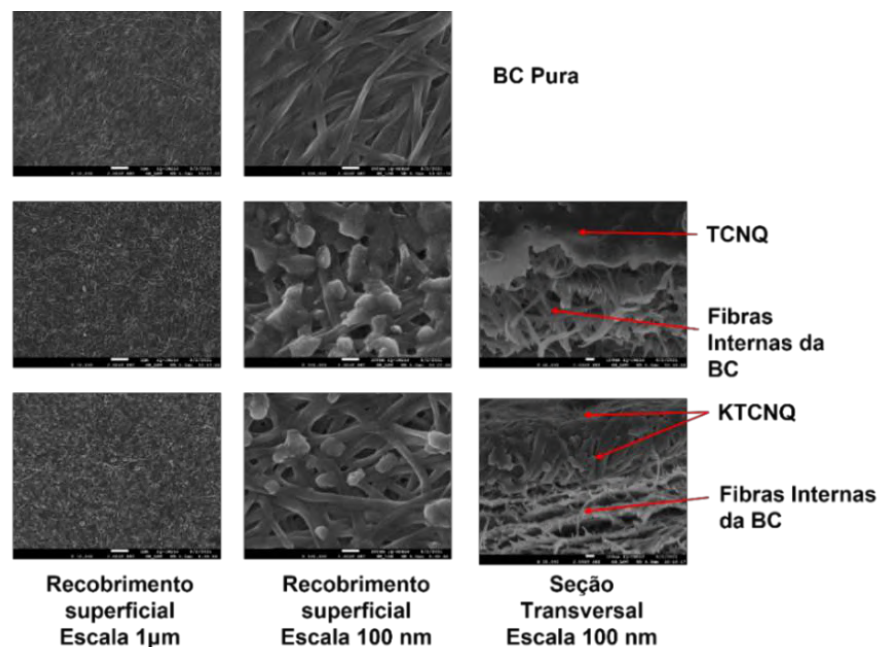
Ademais, a partir da análise do espectro, percebe-se que, para os filmes de BC/KTCNQ, aqueles preparados pelo método de deposição térmica obtiveram um menor grau de pureza em comparação aos demais métodos, o que se comprova pela maior presença de TCNQ⁰ em seu espectro. Porém, mesmo com esse menor grau de pureza, os filmes preparados pelo método de deposição térmica ainda são compostos majoritariamente pelo semicondutor KTCNQ.

5.1.3 Microscopia Eletrônica de Varredura

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) é uma técnica de imagem amplamente utilizada na área de química para visualização de estruturas em escala micro e nanométrica, que utiliza elétrons para gerar imagens de alta resolução da superfície de amostras. Nesta caracterização, Um feixe de elétrons é direcionado para a amostra, e a interação dos elétrons com a amostra gera sinais que são detectados para formar uma imagem. A Figura 23 representa as imagens da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos filmes de KTCNQ em celulose

bacteriana. O equipamento utilizado foi o Microscópio Eletrônico de Varredura Marca JEOL, modelo JSM-IT500HR, equipado com detectores de elétrons secundários (SE) e retoespelhados (BSE), além de análise química (X-ray energy dispersive spectroscopy – XEDS), operando no modo de alto vácuo, do Instituto de Química da UNESP.

Figura 23 - Imagens de MEV dos filmes BC/KTCNQ

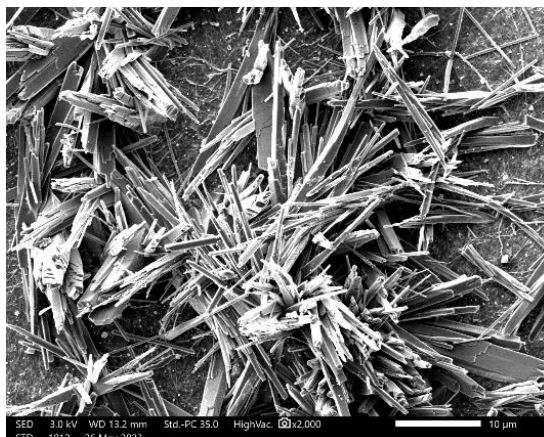


Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

A partir da Figura 23, nota-se que as celuloses bacterianas obtiveram um recobrimento com o semicondutor de maneira satisfatória. Junto a isso, há a formação de micro cristais com características lamelares e aglomerado, dispersas pelas fibras da celulose, o que caracteriza a formação do semicondutor KTCNQ.

Junto a isso, a Figura 24 abaixo mostra o MEV realizado nos filmes de AgTCNQ em celulose bacteriana, em que novamente pode-se observar que os filmes de BC obtiveram um recobrimento satisfatório do semicondutor.

