



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TAMIRES ANDRADE DA SILVA

**Substituição isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs)
visando uma alternativa à quimioterapia da leishmaniose**

Maceió

2020

TAMIRES ANDRADE DA SILVA

**Substituição isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs)
visando uma alternativa à quimioterapia da leishmaniose**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, como requisito para obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador(a): Profa. Dra. Camila Braga
Dornelas

Maceió

2020

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 - 1767

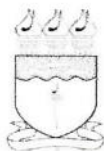
S586s Silva, Tamires Andrade da.
Substituição isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) visando uma alternativa à quimioterapia da leishmaniose / Tamires Andrade da Silva. – 2020.
101 f. : il.

Orientadora: Camila Braga Dornelas.
Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 73-89.
Apêndices: 90-101.

1. Nanotecnologia. 2. Argila. 3. Antimônio. 4. Leishmaniose. I. Título.

CDU: 616.928.5:615



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

Folha de Aprovação

Tamires Andrade da Silva

Substituição Isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em hidróxidos Duplo Lamelares (HDLs) visando uma alternativa à quimioterapia da leishmaniose

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 31 de março de 2020.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Josué Carinhanha Caldas Santos – (UFAL)

Prof. Dr. Luciano Aparecido Meireles Grillo - (UFAL)

Profa. Dra. Leticia Anderson Bassi – (CESMAC)

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois sem ele, nada seria possível, e meus sonhos não seriam concretizados. A minha família, que sempre me deu apoio e esteve presente acreditando em meu potencial, me incentivando na busca de novas realizações e descobertas. E a todos que estiveram ao meu lado, o meu muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Seria impossível não começar agradecendo a Deus, pela força, misericórdia e pela coragem de não desistir dos desafios.

Ao meu pai que em todos os momentos estava comigo, ele é a essência de tudo.

Ao meu marido e meus irmãos, que sempre acreditaram que tudo era possível, que nunca mediram esforços para me ajudar, a ele os créditos do meu trabalho.

Agradecer a minha orientadora, Profa. Dra. Camila Braga Dornelas, lembro do dia que pedi uma chance para me tornar sua aluna, ela virou e disse: é o destino. Fui sua primeira aluna de iniciação científica e me orgulho muito da pessoa/profissional que me tornei. Sempre segui seus passos, e certeza que teremos muito projetos juntas ainda, nossa parceria continuará.

À banca, em nome dos doutores Luciano Grillo, Letícia Bassi e Josué Santos, pela disponibilidade de tempo e grande contribuição ao meu trabalho.

Aos amigos dos laboratórios, especialmente a Giselle Alves, pela atenção, carinho e companheirismo.

Aos laboratórios parceiros e professores responsáveis que cederam espaço e me acolheram durante o processo de ideias e experimentos: Laboratório de Instrumentação e Desenvolvimento em Química Analítica (IQB/UFAL); Laboratório de Tecnologia e Controle de Medicamentos (ESEN FAR/UFAL), Laboratório de Análises Farmacêuticas e de Alimentos (ESEN FAR/ UFAL) e Laboratório de Farmacologia e Imunidade (ICBS/UFAL).

Ao CNPq, FAPEAL, FINEP e CAPES pelo apoio financeiro.

À Universidade Federal de Alagoas e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade de aprendizado.

RESUMO

Dentre os nanocarreadores, os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs), por apresentarem uma estrutura simples e flexível pela possibilidade de variar a natureza dos cátions di e trivalentes de sua composição, e permitir a intercalação de espécies aniônicas, têm atraído o interesse de diversos pesquisadores. O antimônio (Sb) e seus compostos são conhecidos e usados desde a antiguidade, para fins terapêuticos têm-se o uso na quimioterapia da leishmaniose, e mesmo sendo considerados fármacos de primeira escolha, apresentam algumas desvantagens significativas, dentre elas, a incidência de efeitos tóxicos. Diante disso, uma série de substâncias vêm sendo pesquisadas quanto à ação leishmanicida, nesse sentido, a síntese de MgAl-HDLs com substituição isomórfica de alumínio por antimônio, desponta como um potencial composto para ser utilizado neste tratamento. Para tanto, os produtos substituídos e os respectivos precursores, para fins de comparação, foram sintetizados através da co-precipitação sem e com tratamento hidrotérmico, e como variáveis foram analisadas: razão molar M^{2+}/M^{3+} (2:1; 3:1 e 4:1), e técnica de secagem (estufa, liofilização ou *spray drying*). As suspensões coloidais provenientes da síntese com tratamento hidrotérmico foram avaliadas pelo Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS), e os pós oriundos das secagens foram primeiramente analisados pela Difração de raios X em pó (PXRD), e após a confirmação da substituição nos produtos, estes foram selecionados para as análises de Espectrometria de Fluorescência de raios X por Energia Dispersiva (EDX), Espectrometria de Fluorescência atômica com geração de hidretos (HG AFS), Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Termogravimetria (TGA) e Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM). A avaliação estrutural mostrou que os produtos sintetizados apresentaram as reflexões de difração características de um HDL, e através do cálculo dos parâmetros de rede, permitiu inferir a incorporação bem-sucedida de Sb^{3+} nas lamelas de 4 produtos (S7, S11, S14, S17), e pela técnica de HG AFS foi possível obter a quantificação de Sb nos produtos, 3,08; 1,36; 0,81 e 1,65%, respectivamente. Os resultados de FTIR indicaram que todas as bandas que caracterizam o padrão de HDL estavam presentes, e as semelhanças entre os termogramas obtidos do TGA confirmam novamente a estrutura similar dos sólidos preparados. O perfil de liberação de Sb em todos os produtos foi marcado por duas etapas, e o método de síntese apresentou influência nessa liberação. Diante disso, podemos confirmar a obtenção dos HDLs substituídos, e que estes podem representar uma nova abordagem no tratamento da leishmaniose.

Palavras-chave: nanotecnologia; argila; antimônio; leishmaniose.

ABSTRACT

Among the nanocarriers, the Layered double hydroxides (LDHs), for having a simple and flexible structure due to the possibility of varying the nature of the di and trivalent cations in their composition, and allowing the intercalation of anionic species, have attracted the interest of several researchers. Antimony (Sb) and its compounds have been known and used since antiquity, for therapeutic purposes they have been used in leishmaniasis chemotherapy, and even being considered drugs of first choice, they have some significant disadvantages, among them, the incidence of side effects toxic. Therefore, a series of substances have been researched regarding the leishmanicidal action, in this sense, the synthesis of MgAl-LDHs with isomorphic substitution of aluminum for antimony, emerges as a potential compound to be used in this treatment. Therefore, the substituted products and the respective precursors, for comparison purposes, were synthesized through co-precipitation without and with hydrothermal treatment, and as variables were analyzed: molar ratio M^{2+} / M^{3+} (2: 1; 3: 1 and 4:1), and drying technique (conventional drying, lyophilization, *spray drying*). Colloidal suspensions from synthesis with hydrothermal treatment were evaluated by Dynamic light scattering (DLS), and powders from drying were first analyzed by Powder X-Ray Diffraction (PXRD), and after confirmation of substitution in the products, they were selected for the analysis of Energy Dispersive X-ray Detector (EDX), Hydride generation atomic fluorescence spectrometry (HGAFS), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Thermogravimetry (TGA) and Scanning Electron Microscopy (SEM). The structural evaluation showed that the synthesized products showed the diffraction reflections characteristic of an LDH, and through the calculation of the network parameters, it was possible to infer the successful incorporation of Sb^{3+} in the lamellae of 4 products (S7, S11, S14, S17), and by the HG AFS technique it was possible to obtain the quantification of Sb in the products, 3.08; 1.36; 0.81 and 1.65%, respectively. The FTIR results indicated that all bands that characterize the LDH pattern were present, and the similarities between the thermograms obtained from the TGA again confirm the similar structure of the prepared solids. The release profile of Sb in all products was marked by two stages, and the synthesis method had an influence on this release. Therefore, we can confirm that the replacement LDHs have been obtained, and that they may represent a new approach in the treatment of leishmaniasis.

Keywords: nanotechnology; clay; antimony; leishmaniasis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Classificação dos nanomateriais de acordo com a sua composição.....	16
Figura 2 - Classificação de nanomateriais de acordo com a quantidade de dimensões fora da nanoescala Em 0D (fulereno), 1D (nanotubo de carbono) e 2D (grafeno)	16
Figura 3 - Estrutura dos HDLs.....	18
Figura 4 - Representação esquemática dos possíveis polítipos para os HDLs.....	20
Figura 5 - <i>Leishmania</i> - A) Forma promastigota; B) Forma amastigota.....	28
Figura 6 - Fêmea de flebotomíneo.....	29
Figura 7 - Ciclo biológico da leishmaniose.....	30
Figura 8 - Distribuição geográfica da LT no mundo em 2018.....	31
Figura 9 - Distribuição geográfica da LV no mundo em 2018.....	31
Figura 10 - Fluxograma ilustrando o delineamento do estudo.....	37
Figura 11 - Fluxograma da formação dos produtos.....	38
Figura 12 - Espectros de infravermelho. — Produto (P) — Produto (S). A) P7-S7; B) P11 S11; C) P14-S14 e D) P17-S17.....	53
Figura 13 - Curvas de análise termica. — Produto (P) — Produto (S). A) P7-S7; B) P11-S11; C) P14-S14 e D) P17-S17.....	55
Figura 14 - Estrutura e morfologia dos produtos obtidos do SEM. Em A) aumento de 300x; B) aumento de 2000x.....	58
Figura 15 - Perfil de liberação de antimônio nos produtos S7, S14 e S17 em meio PBS pH 4,8 a 37 °C. A) S7; B) S14 e C) S17.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Possíveis ânions de intercalação da estrutura lamelar e seus respectivos exemplos..	19
Tabela 2 - Raios iônicos de alguns cátions di e trivalentes.....	21
Tabela 3 - Combinações de cátions di e trivalentes que podem compor as lamelas dos HDLs.....	23
Tabela 4 - Distribuição dos casos novos confirmados da LT por regiões notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).....	32
Tabela 5 - Distribuição dos casos novos confirmados da LV por regiões notificados ao sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).	32
Tabela 6 - Resumo dos produtos obtidos.....	39
Tabela 7 - Características físico-químicas dos HDLs precursores e seus respectivos HDLs substituídos.....	45
Tabela 8 - Resultados obtidos da caracterização por PXR.....	47
Tabela 9 - Dados de quantificação elementar dos HDLs sintetizados.....	51
Tabela 10 - Perfil térmico dos HDLs sintetizados.....	57
Tabela 11 - Determinação da citotoxicidade dos produtos com antimônio em forma promastigota de <i>Leishmania</i>	64
Tabela 12 - Determinação da citotoxicidade dos produtos com antimônio em forma amastigota de <i>Leishmania</i>	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