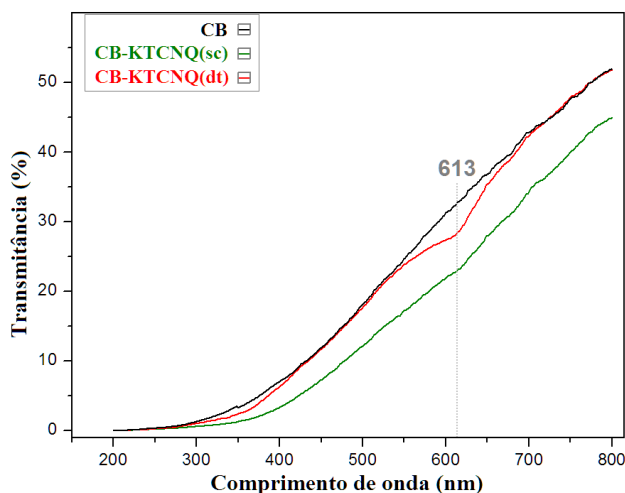
Figura 24- Imagens de MEV dos filmes BC/AgTCNQ



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

5.1.4 Transmitância Óptica

Os espectros de transmitância óptica demonstram a quantidade de luz que é transmitida através de um material em diferentes comprimentos de onda, o que é de grande importância se tratando de materiais propensos a serem utilizados em implantes de retina. Dessa maneira, a Figura 25 abaixo representa o espectro de transmitância óptica dos filmes formados pelos métodos spin-coating (SC) e deposição térmica (DT), além da celulose bacteriana pura (CB). A transmitância óptica foi realizada no mesmo espectrofotômetro da caracterização FT-IR, do departamento de química inorgânica do Instituto de Química da UNESP, um dispositivo utilizado para medir a transmitância de uma substância em função do comprimento de onda da luz. Ele emite luz através de uma amostra e mede a quantidade de luz que passa através dela. A partir dessas medições, é possível calcular a transmitância.

Figura 25 - Espectros de transmitância óptica dos filmes BC/KTCNQ

Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

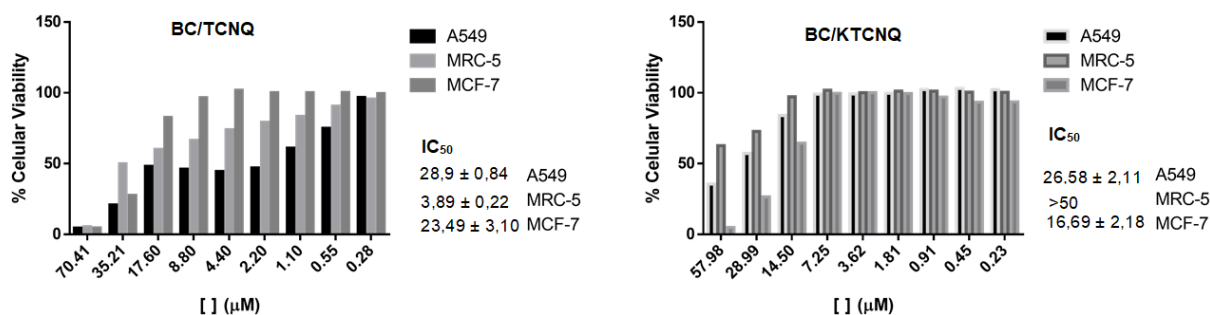
Neste contexto, são esperadas duas bandas de transferência de carga metal-ligante em 356 e 613 nm para os filmes de celulose bacteriana com a presença do semiconductor KTCNQ, para ambos os métodos. Porém, a banda de 356 nm não é perceptível no espectro acima, o que provavelmente se deve ao fato de que o diâmetro das fibras da BC na superfície do substrato promoveu o espalhamento da luz em comprimentos de onda menores.

Junto a isso, nota-se que os filmes obtidos via SC (12% em 500 nm) apresentaram uma menor transmitância em comparação aos demais, estes virtualmente equivalentes (18% em 500 nm). Isso provavelmente se deve ao menor grau de hidratação das fibras da celulose bacteriana devido ao uso do metanol como solvente no método spin-coating, já que as moléculas de água possuem função estrutural na membrana de celulose.

5.1.5 Ensaios de Citotoxicidade – Viabilidade Celular

Os ensaios de citotoxicidade são métodos usados para avaliar a capacidade de um material em danificar ou destruir células vivas. Existem várias técnicas para realizar ensaios de citotoxicidade, incluindo a medida da viabilidade celular, que é o método representado na Figura 26 abaixo acerca dos filmes de KTCNQ obtidos.

Figura 26 - Ensaios de citotoxicidade dos filmes BC/KTCNQ



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

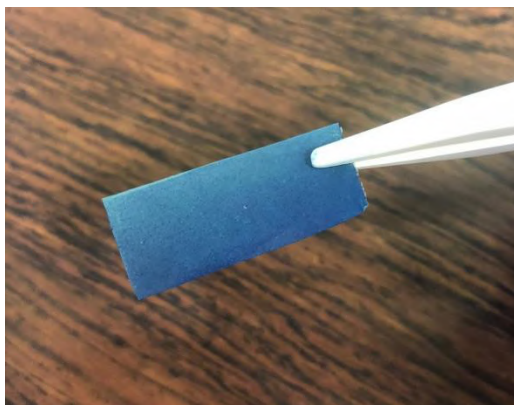
Neste ensaio, para a determinação do potencial citotóxico, obteve-se o valor de IC₅₀ (menor concentração com a qual o material inibi 50 % da viabilidade celular) dos filmes preparados. Junto a isso, os ensaios de viabilidade foram realizados frente a linhagem modelo não tumoral MRC-5 (fibroblasto) e duas culturas tumorais MCF-7 (mama) e A549 (pulmão). O protocolo seguiu a recomendação da ISO 10993-5 que trata sobre testes de citotoxicidade para dispositivos biomédicos.

A partir disso, é notório que ambos os filmes apresentaram ação moderada na presença de células de rápida proliferação. Todavia, aspirando a produção de implantes de retina a partir de semicondutores como o KTCNQ, a conversão de TCNQ para KTCNQ se torna fundamental pelo fato de que, quando em sua forma iônica (TCNQ⁻), o material não tem citotoxicidade considerável (IC₅₀ > 50 µM) frente a linhagem padrão não tumoral MRC-5, com viabilidade superior a 70%, sendo considerado atóxico.

5.2 CARACTERIZAÇÕES DOS FILMES HÍBRIDOS AgTCNQ e AgNW

A Figura 27 mostra uma amostra de filme híbrido de BC/AgTCNQ/AgNW, formados pela metodologia abordada neste trabalho.

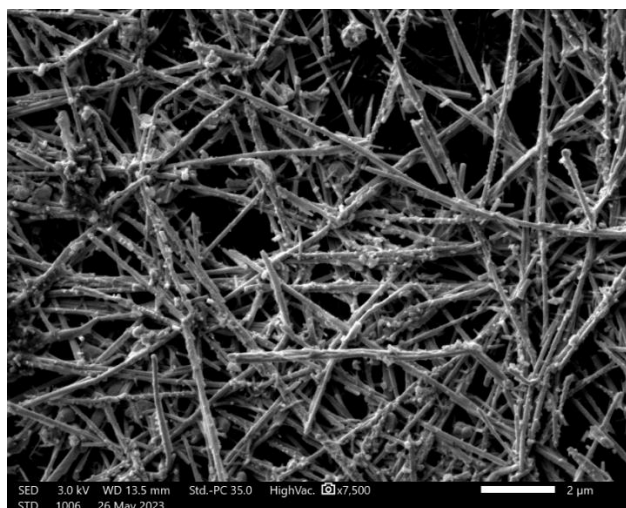
Figura 27 - Filme híbrido de BC/AgTCNQ e AgNW



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

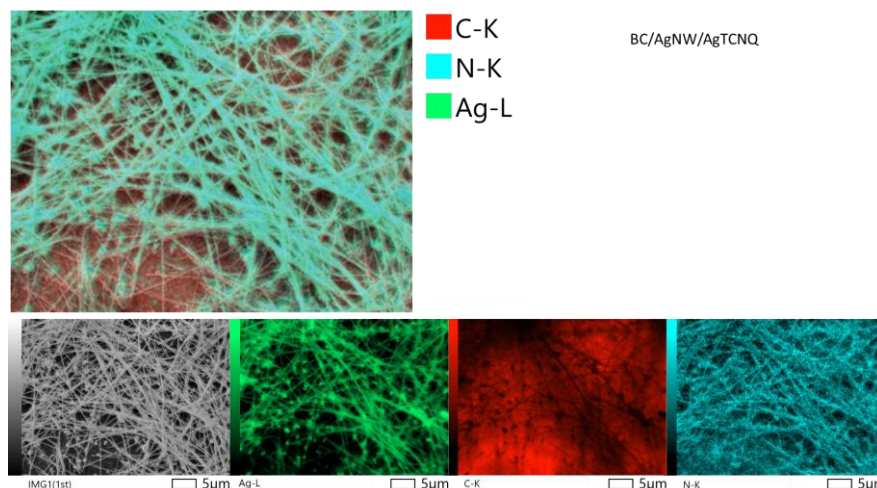
Junto a isso, foi realizado um ensaio de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), para uma visualização da estrutura em escala micro e nanométrica. O ensaio pode ser observado nas Figuras 28 e 29 abaixo.

Figura 28 - Imagens de MEV dos filmes BC/AgTCNQ e AgNW



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

Figura 29 - Imagens de MEV (por componente) dos filmes BC/AgTCNQ e AgNW



Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

. A partir disso, ao observar o mapa do nitrogênio na Figura 29, percebe-se a presença do AgTCNQ na superfície dos nanofios de prata. Com isso, surge a hipótese que o AgTCNQ auxilie na condução das nanopartículas nas regiões de menor condutividade, ou seja, nas regiões sem contato entre os fios, já que ele se mostra presente na superfície dessas regiões. Essa hipótese ainda precisa ser estudada, e mais testes serão realizados para isso.

Junto a isso, observa-se uma melhor na estabilidade mecânica dos nanofios com a adição de AgTCNQ, já que sem o semiconductor orgânico, os nanofios não se fixam muito bem na superfície da celulose bacteriana. Desse modo, é possível manusear o AgTCNQ sem que haja perdas na camada de AgNW.

5.3 TESTES DE RESISTÊNCIA DE FOLHA DOS FILMES DE TCNQ

Por fim, foi realizado um teste de resistência de folha em todos os filmes de BC/KTCNQ, BC/AgTCNQ e BC/AgTCNQ/AgNW desenvolvidos, com a finalidade de averiguar seus níveis de condutividade, para que assim possam ser aplicados em implantes de retina. A Tabela 1 abaixo mostra os resultados obtidos. Os ensaios de resistência de folha foram realizados com o auxílio do Dr. Cristiano Legnani, da Universidade Federal de Juiz de Fora, via Hall effect Measurement System HMS-3000, da Ecopia, utilizando-se eletrodo de 4 pontas do tipo PCB Sample Holder voltagem de 12 V a temperatura ambiente (25°C).