0D	Zero dimensional
1D	Unidimensional
2D	Bidimensional
AM	Antimoniato de Meglumina
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DLS	Espalhamento de Luz Dinâmico (do inglês, <i>Dynamic Light Scattering</i>)
EDX	Espectrometria de Fluorescência de raios X por Energia Dispersiva (do inglês, <i>Energy Dispersive X-ray</i>)
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (do inglês, <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)
HDL	Hidróxido Duplo Lamelar
HG AFS	Espectrometria de Fluorescência atômica com geração de hidretos (do inglês, <i>Hydride generation atomic fluorescence spectrometry</i>)
IC50	Concentração inibitória
ICP OES	espectrometria de emissão óptica por plasma acoplado indutivamente (do inglês, <i>Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry</i>)
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
MTT	([3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difenil Brometo de Tetrazólio)
NMG	<i>N</i> -metil-glucamina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDI	do inglês, <i>Polydispersity Index</i>
PXRD	Difração de Raios X em pó (do inglês, <i>Powder X-Ray diffraction</i>)
Sb(III)	Antimônio trivalente
Sb(V)	Antimônio pentavalente
SEM	Microscopia Eletrônica de Varredura (do inglês, <i>Scanning Electron Microscopy</i>)
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TGA	Termogravimetria (do inglês, <i>Thermogravimetric Analysis</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Nanomateriais	15
2.2 Argilas Lamelares: Hidróxidos Duplos Lamelares	17
2.2.1 Métodos de síntese de HDLs	21
2.2.2 Substituição isomórfica	22
2.2.3 Aplicação dos HDLs na liberação de ativos	25
2.3 Antimônio	26
2.3.1 Leishmaniose	27
3 OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo geral	35
3.2 Objetivos específicos	35
4 METODOLOGIA	36
4.1 Material	36
4.2 Delineamento do estudo	36
4.3 Métodos de preparo	40
4.3.1 Razão molar	41
4.3.2 Técnicas de secagem	41
4.4 Caracterização dos produtos	41
4.4.1 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)	42
4.4.2 Difração de raios X (PXRD)	42
4.4.3 Espectrometria de Fluorescência de raios X por Energia Dispersiva (EDX)	43
4.4.4 Espectrometria de fluorescência atômica com geração de hidretos (HG AFS)	43
4.4.5 Espectroscopia de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	43
4.4.6 Termogravimetria (TGA)	43
4.4.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)	44
4.5 Estudo de liberação <i>in vitro</i> de Sb	44
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
5.1 Caracterização da suspensão coloidal (HDLs nanoparticulados)	45
5.2 Caracterização dos produtos	46
6 CONCLUSÃO	68
CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	70
PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS	71

REFERÊNCIAS.....	75
APÊNDICE A- DIFRATOGRAMAS DOS HDLS SINTETIZADOS.....	88
APÊNDICE B- CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA QUANTIFICAÇÃO DO ANTIMÔNIO.....	97
APÊNDICE C- CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA LIBERAÇÃO DO ANTIMÔNIO NOS PRODUTOS S7 E S14.....	98
APÊNDICE D- CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA LIBERAÇÃO DO ANTIMÔNIO NO PRODUTO S17.....	99

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é uma ciência multidisciplinar aceita como a 6ª tecnologia mais abrangente da atualidade (PANDEY, 2018). O sucesso no campo terapêutico tem focado várias abordagens no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas projetados para melhorar a eficácia e segurança dos tratamentos convencionais (MATHEW; JOY; GEORGE, 2018).

Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) por apresentarem propriedades promissoras para serem utilizados como carreadores de ativos, tais como: facilidade de síntese laboratorial, biocompatibilidade, capacidade significativa de troca iônica, aumento da estabilidade das espécies inseridas, e por vetorização dos compostos ativos apresenta a possibilidade de liberação controlada, tendo assim, atraído o interesse de diversos pesquisadores (KURA et al., 2014; MISHRA; DASH; PANDEY, 2018).

O diferencial dos HDLs frente a outras nanopartículas inorgânicas está na sua capacidade de lenta degradação em meio ácido, como o do citoplasma (pH 4-6), resultando em íons como Mg^{2+} , Al^{3+} e Cl^- , os quais podem deixar a célula por meio dos canais iônicos competentes ou disponíveis. Por conseguinte, os HDLs apresentam um equilíbrio favorável entre estabilidade química e biodegradabilidade (CUNHA et al., 2010).

Somado a isso, também possuem estrutura simples e flexível (YANG et al., 2016), decorrente da possibilidade de incorporação de cátions com atividade farmacológica em sua composição, com importante interface para área da saúde, como no caso do antimônio.

O antimônio é um semimetal cujos estados de oxidação mais comuns são tri, Sb(III), e pentavalente, Sb(V) (LEUZ e JOHNSON, 2005). Os compostos antimoniais para fins terapêuticos, sob as formas de sais trivalentes, como o tártaro emético ou tartarato de antimônio e potássio, a base de Sb(III), foram os primeiros fármacos utilizados no Brasil na quimioterapia da leishmaniose pelo médico brasileiro Gaspar Viana no ano de 1912 (VIANNA, 1912). Entretanto, devido aos efeitos tóxicos associados ao emprego destes fármacos, diversos agentes antimoniais foram desenvolvidos e avaliados até se chegar aos antimoniais pentavalentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Mas, continua sendo creditada ao Sb(III) a ação leishmanicida dos fármacos antimoniais. Goodwin e Page (1943) foram os primeiros a proporem que o Sb(V) atuaria como uma espécie de pró-droga, sendo este o mecanismo mais aceito até hoje.

A via endocítica é importante para múltiplos processos e os lisossomos são seu compartimento final (ALMEIDA, 2019). Nosso grupo já demonstrou a capacidade de

endocitose do HDL por macrófagos, importante consideração no caso da leishmaniose, doença intracelular (MENEZES et al., 2014). Tal comportamento pode ser explicado devido ao potencial zeta positivo dos HDLs e às superfícies celulares carregadas negativamente da membrana celular, culminando assim, em uma rápida interação (XU et al., 2008). A liberação do ativo poderia ser acelerada devido a dissolução do HDL em condição ácida, tendo em vista o baixo pH 4,8 dentro do compartimento lisossomal (CUNHA et al., 2010; BULLO et al., 2019).

Assim, este estudo se propõe a avaliar a substituição isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs), bem como verificar condições que podem influenciar nas propriedades finais dos produtos substituídos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Nanomateriais

A nanotecnologia está envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas em escala nano (DI SIA, 2017). A nanoescala consensualmente significa o intervalo de 1 a 100 nm, e os nanomateriais são estruturados e/ou dimensionados nessa faixa (RAMSDEN, 2018).

O termo “nanomateriais” foi definido pela Comissão da União Europeia, em 18 de outubro de 2011, como sendo estruturas naturais ou fabricadas, seja na forma de agregados ou dissociados, com uma ou mais dimensões externas nesta escala nanométrica.

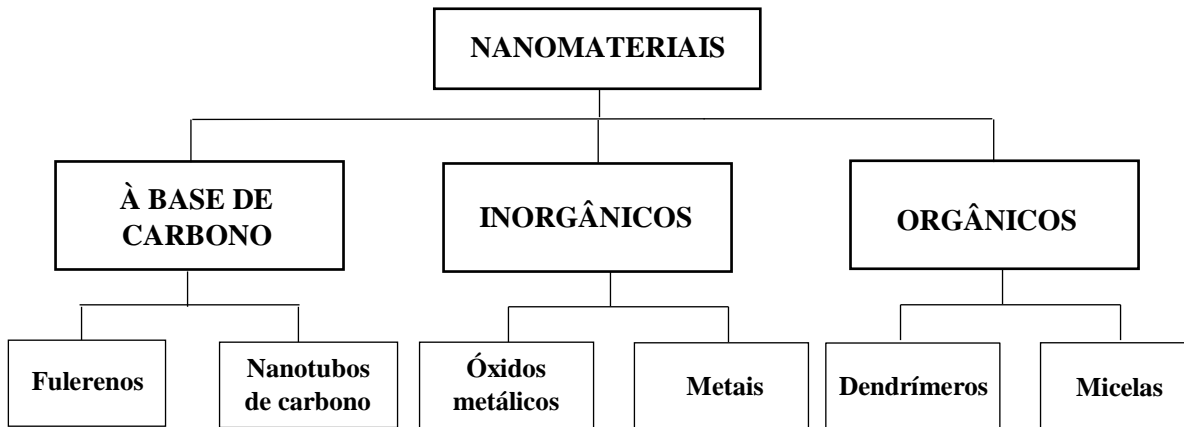
Vários estudos recentes versam sobre as excelentes propriedades físicas, químicas e biológicas, que são intrínsecas ao seu tamanho. E nas últimas décadas tem sido crescente o interesse por estas nanoestruturas, devido às possíveis propriedades ópticas, magnéticas, elétricas e catalíticas entre outras (ROMERO, 2017).