Tabela 1 - Teste de Resistência de Folha dos filmes de TCNQ.

Material	Resistência (Ω/\square)
BC-HCl	$2,07 \cdot 10^{10}$
BC/KTCNQ (sólido-líquido)	$1,44 \cdot 10^9$
BC/AgTCNQ	$1,28 \cdot 10^8$
BC/ AgNW (baixa concentração)	$1,27 \cdot 10^8$
BC/AgTCNQ/AgNW	$3,45 \cdot 10^3$

Fonte- Elaborada pelo Autor (2022).

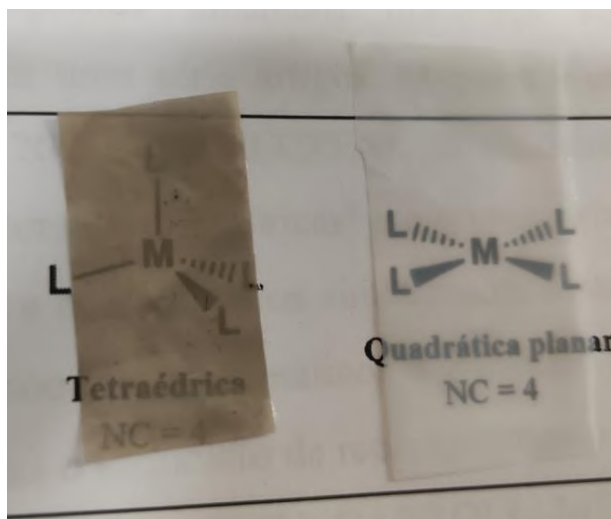
É importante ressaltar que os filmes de BC/AgNW mostrados na tabela são aqueles formados antes da adição de AgTCNQ em sua superfície, em que alguns apresentaram grandes valores de condução e outros não. Aqueles com baixa condutividade foram separados e recobertos com o semicondutor orgânico, a fim de se estudar a melhora de sua condutividade com a formação de filmes híbridos.

Assim, a partir dos resultados, nota-se pouca melhora nas características condutivas dos filmes contendo apenas os materiais baseados em TCNQ. Porém, verifica-se uma grande diminuição da resistência de folha dos substratos após a adição do AgTCNQ em comparação aos demais filmes, indicando que a inclusão do complexo auxilia no contato entre os fios de prata contidos no substrato além de sua estabilidade mecânica.

5.4 CARACTERIZAÇÕES DOS FILMES DE BC/AgNW/PS

A Figura 30 abaixo mostra uma amostra do filme de BC/AgNW/OS sintetizada a partir da metodologia abordada neste trabalho, em comparação a uma folha de celulose pura do mesmo tamanho do filme. A partir dessa figura, é possível observar que mesmo com os compostos depositados, o filme ainda permanecesse com certo grau de transparência, o que é uma característica vantajosa para a produção de implantes de retina.

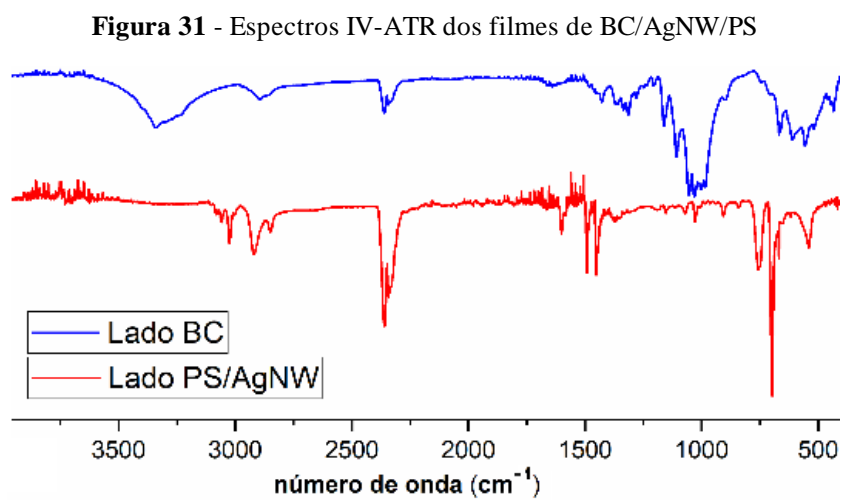
Figura 30 - Filme de BC/AgNW/OS (esquerda) e filme de celulose pura (direita).



Fonte- Elaborada pelo Autor (2023).

5.4.1 IV-ATR

Foi realizada a caracterização IV dos filmes de BC/AgNW/PS, a fim de se estudar os diferentes métodos de deposição realizados e suas diferenças estruturais. A caracterização está representada na Figura 31 abaixo.



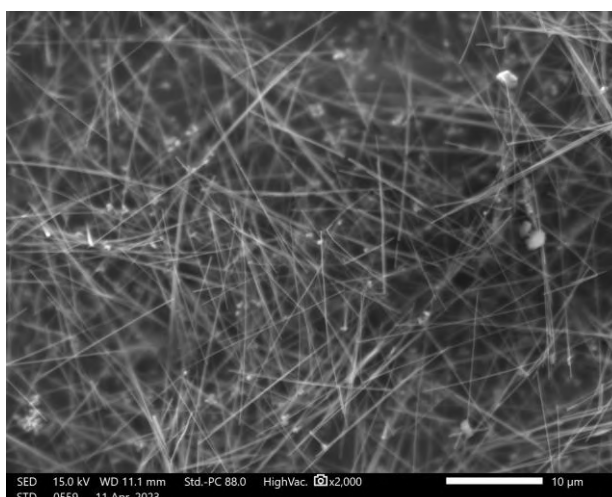
Fonte- Elaborada pelo Autor (2023).

Com esse resultado, é possível identificar a banda correspondente ao poliestireno ($\sim 750 \text{ cm}^{-1}$), o que mostra que houve, de maneira qualitativa, a deposição do polímero por cima dos nanofios de prata.

5.4.2 Microscopia Eletrônica de Varredura

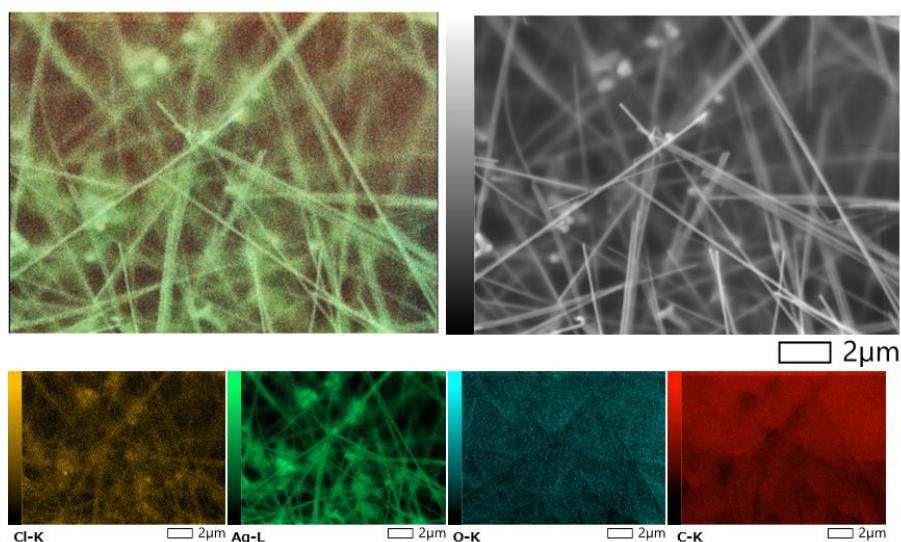
As Figuras 32 e 33 representam as imagens da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos filmes de BC/AgNW/PS.

Figura 32 - Imagem de MEV dos filmes de BC/AgNW/PS



Fonte- Elaborada pelo Autor (2023).

Figura 33 - Imagens de MEV (por componente) dos filmes BC/AgNW/PS



Fonte- Elaborada pelo Autor (2023).

A partir das imagens, é possível observar uma perda de resolução nas imagens geradas pelo MEV, que se dá pela baixa condutividade do polímero que, na ausência de recobrimento do material com uma camada condutora (ex. carbono ou ouro), não é possível visualizar os limites do poliestireno.

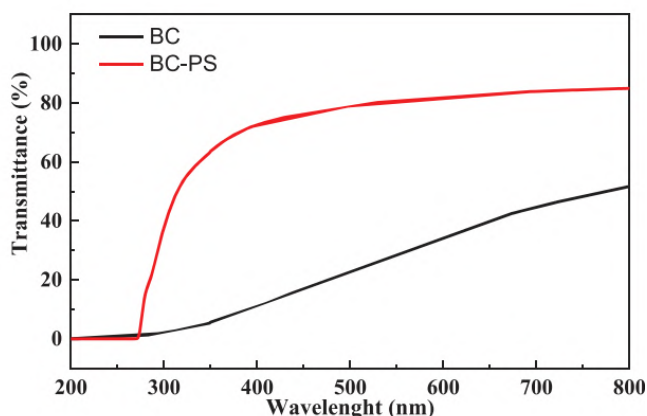
Dessa maneira, pode-se concluir que a perda de definição das imagens é um grande indicador da presença do poliestireno encobrindo a camada de nanofios de prata, enquanto extremidades fora do contato com o polímero não sofrem com a perda de definição. Essa característica trifásica (BC+AgNW/PS+AgNW) poderá explicar uma possível pouca influência da camada isolante na resistência de folha dos filmes obtidos, não atrapalhando na condutividade dos filmes.

Junto a isso, há na imagem a presença de nano e micropartículas de Ag^0 e AgCl , resultantes de impurezas da síntese pelo método poliol.

5.4.3 Transmitância Óptica

A Figura 34 abaixo representa o espectro de transmitância óptica dos filmes formados do compósito BC/AgNW/PS, a fim de se estudar a quantidade de luz que é transmitida através do material em diferentes comprimentos de onda.

Figura 34- Espectros de transmitância óptica dos filmes BC/AgNW/PS



Fonte- Elaborada pelo Autor (2023).