Muitas dessas propriedades e suas possíveis aplicações nas diferentes áreas são fortemente influenciadas por características como, fase cristalina, tamanho e morfologia controlada, já que são esses fatores que determinam a eficiência de um material para uma aplicação específica (RODRIGUEZ, 2012).

Os nanomateriais podem ser classificados em relação a sua composição ou dimensionalidade. No que diz respeito a sua constituição (Figura 1), fulerenos e nanotubos de carbono são categorizados em materiais à base de carbono, em contrapartida, óxidos metálicos (óxido de ferro, óxido de cério), metais (ouro e prata) são considerados

nanomateriais de base inorgânica, e por fim, os dendrímeros, micelas e lipossomas são classificados como nanomateriais de base orgânica (JEEVANANDAM et al., 2018).

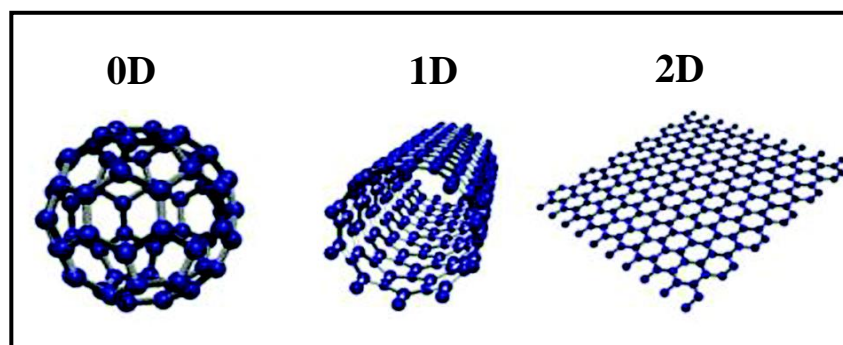
Figura 1 - Classificação dos nanomateriais de acordo com a sua composição



Fonte: Adaptado de Jeevanandam et al., 2018.

A segunda forma de classificação dos nanomateriais é resultado de quantas dimensões do material se encontram fora da nanoescala. Neste caso, podem ser divididos em nanoestruturas zero dimensional (0D), unidimensional (1D) e bidimensional (2D) como mostra a Figura 2. Os nanomateriais 0D são aqueles que não possuem nenhuma das dimensões fora da escala nanométrica, nos quais os principais participantes do grupo são nanopartículas, fulerenos e quantum dots, por exemplo. Já os nanomateriais classificados como 1D possuem uma das dimensões fora da escala nanométrica, tendo como exemplo, os nanotubos de carbono. Os nanomateriais bidimensionais (2D), por sua vez, possuem duas dimensões fora da nanoescala, nesta classe, incluem-se as folhas de grafeno e as argilas lamelares (NARENDAR e GOPALAKRISHNAN, 2010; CAO et al., 2019).

Figura 2 - Classificação de nanomateriais de acordo com a quantidade de dimensões fora da nanoescala. Em 0D (fulereno), 1D (nanotubo de carbono) e 2D (grafeno)



Fonte: Adaptado de Low et al., 2014.

Em tecnologia farmacêutica, devido a sua biocompatibilidade com o sistema biológico, os nanomateriais são projetados para a entrega direcionada de fármacos (KUMAR et al., 2017). O uso de tais transportadores visa superar as limitações e desvantagens que medicamentos convencionais possuem, dentre eles, eficácia limitada, baixa distribuição e uma gama de efeitos tóxicos graves e indesejados (KUMAR, 2000; NEVOZHAY et al., 2007).

Neste contexto, diversos tipos de nanoestruturas, tais como nanopartículas lipídicas sólidas (OLIVEIRA et al., 2019), nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco (LU et al., 2018), nanopartículas poliméricas (ABSTIENS e GOEPFERICH, 2019), lipossomas (SUN et al., 2019) e Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) dentre outros, vêm provocando elevado impacto científico e tecnológico principalmente devido às propriedades obtidas.

Como o foco do presente trabalho são os HDLs, os mesmos serão abordados com maior profundidade, a seguir.

2.2 Argilas Lamelares: Hidróxidos Duplos Lamelares

Argila se refere a um material natural composto de mineiras de granulação fina que quando umedecido com água apresenta plasticidade (NEUMANN et al., 2000). Algumas argilas possuem átomos firmemente ligados entre si formando as lamelas, que são ligadas por meio de ligações eletrostáticas, mantendo a estrutura conformacional destes materiais. Estas lamelas possuem pelo menos uma de suas dimensões em escala nanométrica (pouco menos que 1 nm de espessura e poucas centenas de nanômetros de diâmetro médio) (TEIXEIRA-NETO e TEIXEIRA-NETO, 2009).

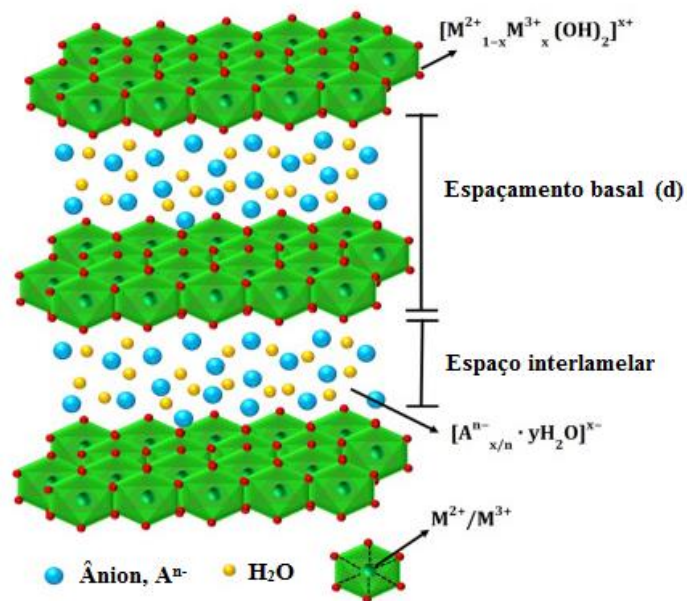
Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) constituem uma ampla família de sólidos lamelares (BUKHTIYAROVA, 2019). Diferentes termos são utilizados na literatura com o objetivo de designar estes materiais, dentre eles, argilas aniônicas, compostos do tipo hidrotalcita ou do tipo brucita (por apresentarem semelhança), esta última, é um hidróxido de magnésio, $Mg(OH)_2$, em que os átomos de magnésio estão octaedricamente coordenados por grupos hidróxidos (TRAN; LIN; CHAO, 2018; HUDCOVÁ et al., 2018).

Os HDLs têm recebido a atenção de diversos pesquisadores, devido às suas propriedades peculiares, flexibilidade de composição química, biocompatibilidade e facilidade de síntese (CUNHA et al., 2010; YANG et al., 2016). Estas diferentes características garantem a estes materiais grande versatilidade nos mais diversos campos de aplicação, como a catálise (SIPOS e PÁLINKÓ, 2018), biomedicina (MEI et al., 2018),

intercalação de fármacos (YASAEI et al., 2019), cosméticos (SILVA et al., 2019), e em aplicações ambientais (MOHAPATRA e PARIDA, 2016).

Na Figura 3 está ilustrado o desenho esquemático de um HDL. Esses materiais são representados pela fórmula geral $[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2]^{x+} (A^{n-})_{x/n} \cdot mH_2O$, onde M^{2+} e M^{3+} são os cátions di e trivalentes, respectivamente, e a A^{n-} é o ânion interlamelar (TRAN; LIN; CHAO, 2018). Os cátions metálicos são acomodados nos centros do octaedro, e cada cátion contém seis íons OH^- que são apontados para os cantos formando as lamelas infinitas (EVANS e SLADE, 2005).

Figura 3 - Estrutura dos HDLs



Fonte: Adaptado de Mishra; Dash; Pandey, 2018.

Os ânions presentes no espaço interlamelar são os responsáveis por estabilizar a estrutura dos HDLs, em virtude da troca que ocorre entre os cátions di e trivalentes, que acabam gerando uma carga residual positiva na lamela (HOBBS et al., 2018). Praticamente não há limitação para a natureza dos ânions que podem ser utilizados, ou seja, tanto orgânicos como inorgânicos podem ser intercalados (Tabela 1) (KUTHATI; KANKALA; LEE, 2015).

Tabela 1 - Possíveis ânions de intercalação da estrutura lamelar e seus respectivos exemplos

Espécies aniônicas	Exemplos
Ânions inorgânicos	Cloreto, brometo e iodeto
Biomoléculas	Aminoácidos, peptídeos, DNA
Ânions orgânicos	Carboxilatos, benzoatos, sulfatos de alquila
Complexos aniônicos	Ferricianeto, tetracloroniquelato(II), tetracloreto de paládio

Fonte: Adaptado de Crepaldi e Valim, 1998; Mishra; Dash; Pandey, 2018.

As interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio entre as lamelas e os ânions mantêm as camadas lamelares empilhadas e juntas, formam a estrutura cristalina (XU et al., 2011).

A célula unitária dos HDLs é hexagonal, exceto nas razões molares muito baixas ($M^{2+}/M^{3+}=1$), na qual é ortorrômbica (EVANS e SLADE, 2005).

De acordo com a sequência de empilhamento da célula unitária hexagonal, as argilas podem ser classificadas em três polítipos de organização estrutural: um sistema romboédrico, com o parâmetro c da célula sendo igual a três vezes o espaçamento basal d (relacionado ao plano 003), pertencente ao grupo 3R; um sistema hexagonal com c igual a duas vezes o espaçamento basal d , pertencendo ao grupo espacial 2H; e finalmente uma terceira ordenação de empilhamento, relacionada ao grupo 1H, tendo distância interlamelar igual a c (CREPALDI e VALIM, 1998).

A Figura 4 mostra a diferença entre os polítipos 3R, 2H e 1H. De forma geral, as hidrotalcitas sintetizadas possuem simetria romboédrica pertencendo ao grupo espacial 3R, e vale salientar também para este polítipo, o valor do espaçamento basal corresponde à soma do diâmetro do ânion e da lamela da brucita (SILVÉRIO, 2004). E pode variar a depender do tamanho e estrutura geométrica do ânion interlamelar (CAVANI; TRIFIRÒ; VACCARI, 1991), sendo este valor calculado pela equação de Bragg (Equação 1) (ZHANG et al., 2016; ALBERS et al., 2002):

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \theta \quad (1)$$

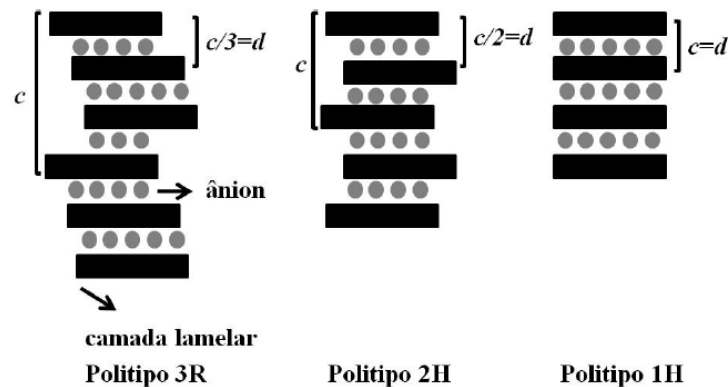
n : número inteiro

λ : comprimento de onda dos raios X incidentes

d : distância interplanar

θ : ângulo de difração

Figura 4 - Representação esquemática dos possíveis polítipos para os HDLs



Fonte: Adaptado de Crepaldi e Valim, 1998.

Considerando o empilhamento 3R das lamelas, além de ser possível calcular o parâmetro c correspondente a distância entre as lamelas da brucita ($c = 3 d_{003}$) (HÁJEK et al., 2015), ainda o parâmetro de estrutura a pode ser obtido, sendo este relacionado com a distância média entre os cátions, podendo ser calculado como o dobro do espaçamento da difração relacionado ao plano 110 ($a = 2 d_{110}$) (VICENTE et al., 2016).

A natureza M^{3+} e M^{2+} e sua razão são fatores importantes que determinam as propriedades dessas argilas, como cristalinidade e troca iônica. De forma que o aumento nesta razão diminui a cristalinidade do material, e uma redução, dificulta a capacidade de troca iônica (AHMED et al., 2012).

Esta razão pode variar em uma faixa de 2:1 a 4:1, o que corresponde a uma faixa de x ($[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2]^{x+} (A^n)_{x/n} \cdot mH_2O$) de $0,2 \leq x \leq 0,33$, sendo este intervalo mais adequado para síntese de HDLs. Valores acima de 0,33, levam ao aumento do número de octaedros adjacentes M^{3+} ocasionando a formação de $M(OH)_3$ e, analogamente, valores de $x < 0,2$ conduzem a uma alta densidade de octaedro contendo M^{2+} resultando na precipitação de $M(OH)_2$. No entanto, vale ressaltar que esses limites do valor de x devem ser considerados como o intervalo máximo, podendo ser mais estreito dependendo da composição do HDL almejado (MISHRA; DASH; PANDEY, 2018).

Todos os íons divalentes e trivalentes devem necessariamente apresentar raio iônico dentro da faixa de 0,50 a 0,74 Å para formar os HDLs (BENÍCIO et al., 2015). Cátions com raios iônicos muito diferentes provavelmente não formarão um hidróxido duplo e sim os respectivos hidróxidos simples. Dessa forma, raios iônicos superiores parecem ser incompatíveis com esta formação, pois a coordenação octaédrica é perdida através da abertura de um lado do octaedro no domínio interlamelar, levando a uma coordenação adicional com

uma molécula de água (MISHRA; DASH; PANDEY, 2018). Na Tabela 2 são apresentados os raios iônicos de alguns cátions di e trivalentes.

Tabela 2 - Raios iônicos de alguns cátions di e trivalentes

M ^{II}	Raio (Å)	M ^{III}	Raio (Å)
Fe	0,61	Al	0,54
Co	0,65	Co	0,55
Ni	0,69	Fe	0,55
Mg	0,72	Mn	0,58
Cu	0,73	Ga	0,62
Zn	0,74	Rh	0,67
Mn	0,83	Ru	0,68
Pd	0,86	Cr	0,69
Cd	0,95	V	0,74
Ca	1	Y	0,90
Pb	1,9	Sb	0,76

Fonte: Adaptado de LIDE, 1998 e XU et al., 2011.

2.2.1 Métodos de síntese de HDLs

Embora muitos HDLs tenham sido identificados na natureza como minerais, muitos outros podem ser preparados sinteticamente por rotas simples (ORTEGA et al., 2016). Alguns fatores durante a reação devem ser considerados para obtenção do controle mais preciso da composição e estrutura do HDL, entres eles o grau de agitação, pH final da suspensão resultante (para métodos de pH variável), temperatura da solução final (geralmente temperatura ambiente), e em alguns casos deve ser realizada sob atmosfera inerte (ACHARYA et al., 2019)

Existe uma grande variedade de metodologias sintéticas para a obtenção de HDLs, como co-precipitação (ORTEGA et al., 2016), hidrólise de ureia (OGAWA e KAIHO, 2002) e sol-gel (JITIANU et al., 2013).

A metodologia mais comumente utilizado é a co-precipitação, as reações geralmente usam um sal solúvel dos cátions desejados (por exemplo, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ ou $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$) para obtenção de uma solução de metal misto, o qual é

preparado com a mesma relação de cátions M^{2+}/M^{3+} conforme desejado no produto final (THEISS; AYOKO; FROST, 2016). A co-precipitação pode ocorrer a pH constante ou variável, onde o primeiro apresenta algumas vantagens como maior homogeneidade, melhor pureza de fase e melhor cristalinidade sobre o método que utiliza pH variável (CREPALDI e VALIM, 1998). A base amplamente utilizada para a precipitação de HDL é o hidróxido de sódio (NaOH) (THEISS; AYOKO; FROST, 2016). Com o objetivo de melhorar a organização estrutural de um HDL, em muitos casos é necessário se fazer otimização nas condições experimentais para conduzir uma melhor cristalinidade do material, assim, esta metodologia envolve uma co-precipitação rápida seguida de tratamento hidrotérmico, resultando na diminuição da área superficial e melhora na cristalinidade, devido ao aumento do tamanho dos cristais do composto. A reação ocorre em temperatura controlada por tempo que varia de horas até dias, produzindo suspensões estáveis de HDLs com boa organização estrutural e pureza de fase (VIEIRA, 2009; XU et al., 2006; CHEN et al., 2013).

A metodologia via hidrólise de ureia consiste em uma reação dependente de temperatura, de forma que ao alterar esta condição, a taxa de hidrólise da ureia pode variar e o tamanho das partículas dos HDLs podem ser controlados (YAN; WU; JIN, 2016). O pH resultante da reação é em torno de 9, sendo este mais adequado para promover a precipitação da maioria de hidróxidos de metais (FARIAS, 2011).

Por fim, na metodologia por sol-gel a reação ocorre com os precursores metálicos hidrolisados em água ou etanol sob temperatura ambiente para produzir um sol polimérico ou particulado. Um ácido pode ser adicionado durante o procedimento para facilitar a precipitação (YAN; WU; JIN, 2016).

2.2.2 Substituição isomórfica

A formação destes materiais é influenciada diretamente pela escolha dos cátions que irão compor as lamelas (MA et al., 2019). Contudo é possível sintetizar HDLs contendo mais de um cátion divalente e/ou trivalente, aumentando assim, o número de possíveis combinações (XU et al., 2011). Como ilustrado na Tabela 3, uma ampla variedade e combinação de cátions já foram utilizados na síntese de HDLs.

Tabela 3 - Combinações de cátions di e trivalentes que podem compor as lamelas dos HDLs

Cátions Divalentes	Trivalentes											
	Al	Fe	Cr	Co	Mn	Sc	Ga	La	V	Sb	Y	In
Mg	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ni	X	X	X	X	X		X	X				
Zn	X	X	X				X					
Cu	X		X									
Co	X	X	X	X				X				
Mn	X		X		X		X					
Fe	X	X										
Ca	X											
Cd	X											

Fonte: Adaptado de Benício et al., 2015.

Toda troca parcial de elementos ou compostos em um mineral sem que ocorra alteração na forma original do cristal é denominada substituição isomórfica (LIANG et al., 2013). E os HDLs também são passíveis de sofrerem tais substituições de seus cátions.