A partir dos dados analisados, é possível perceber que a adição de uma camada de poliestireno para melhorar a aderência dos nanofios no filme de celulose bacteriana auxiliou para que o compósito passasse a possuir um maior valor de transmitância. Isso provavelmente ocorre pois o poliestireno auxilia a diminuir o espalhamento da luz em comprimentos de onda menores causado pelas fibras da superfície da celulose, que acaba diminuindo a transmitância do filme.

5.4.4 Testes de Condutividade dos Filmes de BC/AgNW/PS

Foi realizado um teste de condutividade nos filmes de BC/AgNW/PS desenvolvidos, com a finalidade de averiguar seus níveis de condutividade, para que assim possam ser aplicados em implantes de retina. O teste foi realizado com o auxílio de um multímetro que apesar de não serem representativos, indicam se há algum grau de condutividade nos filmes produzidos. Os testes de resistência de folha, que trazem resultados mais concisos, ainda estão em

fase de realização. A Tabela 2 abaixo mostra os resultados obtidos, que foram analisados a partir de diferentes concentrações de poliestireno.

Tabela 2 - Teste de Condutividade dos filmes de BC/AgNW/PS.

Concentração PS (g/mL)	Resistência (Ω/\square)
10	~40-50
20	~20-30
50	~40-60

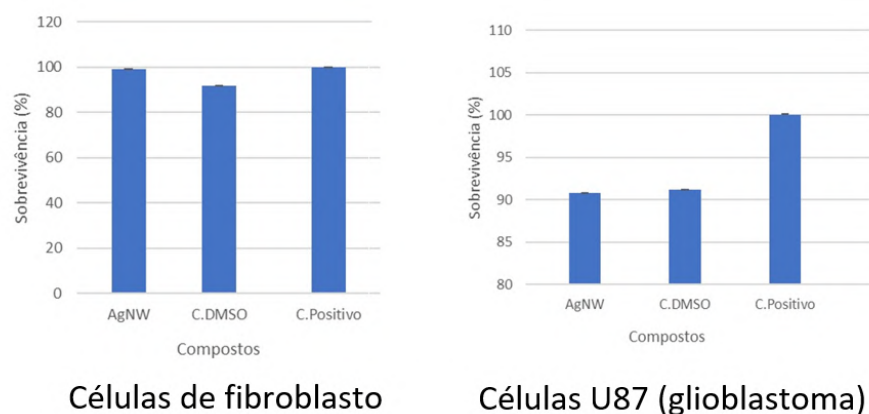
Fonte- Elaborada pelo Autor (2023).

A partir dos resultados, é possível perceber que todos os filmes possuíam valores relativamente baixos de resistência, o que indica que eles possuem altos valores de condutividade para serem aplicados em implantes de retina. Ademais, nota-se que a concentração de poliestireno não altera significativamente os valores de resistência o material, muito provavelmente pelo fato de ele apenas recobrir e não interagir com os nanofios de prata.

5.4.5 Ensaios de Citotoxicidade – Viabilidade Celular

Os ensaios de viabilidade celular dos filmes de BC/AgNW/PS estão representados na Figura 35 abaixo.

Figura 35 - Ensaios de citotoxicidade dos filmes BC/AgNW/PS



Fonte- Elaborada pelo Autor (2023).

Neste ensaio, para a determinação do potencial citotóxico, obteve-se novamente o valor de IC50, que foram realizados frente as duas seguintes linhagens modelos: não tumoral MRC-5 (fibroblasto) e tumorais U87 (glioblastoma). O protocolo seguiu a recomendação da ISO 10993-5 que trata sobre testes de citotoxicidade para dispositivos biomédicos.

Os ensaios foram realizados com a utilização da linhagem neuronal de glioblastoma humano (U-87) adquiridos da ATCC (*American Type Culture Collection*), cedidos pelo laboratório da Prof.^a Valéria Valente da Faculdade e Ciências Farmacêuticas da UNESP. O meio de cultura utilizado foi o *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM), suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (SFB) e antibióticos (penicilina 100 U/mL; estreptomicina 0,1 mg/mL). Os materiais foram deixados em contato com 2 mL do meio de cultura por 24 horas.

A partir disso, percebe-se que ambos os filmes apresentaram ação moderada na presença de células de rápida proliferação, estando as em contato com células de fibroblasto com sobrevivência de aproximadamente 100% e as com células de glioblastoma com sobrevivência de aproximadamente 90%. Sabendo que a viabilidade foi superior a 70%, pode-se concluir que o material é considerado atóxico, fazendo com que eles possam ser aplicados para fins medicinais.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi possível realizar um estudo sobre o uso de biomateriais para aplicações medicinais, principalmente aquelas do âmbito oftalmológico. A partir disso, foram estudados diversos filmes condutores a base de celulose bacteriana para o desenvolvimento de dispositivos sub-retinianos implantáveis na camada dos fotorreceptores de pessoas portadoras de doenças degenerativas, como a Retinite Pigmentosa.

Com a interpretação dos resultados obtidos, foi possível perceber que todos os filmes estudados apresentaram propriedades mecânicas favoráveis para a aplicação desejada, como flexibilidade, bons valores de transmitância óptica, transparência, estabilidade mecânica, entre outros. Em relação aos aspectos biológicos, todos os filmes apresentaram altos valores de sobrevivência nos testes de citotoxicidade, o que mostra que eles possuem muita biocompatibilidade, o que é desejado para materiais com aplicações medicinais.