Entretanto, alguns aspectos são importantes para prever se um dado par, por exemplo, de cátions pode formar um Hidróxido Duplo Lamelar. Primeiramente, os íons de substituição devem ter a mesma carga iônica total que os substituídos, ou seja, os cátions trivalentes só podem ser intercambiáveis por M^{3+} , o mesmo serve para os cátions divalentes (LIANG et al., 2013).

Ainda deve-se considerar o impedimento estérico, que para ser evitado, os átomos ou íons de substituição devem ter aproximadamente o mesmo raio atômico que os substituídos, como por exemplo, o raio do Cd^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} são 0,95, 0,73 e 1,9Å, respectivamente, e o raio do Mg^{2+} é 0,72Å, dessa forma o cádmio e o cobre seriam ideias para substituírem isomorficamente o magnésio na estrutura do HDL, já que estão muito mais próximos, diferente do chumbo (LIANG et al., 2013; VICENTE et al., 2016).

Entretanto, nestes casos em que se almeje formar um HDL por exemplo, contendo dois cátions divalentes ou trivalentes para uma determinada aplicação, mas esses sejam estruturalmente instáveis na estrutura, devido as diferenças nos raios iônicos, o de interesse pode ser incorporado em uma fração molar mantida abaixo de um determinado valor limiar, sem que ocorra segregação de fases (FERNÁNDEZ et al., 1997).

Devido a essa flexibilidade, a literatura relata a substituição isomórfica em diversos estudos.

Smalenskaite et al. (2017) sintetizaram HDLs (contendo Mg^{2+} e Al^{3+}) e realizaram a substituição isomórfica do Al^{3+} pelo Ce^{3+} . A concentração de Ce^{3+} variou de 0,05 a 10 mol%, e as propriedades luminescentes foram investigadas. Os autores puderam comprovar que nos dois métodos utilizados ocorreu substituição isomórfica bem-sucedida de Al^{3+} por Ce^{3+} em torno de 8 e 6 mol%, respectivamente. A principal diferença entre os HDLs usando os dois métodos foi o tamanho e a regularidade dos cristalitos, notadas pela microscopia eletrônica de varredura (SEM), sendo comprovada que as propriedades de luminescência são determinadas pelas características morfológicas destes materiais.

San Román et al. (2012) avaliaram a intercalação de diclofenaco, cetoprofeno e cloranfenicol. O diferencial dos autores em relação aos outros estudos que já relataram a intercalação desses medicamentos (TAMMARO et al., 2007; AMBROGI et al., 2008), foi utilizar para compor as lamelas do HDL, dois cátions divalentes, Mg^{2+} e Zn^{2+} , e um cátion trivalente, Al^{3+} , tendo como objetivo alcançar um sistema mais puro e cristalino. Por meio das técnicas utilizadas foi possível confirmar a obtenção de sólidos cristalinos e se comprovar a presença dos ânions entre as lamelas da argila, sendo esse sistema formado, importante para aumentar a solubilidade desses fármacos e diminuir seus efeitos adversos (AMBROGI et al., 2003).

Xu et al. (2006) obtiveram HDL (Mg/Al) em escala nanométrica, através de tratamento hidrotérmico, sendo o Al^{3+} substituído isomorficamente por Fe^{3+} . Os autores puderam comprovar o sucesso da síntese por meio do difratograma, indicando a formação de um HDL sem a presença de fases.

Vicente et al. (2016) prepararam através da co-precipitação, amostras de HDLs contendo Mg^{2+} e Al^{3+} , substituídos por cátions La^{3+} . Por meio das técnicas de caracterização como PXRD, Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Termogravimetria (TGA) e (SEM) foi possível comprovar a formação de um material cristalino semelhante a hidrotalcita.

HDLs substituídos com Cr^{3+} e Y^{3+} , foram preparados por precipitação a pH constante pelo grupo de García-García et al. (2007). Os autores observaram que a medida que se aumentava o teor de cromo e ítrio, ocorria uma distorção da estrutura tornando-se menos cristalina, sendo este efeito proveniente das grandes diferenças nos raios iônicos desses cátions. As outras análises (TG e FTIR) indicaram que as propriedades foram mantidas com pequenas diferenças.

2.2.3 Aplicação dos HDLs na liberação de ativos

Os HDLs estão no foco das aplicações biomédicas, devido a sua biocompatibilidade com o corpo humano, células e tecidos (CAO et al., 2019). Alguns fármacos foram intercalados com sucesso nos HDLs, como antibióticos (MOURID et al., 2019), agentes anticancerígenos (ASIABI et al., 2019), anti-inflamatórios (KAMYAR et al., 2019), dentre outros (ACHARYA; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2019).

O fator importante nesses sistemas formados é a possibilidade de liberar os agentes ativos de maneira constante no local de destino. Tal efeito é possível devido a capacidade que o HDL tem de melhorar a solubilidade dos fármacos sem modificar a estrutura química, consequentemente sua atividade farmacológica (PERIOLI e PAGANO, 2012, PERIOLI; MUTASCIO; PAGANO, 2013). Além, do perfil de liberação característico do HDL, que ocorre em duas etapas, inicialmente rápida, seguida por uma liberação mais lenta e contínua, geralmente relacionada à troca aniônica com ânions do meio (ROJAS et al., 2012; LIU et al., 2014; MISHRA et al., 2017).

Zhang et al. (2014) prepararam HDLs intercalados com metotrexato em diferentes tamanhos de partícula 70-300 nm, a fim de avaliar a influência sobre a liberação *in vitro* e eficácia do fármaco. Foi possível concluir que partículas maiores possuíam uma melhor cristalinidade, liberação prolongada, e os testes de bioensaio indicaram que essas partículas foram mais eficazes na supressão das células tumorais.

Djaballah et al. (2018) investigaram a cinética de liberação *in vitro* do Zn-Ti HDL intercalado com o ibuprofeno. Os resultados indicaram que nos primeiros 20 min, grande parte do ibuprofeno foi liberado, e no segundo momento durante um período de 24 h, cerca de 40%. Configurando assim, o perfil de liberação característico dos HDLs.

Wang e Zhang (2012) intercalaram quatro antibióticos no HDL (benzoato, cloranfenicol, benzilpenicilina e ticarcilina). A reação ocorreu a temperatura ambiente sob agitação por 24 h, logo após foi centrifugado e lavado várias vezes, e finalmente seco a 70°C durante 24 h. O tamanho de partícula dos produtos foi de 50-100 nm, e os estudos revelaram que a troca iônica foi responsável pelo perfil de liberação *in vitro*, com maior destaque para o HDL- benzilpenicilina que além de apresentar um efeito antibacteriano mais forte do que os outros três HDLs intercalados durante o período de 180 min (contra o crescimento de *Micrococcus lysodeikticus*), atingiu 85% em um curto tempo de liberação (5 min).

O fármaco anticancerígeno metotrexato foi intercalado com sucesso no HDL. Os autores obtiveram tamanhos de partículas de 100-300 nm, e o perfil de liberação *in vitro*

indicou que todo o fármaco foi liberado durante um período de 48 h (CHAKRABORTY et al., 2011).

Zhang et al. (2006) produziram captopril– Mg, Al HDL e avaliaram suas propriedades térmicas e liberação *in vitro* do ativo. O sistema resultante apresentou um aumento da estabilidade térmica, e tanto a taxa de liberação como o percentual dissolvido diminuíram com o aumento do pH (de 4,6 para 7,45).

Perioli et al. (2011) avaliaram o efeito do HDL sobre a solubilidade do flurbiprofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteroide. O fármaco foi intercalado nas lamelas da argila por 60 °C durante sete dias em uma solução de água-álcool. Os autores relataram que o sistema apresentou uma melhora na solubilidade no fluido gástrico, de forma que a concentração do anti-inflamatório foi de 4,46 para 38,51 mg L⁻¹ quando intercalado, após 15 min. Ainda, os testes de dissolução *in vitro* indicaram uma liberação controlada do sistema.

Tang et al. (2018) intercalaram o ácido DL-mandélico (MA) em Zn-Al HDL por meio de uma reação de troca iônica. Os autores almejavam contornar os problemas inerentes ao MA, como por exemplo, instabilidade a luz e irritação na pele em altas concentrações, de forma que o objetivo da pesquisa foi reduzir as reações alérgicas, melhorar a estabilidade térmica e óptica do ácido. Os dados de PXRD, FTIR e TG indicaram que MA foi intercalada com sucesso e que a sua estabilidade térmica foi melhorada. Os ensaios de liberação *in vitro* e microbiológicos mostraram que o composto formado possui aplicações potenciais como materiais antibacterianos em fármacos e cosméticos.

2.3 Antimônio

O antimônio é um elemento que se encontra na família 5A ou grupo 15 da Tabela periódica, com número atômico 51, massa atômica 121,76 u, que exibe tanto características de um metal quanto de um ametal, sendo designado como um metaloide (MULTANI; FELDMANN; DEMOPOULOS, 2016).

Seu nome é de origem grega, “anti” e “monos”, traduzindo “um metal não encontrado sozinho”, sendo frequentemente descoberto na natureza como o mineral estibina, Sb₂S₃, associado aos seus principais produtos de intemperismo, o Sb₂O₃ cúbico, ortorrômbico e o Sb₃O₆OH (LIDE, 2007; HU e HE, 2017). O metal antimônio possui coloração prateada, ponto de fusão de 630,6 °C, e é um mau condutor de calor e eletricidade (MULTANI; FELDMANN; DEMOPOULOS, 2016).

Está amplamente distribuído pela natureza, sendo encontrado em quatro estados de oxidação (-III, 0, III, V), mas principalmente nos estados tri, Sb(III), e pentavalente, Sb(V) em amostras ambientais, biológicas e geoquímicas (FERREIRA, 2009; SHAN; MA; TONG, 2014).

As espécies inorgânicas de Sb(III) são mais estáveis em solução aquosa em relação a Sb(V), tendo em vista que formas geradas quando o antimônio sofre hidrólise facilita a sua permeabilidade nas membranas celulares, isto explica o alto grau de toxicidade destas espécies (NÉRI, 2014), sendo os antimoniais trivalentes até 10 vezes mais tóxicos que os pentavalentes (MITSUNOBU; TAKAHASHI; SAKAI, 2008).

O antimônio e seus vários compostos são conhecidos e usados desde a antiguidade, datando de pelo menos 6000 anos. Dentre a infinidade de aplicações, o antimônio é usado em semicondutores para fazer detectores de infravermelho, além de estar presente em baterias, materiais para joias, ligas, na fabricação de tintas, vidros e cerâmica, entre outros. O trióxido de antimônio (Sb_2O_3) até mesmo é utilizado como retardante de chamas para têxteis, papéis, plásticos e adesivos (FILLELLA; BELZILE; CHEN, 2002; MULTANI; FELDMANN; DEMOPOULOS, 2016).

Os compostos antimoniais para fins terapêuticos, sob as formas de sais trivalentes, como o tártaro emético ou tartarato de antimônio e potássio foram os primeiros fármacos utilizados no Brasil na quimioterapia da leishmaniose pelo médico brasileiro Gaspar Viana no ano de 1912 (VIANNA, 1912). Contudo, ao longo do tempo, em face de sua toxicidade, outros derivados de antimônio foram sendo testados. Na década de 40 os antimoniais pentavalentes Sb(V) foram introduzidos no mercado e, desde então, são usados extensivamente na quimioterapia da leishmaniose (RATH, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

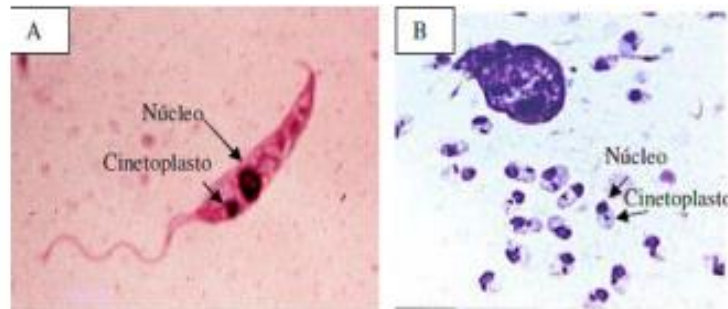
2.3.1 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, causada por cerca de 20 espécies de um protozoário flagelado do gênero *Leishmania* (AKHOUNDI et al., 2016), subdividido em dois subgêneros distintos, *L. (Leishmania) spp.* e *L. (Viannia) spp.*, da ordem Kinetoplastida e da família Tripanosomatidae (NEVES et al., 2011).

Possuem duas formas, uma flagelada, alongada e móvel, denominada promastigota (Figura 5A), encontrada no tubo digestivo do inseto vetor; e outra forma aflagelada e esférica,

denominada amastigota (Figura 5B), encontrada no interior de macrófagos do sistema retículo-endotelial do hospedeiro vertebrado (AGUIAR e RODRIGUES, 2017).

Figura 5 - *Leishmania* - A) Forma promastigota; B) Forma amastigota



Fonte: Aguiar e Rodrigues, 2017.

A doença pode ser manifestada de duas formas clínicas principais: Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Tegumentar (LT). A LV é causada por três espécies de protozoários *L. donovani* (encontrado principalmente na Índia e na África Oriental) *L. infantum* (encontrado na região do Mediterrâneo, Oriente Médio e Ásia) e *L. chagasi* (encontrado nas Américas). Também conhecida como Calazar, é considerada a forma mais grave da doença (DAS et al., 2016), caracterizada por febre alta, perda substancial de peso, hepatoesplenomegalia e anemia, podendo se tornar fatal em 85-90% dos pacientes não tratados (STOCKDALE e NEWTON, 2013).

Como anuncia a terminologia, a LTA (encontrada no continente americano) é a forma da doença em que os parasitas apresentam acentuado tropismo pela pele e/ou mucosas, causando deformidades nos pacientes acometidos, sendo a forma mucosa a evolução da forma cutânea (COSTA et al., 2016). No continente americano são conhecidas onze espécies dermatrópicas de *Leishmania*, causadoras de doença humana e oito espécies descritas somente em animais. No Brasil já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*: *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L.(L.) amazonensis*. As três últimas são consideradas como as principais espécies (GOTO e LINDOSO, 2012). É também conhecida como leishmaniose mucocutânea, úlcera de Bauru, ferida brava etc., considerada a forma mais disseminada da doença, frequentemente desenvolve lesões cutâneas expansivas e persistentes, causando deformidades no paciente acometido, no entanto, o tipo da lesão, a eficiência do tratamento, o tempo de cicatrização, entre outros fatores, variam de acordo com a etiologia (NEVES et al., 2011).

Independente da forma clínica, a doença é transmitida pela picada do flebótomo ou flebotomíneo (Figura 6). Estes vetores possuem hábito crepuscular, realizam hematofagia quando as temperaturas se encontram acima dos 18°C (ALVAR; AMELA; MOLINA, 1995; ZAHRAEI-RAMAZANI e WANNIGAMA, 2016). Pertencem à Ordem Díptera, Família Psychodidae, Subfamília Phlebotominae, Gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Figura 6 - Fêmea de flebotomíneo



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

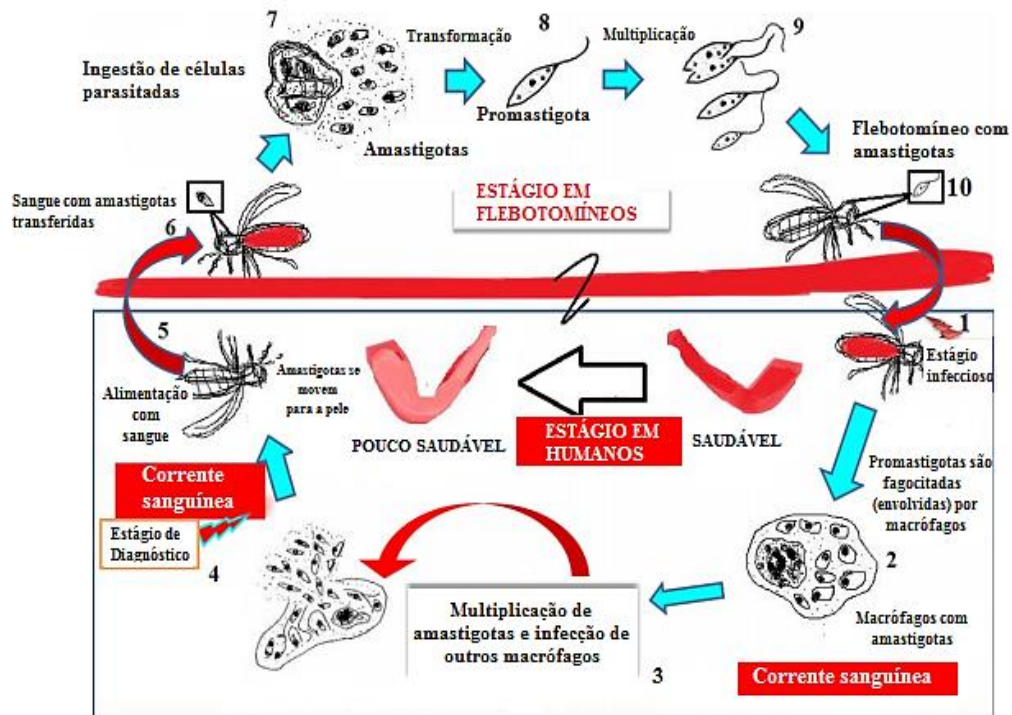
O ciclo evolutivo da *Leishmania spp.* (Figura 7) é digenético, envolvendo uma parte em hospedeiro invertebrado (flebotomíneo), e outra parte em hospedeiro vertebrado que podem ser animais domésticos, silvestres e o homem (JAIN e JAIN, 2015).

O hospedeiro invertebrado infecta-se com as formas amastigotas ao picar um indivíduo ou animal parasitado. No tubo digestivo do inseto ocorre uma série de mudanças nos aspectos morfológicos, bioquímicos e moleculares no protozoário parasita, sendo a mais relevante sua transformação em promastigota metacíclica, forma infectante (ALVAR; AMELA; MOLINA, 1995; REY, 2001, MORAIS, 2015).

As promastigotas chegam ao proventrículo do inseto e no momento da alimentação são introduzidas juntamente com a saliva contendo peptídeos inflamatórios na derme do hospedeiro vertebrado, promovendo, assim, uma resposta inflamatória imediata que atrai células fagocíticas para o local. As formas promastigotas são fagocitados pelos macrófagos ocorrendo, então, a transformação em amastigota intracelular. Multiplicam-se por divisão binária de tal modo a romper a célula hospedeira. Com o rompimento dos macrófagos, há

liberação de grande número de parasitas, que invadem outras células e podem, dessa maneira, atingir outros locais do organismo (NEVES et al., 2011).