Todavia, os filmes divergiram em relação a condutividade. Os filmes baseados em semicondutores orgânicos, como o KTCNQ e o AgTCNQ, apresentaram valores relativamente baixos de condução quando comparados aos filmes contendo nanofios de prata. Dessa maneira, pode-se concluir que, para as aplicações almejadas na execução deste trabalho, os filmes híbridos de BC/AgNW/AgTCNQ e os filmes do compósito BC/AgNW/PS se apresentaram como os melhores candidatos para prosseguir com os estudos para o desenvolvimento de dispositivos implantáveis na região da retina. A partir disso, mais estudos dos materiais produzidos devem ser realizados visando sua aplicação em dispositivos para implante de retina.

7 REFERÊNCIAS

- ¹ MASTERS, Barry R. O que é a luz? **International Commission for Optics**, jun. 2015.
- ² Fotônica. **MCTI**. Disponível em: <https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/tecnologia/tecnologias_convergentes/fotonica.html>. Acesso em: nov.2023.
- ³ DA SILVA, Wagner Ferreira. **Controle Óptico e Térmico das Propriedades Ópticas e Mecânicas de Materiais Fotônicos**. 2011. Tese (Doutorado em Ciência) – Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 1999.
- ⁴ LOPES, João Manuel Brisson. **Cor e Luz**. 2003. Texto elaborado para a disciplina de Computação Gráfica (Licenciatura em Engenharia Informática e de Computadores) – Instituto Superior Técnico da Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2003.
- ⁵ PASSOS, Erinaldo Costa; ANDRADE-NETO, A.V.; LEMAIRE, Thierry. **Comportamento Óptico do Olho Humano e Suas Ametropias**. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2008.
- ⁶ HELENE, Otaviano; HELENE, Otaviano. Alguns aspectos da óptica do olho humano. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 33, n. 3, 3312, 10 out. 2011.
- ⁷ MATSUMOTO, Mônica. **Porque mamíferos não conseguiram ver infravermelho... até agora**. Disponível em: <<https://paraondeomundovai.blogosfera.uol.com.br/2019/04/18/porque-mamiferos-nao-conseguiram-ver-infravermelho-ate- agora/#:~:text=Abelhas%20e%20formigas%20conseguem%20ver>>. Acesso em: nov. 2023.
- ⁸ **The Organization of The Retina and Visual System** – Webvision. Disponível em: <<http://webvision.med.utah.edu/>>. Acessado mar. 2023.
- ⁹ BOWMAKER, J. K.; DARTNALL, H. J. Visual pigments of rods and cones in a human retina. **J. Physiol.**, v. 298, p. 501–511, 1980.
- ¹⁰ UMBELINO, Cristiano Caixeta; DE ÁVILA, Marcos Pereira. **As condições de Saúde Ocular no Brasil 2023**. Conselho Brasileiro de Oftalmologia, 1ª edição, São Paulo, 2023.
- ¹¹ **Cegueira e deficiência visual devem dobrar até 2050, aponta estudo**. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/cegueira-e-deficiencia-visual-devem-dobrar-ate-2050-aponta- estudo/>>. Acesso em: nov. 2023.
- ¹² RODRIGUES, et al. Implantes **Eletrônicos para restabelecimento da visão em cegos**. *Arq Bras Oftalmol* 2004; 67:359-69, 2004.
- ¹³ GÜNTHER, R. C. **Retinose pigmentar pode levar a cegueira e afeta 50 mil pessoas no Brasil**. Disponível em: <<https://hopr.com.br/retinose-pigmentar-pode-levar-a-cegueira-e-afeta-50-mil-pessoas-no-brasil/>>. Acesso em: nov. 2023.
- ¹⁴ Hamel, C. **Retinitis pigmentosa**. *Orphanet J Rare Dis* 1, 40 (2006). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-40>
- ¹⁵ Stone JL; Barlow WE; Humayun MS; de Juan ER; Milam AH. **Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa**. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1634-9.