Figura 7 - Ciclo biológico da leishmaniose



Fonte: Adaptado de Ansari et al., 2017.

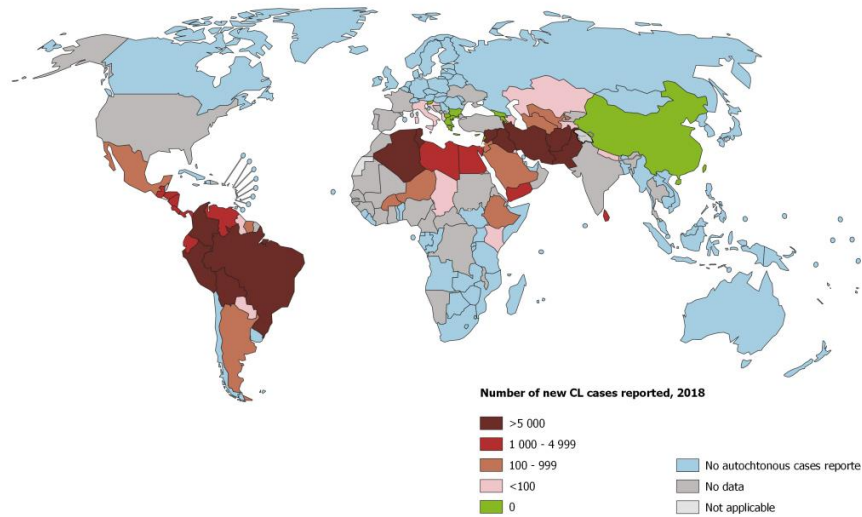
A transmissão através da picada de flebotomíneos hematófagos é a via de maior importância epidemiológica, no entanto existem outras, como transfusão sanguínea, pós-transplante de órgão ou congenitamente (ORYAN e AKBARI, 2016).

A maioria dos indivíduos acometidos consegue conter a infecção e estabelecer uma imunidade duradoura; outros podem desenvolver uma forma denominada oligossintomática da infecção, que também pode ser resolvida espontaneamente; mas há ainda aqueles em que ocorre a evolução para a doença clássica (NETO; AMATO; GRYSCHKEK, 2008). As características do parasita determinam o local de disseminação, como sensibilidade à temperatura (REITHINGER e DAVIES, 2002), capacidade de imunoevasão (MCDOWELL et al., 2002) e tropismo pelo tecido (ZHANG et al., 2003).

As leishmanioses são incidentes em 98 países, onde mais de 90% das infecções potencialmente fatais ocorrem em países como Brasil, Etiópia, Sudão, Sudão do Sul, Índia e Bangladesh. Em média existem cerca de 350 milhões de pessoas em situação de risco e aproximadamente 12 milhões de casos de infecção em todo mundo (AKHOUNDI et al.,

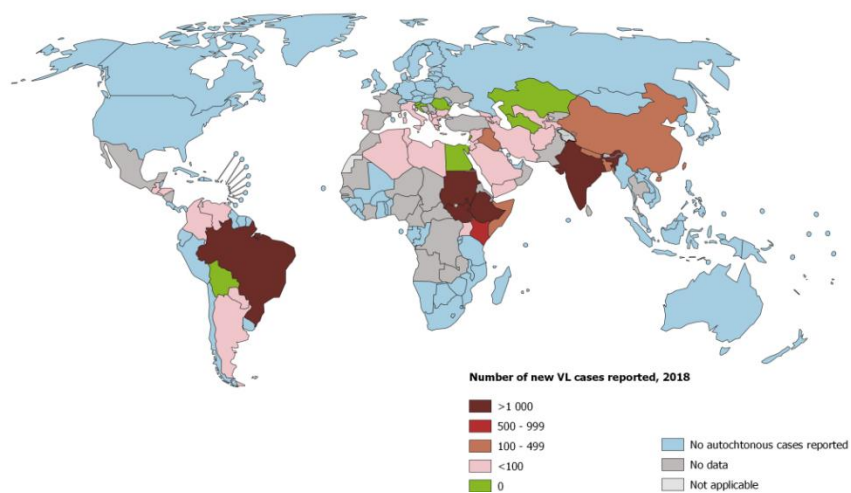
2016). As Figuras 8 e 9 mostram a distribuição geográfica mundial da LT e LV de acordo com os dados da última atualização da OMS.

Figura 8 - Distribuição geográfica da LT no mundo em 2018



Fonte: OMS, 2018.

Figura 9- Distribuição geográfica da LV no mundo em 2018



Fonte: OMS, 2018.

No Brasil, no período de 2007 a 2018, foram registrados 252.136 casos de leishmaniose tegumentar (Tabela 4) e 45.055 casos de leishmaniose visceral (Tabela 5) (DATASUS, 2019). As Tabelas elucidam a prevalência da região nordeste como uma das

principais acometidas com LT (atrás somente da região norte) e a principal, com números bem significativos em relação às demais regiões, com LV.

Tabela 4 - Distribuição dos casos novos confirmados da LT por regiões notificadas ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Ano	Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro- Oeste	Total
2007	10.471	6.354	2.152	578	3.363	22.918
2008	9.310	6.739	1.820	689	3.243	21.801
2009	8.855	7.299	1.806	493	4.790	23.243
2010	7.803	9.547	2.718	304	3.388	23.760
2011	9.262	8.457	2.358	374	2.480	22.931
2012	10.977	8.758	1.589	468	3.402	25.194
2013	9.072	5.705	1.350	343	3.183	19.653
2014	11.159	5.388	1.733	423	3.280	21.983
2015	9.523	5.488	2.001	548	3.132	20.692
2016	5.914	3.751	1.658	310	2.294	13.927
2017	8.799	4.922	2.103	280	2.811	18.915
2018	8.188	4.218	2.093	238	2.382	17.119

Fonte: Datasus, 2019.

Tabela 5 – Distribuição dos casos novos confirmados da LV por regiões notificadas ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Ano	Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro- Oeste	Total
2007	802	1.726	690	4	343	3.565
2008	861	1.893	836	5	396	3.991
2009	775	1.939	824	10	346	3.894
2010	702	1.845	810	7	340	3.704
2011	902	2.046	756	6	397	4.107
2012	634	1.537	664	7	427	3.269
2013	572	1.984	555	4	357	3.472
2014	434	2.422	591	6	280	3.733
2015	506	2.148	664	6	234	3.558
2016	622	1.828	756	17	232	3.455
2017	861	2.199	1.096	17	283	4.456
2018	836	2.197	604	15	199	3.851

Fonte: Datasus, 2019.

Assim, a OMS preconiza como principal medida de controle para todas as formas da doença, especialmente para a forma mais letal, a LV, o uso de quimioterápicos (SINGH et al.,

2016). Outra alternativa também, seria em relação ao controle de vetores e reservatórios, mas devido aos grandes desafios de programas de intervenção, particularmente em países em desenvolvimento, onde a prevalência é alta, esta opção muitas vezes se torna inviável (CANTACESSI et al., 2015).

Atualmente, não existem vacinas disponíveis para o tratamento de qualquer forma de leishmaniose (VIJAYAKUMAR e DAS, 2018). E embora exista uma série de fármacos indicados para o tratamento da leishmaniose, a exemplo da anfotericina B e sua formulação lipídica (AmBisome[®]), pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina); além da paromomicina e o miltefosine, os antimoniais continuam sendo os medicamentos de primeira escolha para tal (ANSARI et al., 2017).

Existem no mercado duas formulações de Sb(V) disponíveis, o antimoniato de meglumina (AM) (Glucantime[®], Aventis, França) utilizado no Brasil, por exemplo, e o estibogluconato de sódio (Pentostan[®], Glaxo Wellcome, Reino Unido) (KEDZIERSKI et al., 2009, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A diferença na escolha da utilização de fármacos (estibogluconato de sódio ou antimoniato de meglumina) se deve não só as várias espécies de *Leishmania spp.* causadoras da doença, mas também à diferença intrínseca na sensibilidade das espécies a estes fármacos, assim impondo diferentes necessidades farmacocinéticas (CROFT e COOMBS, 2003).

O AM pode ser obtido a partir da reação entre pentacloreto de antimônio (SbCl₅) ou hexahidroxiantimoniato de potássio (KSb(OH)₆) e do ligante *N*-metil-glucamina (NMG), em água deionizada, pH 7 (meio neutro) e temperatura a 60°C. Logo após a mistura, o composto formado precipita na presença de acetona (DEMICHELI et al., 2003). O AM é solúvel em água e pouco solúvel em solventes orgânicos (RATH et al., 2003) e se apresenta como um sólido amorfo (FRÉZARD; DEMICHELI; RIBEIRO, 2009).

Apesar do uso clínico do AM por mais de meio século, sua estrutura química (CARVALHO et al., 2015), mecanismo de ação (FRÉZARD; DEMICHELI; RIBEIRO, 2009) e resistência não estão totalmente elucidados (ANSARI et al., 2017; AKBARI; ORYAN; HATAM, 2017). Além do mais, inúmeros efeitos tóxicos são relatados com o seu uso, como hepatotoxicidade, pancreatite, insuficiência renal reversível, anemia, leucopenia, trombocitopenia, dor no local da injeção quando administrados por via intramuscular, dentre outros (IGBINEWEKA et al., 2012; VERMA et al., 2017).