- ¹⁶ LUO, Y. H.-L.; DA CRUZ, L. The Argus® II Retinal Prosthesis System. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 50, p. 89-107, 2016.
- ¹⁷ OSTAD-AHMADI, Z.; DAEMI, A.; MODABBERI, M.-R.; MOSTAFAIE, A. **Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of Argus II in patients with retinitis pigmentosa: a systematic review**. *Int J Ophthalmol.* v. 14(2), p. 310–316, 2021.
- ¹⁸ STINGL, K.; BARTZ-SCHMIDT, K. U.; BESCH, D. et al. **Subretinal Visual Implant Alpha IMS – Clinical trial interim report**. *Vision Research*, v. 111(B), p. 149-160, 2015.
- ¹⁹ DASCHNER, R.; ROTHERME, A.; RUDORF, R. et al. Functionality and Performance of the Subretinal Implant Chip Alpha AMS, **Sensors and Materials**, v. 30(2), p. 179–192, 2018.
- ²⁰ DIAS, M. F.; JOO, K.; KEMP, J. A. et al. **Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives** *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 63, p. 107-131, 2018.
- ²¹ BENFENATI, F.; LANZANI, G. **New technologies for developing second generation retinal prostheses**. *Lab Anim.* v. 47, p. 71–75, 2018.
- ²² SIENICKI, K. **Molecular Electronics and Molecular Electronic Devices**, CRC Press, Boca Raton FL, 1994.
- ²³ BLOWEY, P. J.; ROCHFORD, B. L. A.; DUNCAN, D. A.; WARR, D. A.; LEE, T.-L.; WOODRUFF, D. P.; COSTANTINI, G. **Probing the interplay between geometric and electronic structure in a two-dimensional K–TCNQ charge transfer network**. *Faraday Discussions*, 2017, 204, 97.
- ²⁴ AYTON, L. N.; BARNES, N.; DAGNELIE, G. et al. An update on retinal prostheses. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, p. 1383–1398, 2020.
- ²⁵ ANTOGNAZZA, M. R.; SCHERF, U.; MONTI, P.; LANZANI, G. **Organic-based tristimuli colorimeter**. *Appl. Phys. Lett.*, v. 90(16), 163509, 2007.
- ²⁶ MOHAMMADTAHERI, Mahsa; RAMANATHAN, Rajesh; BANSAL, Vipul. Emerging applications of metal-TCNQ based organic semiconductor charge transfer complexes for catalysis. **Catalysis Today**. Netherlands, p. 319-329. dez. 2016.
- ²⁷ RAMANATHAN, R.; KANDJANI, A. E.; WALIA, S. et al. 3-D nanorod arrays of metal–organic KTCNQ semiconductor on textiles for flexible organic electronics. **RSC Advances**, v. 3, p. 17654–17658, 2013.
- ²⁸ BALENDHRAN, S.; HUSSAIN, Z.; SHRESTHA, V. R. **Copper Tetracyanoquinodimethane (CuTCNQ): A Metal–Organic Semiconductor for Room-Temperature Visible to Long-Wave Infrared Photodetection**. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, v. 13, p. 38544–38552, 2021.
- ²⁹ MUKHERJEE, B. Robust and flexible photodetector from a solution derived nanowire networks of organometallic charge transfer complex. **Optik - International Journal for Light and Electron Optics**, v. 242, 167372, 2021.
- ³⁰ ONO, Rodrigo. **Influência dos parâmetros de síntese de nanofios de prata pelo método poliol**. Dissertação (Mestre em Ciência e Engenharia dos Materiais) – Universidade Tecnológica do Paraná – UTFPR, Campus Londrina, Londrina, 2022.
- ³¹ FIRMINO, Sandro Fernandes. **Desenvolvimento de filmes finos condutores transparentes de nanofios de prata depositados sobre substratos rígidos**. Tese (Doutor em Engenharia e

Tecnologia dos Materiais) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

³² GOUNDEN, Denisha; PILLAY, Michael N.; MOODLEY, Vashen; NOMBONA, Nolwazi; VAN ZYL, Werner E. **Fabrication and processing of bacterial cellulose/silver nanowire composites as transparent, conductive, and flexible films for optoelectronic applications.** *Applied Polymer Science*, abril, 2023.

³³ SOARES, Felipe Barbosa. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOFIOS DE PRATA PARA APLICAÇÕES EM ELETRODOS TRANSPARENTES E FLEXÍVEIS.** Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017, p.19.

³⁴ BARUD, H. G. O.; BARUD, H. S.; CAVICCHIOLI, M. et al. Preparation and characterization of a bacterial cellulose/silk fibroin sponge scaffold for tissue regeneration. **Carbohydrate Polymers**, v. 128(5), p. 41-51, 2015.

³⁵ LEGNANI, C.; BARUD, H. S.; CAIUT, J. M. A. et al. Transparent bacterial cellulose nanocomposites used as substrate for organic light-emitting diodes. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 30, p. 16718–16723, 2019.

³⁶ PECORARO, E.; MANZANI, D.; MESSADDEQ, Y.; RIBEIRO, S. J. L. Bacterial Cellulose from *Gluconacetobacter xylinus*: preparation and applications. In: BALDAGACEM, M. N.; GANDINI, A. **Monomers polymers and composites from renewable resources.** Amsterdam: Elsevier, 2008. v. 1, cap. 17, p. 369-383

³⁷ BARUD, Hernane da Silva. **Novos Materiais Multifuncionais Baseados em Celulose Bacteriana.** 2010. 172 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, Araraquara, 2010.

³⁸ RECOUVREUX, Derce de Oliveira Souza. **Desenvolvimento de Novos Biomateriais Baseados em Celulose Bacteriana para Aplicações Biomédicas e de Engenharia de Tecidos.** Tese (Doutor em Engenharia Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2008.

³⁹ ALMEIRA, et al. **Propriedades Físicas, Químicas e de Barreira em Filme Formados por Blenda de Celulose Bacteriana e Fécula de Batata.** *Polímeros*, vol. 23, n. 4, p. 538-546, 2013. <http://dx.doi.org/10.4322/polimeros.2013.038>

⁴⁰ PIELAK, Fernanda. **Desenvolvimento de nanocompósito de nanocelulose bacteriana e TiO₂ e sua aplicação na degradação do corante preto reativo 5 por fotocatalise heterogênea.** 2019. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2019.

⁴¹ DA SILVA, et al. Facile Synthesis of Sub-20 nm Silver Nanowires through a Bromide-Mediated Polyol Method. **ACS Nano** 2016, 10, 8, 7892–7900, August, 2016