O Ministério da Saúde (2017) relata como principal efeito adverso do fármaco sua ação sobre o aparelho cardiovascular, por isso, durante o tratamento, deve-se realizar eletrocardiograma semanal e uma ausculta cardíaca diariamente, com o objetivo de detectar

possíveis alterações como, por exemplo, arritmias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; ALVES et al., 2018). Caso ocorra, o tratamento é suspenso imediatamente e o paciente é tratado com os fármacos de segunda escolha (SINGH e KUMAR, 2017). Ainda, somado a efeito teratogênico (RAHMAN et al., 2017), falta de eficácia e alto custo (ZULFIQAR; SHELPER; AVERY, 2017).

Outro questionamento em relação ao tratamento com antimoniais, é que ainda não se sabe se a forma final ativa desses fármacos é Sb(V) ou Sb(III) (FREZÁRD et al., 2009). Algumas hipóteses afirmam que existe uma conversão metabólica intramacrofágica do Sb(V) em Sb(III) (GIL et al., 2007; SERENO et al., 1998), ou seja, o Sb(V) poderia atuar como um pró-fármaco que teria que ser convertido em seu ativo, o Sb(III), sendo este elemento tóxico à *Leishmania* no estado intracelular (GOODWIN e PAGE, 1943).

Devido à forma pentavalente não se ligar ao eritrócito, os níveis de concentração plasmática são mais elevados em comparação aos compostos trivalentes. Ao longo do tempo, com administrações consecutivas do antimonial pentavalente, é observada uma transformação para a forma trivalente, ocorrendo um acúmulo de antimônio em tecidos como baço e fígado, sendo este o responsável pelos efeitos tóxicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Alguns estudos têm tentado explicar essa redução *in vivo* do Sb(V) em Sb(III). Frézard et al. (2001) sugeriram que a glutatona reduzida (GSH) (o tiol principal no citosol de células de mamíferos) pode atuar como um agente de redução. Outros estudos sugerem que essa conversão também pode ocorrer através do principal tiol presente no parasita, tripanotona ($T(SH)_2$), e que o Sb(III) formaria um complexo, Sb(III)-tripanotona (YAN et al., 2003).

Demicheli et al. (2002), no entanto, demonstraram a participação direta do composto pentavalente no mecanismo de ação, por meio da complexação com ribonucleosídeos, sugerindo que essa formação pudesse ocorrer *in vivo* dentro de compartimentos celulares ácidos, incluindo fagolisossomos do macrófago.

Diante do exposto, já tendo sido descrita (i) a captação de HDL pelos macrófagos, local alvo da leishmaniose (MENEZES et al., 2014), (ii) que o HDL degrada em meio ácido (CUNHA et al., 2010), condição encontrada no interior dos macrófagos, e (iii) diante da propriedade de substituição isomórfica do Al^{3+} pelo Sb^{3+} ; o HDL desponta como um potencial carreador de antimônio, o qual, uma vez dentro destas células, por meio da liberação do semimetal, implique no efeito leishmanicida

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Promover a substituição isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) visando uma alternativa à quimioterapia da leishmaniose.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar HDLs substituídos isomorficamente (MgAlSb-HDLs) por diferentes metodologias de síntese variando a razão molar entre $\text{Mg}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ (2:1; 3:1; 4:1) e método de secagem (estufa, *spray drying* ou liofilização);
- Caracterizar os produtos obtidos;
- Quantificar o antimônio nos produtos obtidos;
- Avaliar o perfil de liberação *in vitro* dos produtos obtidos.

4 METODOLOGIA

4.1 Material

Para síntese dos HDLs substituídos e precursores foram usados cloreto de magnésio ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) e cloreto de alumínio ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) adquiridos da Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, EUA), hidróxido de sódio (NaOH) obtido da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil) e água ultrapura (Direct-Q[®] Water Purification System, São Paulo, Brasil). A fonte de antimônio utilizado para realização deste trabalho foi o tricloreto de antimônio (SbCl_3) adquirido da Sigma-Aldrich Co. (Rio de Janeiro, Brasil).

4.2 Delineamento do estudo

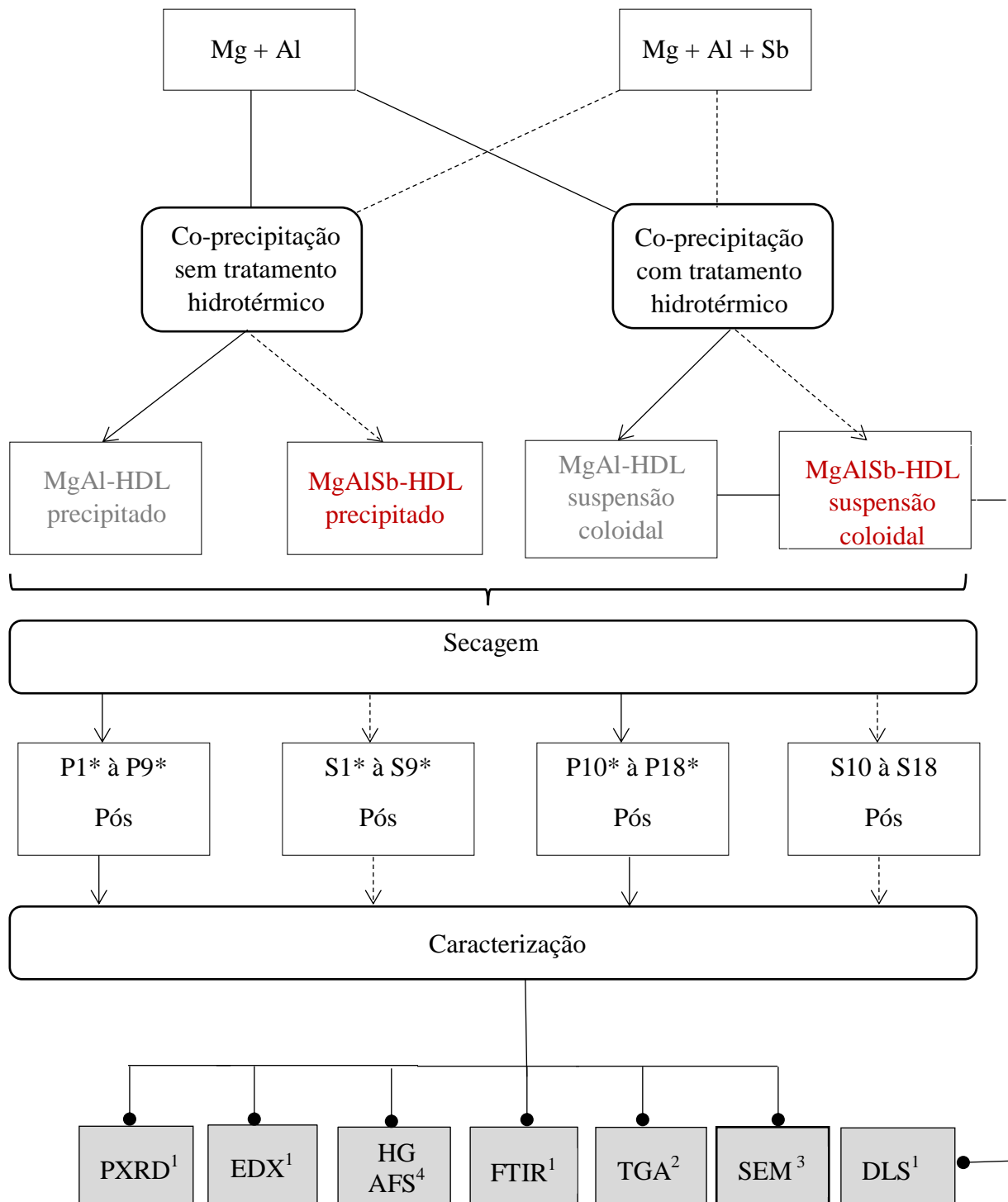
O estudo foi dividido em duas etapas: síntese e caracterização dos HDLs substituídos (atribuídos a substituição isomórfica do Al^{3+} presente na lamela pelo Sb^{3+}) e os respectivos precursores.

Foram feitas duas sínteses de HDLs substituídos com os mesmos reagentes ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e SbCl_3), a fim de se obterem: MgAlSb-HDLs (co-precipitação sem tratamento hidrotérmico) e MgAlSb-HDLs (co-precipitação com tratamento hidrotérmico). Os HDLs precursores, designados de MgAl-HDLs, também foram sintetizados pelos dois métodos de síntese. Ainda, dois parâmetros foram avaliados em cada síntese: razão molar entre os cátions Mg/Al (2:1, 3:1 e 4:1) e métodos de secagem (estufa, liofilização ou *spray drying*). Dessa forma, totalizando 36 produtos, 18 de cada (9 HDLs substituídos e 9 HDLs precursores).

Após a secagem dos produtos, os pós foram primeiramente analisados pela técnica de PXRD, de forma que, à medida que o resultado indicava o sucesso da síntese do HDL substituído, a investigação prosseguia com as demais técnicas de caracterização.

As representações a seguir (Figuras 10, 11 e Tabela 6) ilustram todo o protocolo experimental, pelo qual a padronização de cores (cinza para os HDLs precursores e vinho para os HDLs substituídos) foi utilizada durante todo o andamento do trabalho, a fim de facilitar a compreensão. Os locais em que foram realizados os experimentos também são descritos.

Figura 10 - Fluxograma ilustrando o delineamento do estudo



* Designação de acordo com a Tabela 6.

¹Laboratório de Tecnologia de Nanossistemas Carreadores de Substâncias Ativas (TecNano) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

²Laboratório de Tecnologia e Controle de Medicamentos (LabTCOM) da UFAL.

³Laboratório de Microscopia do Instituto Federal de Alagoas (IFAL).

⁴Laboratório de Instrumentação e Desenvolvimento em Química Analítica – LinQA.

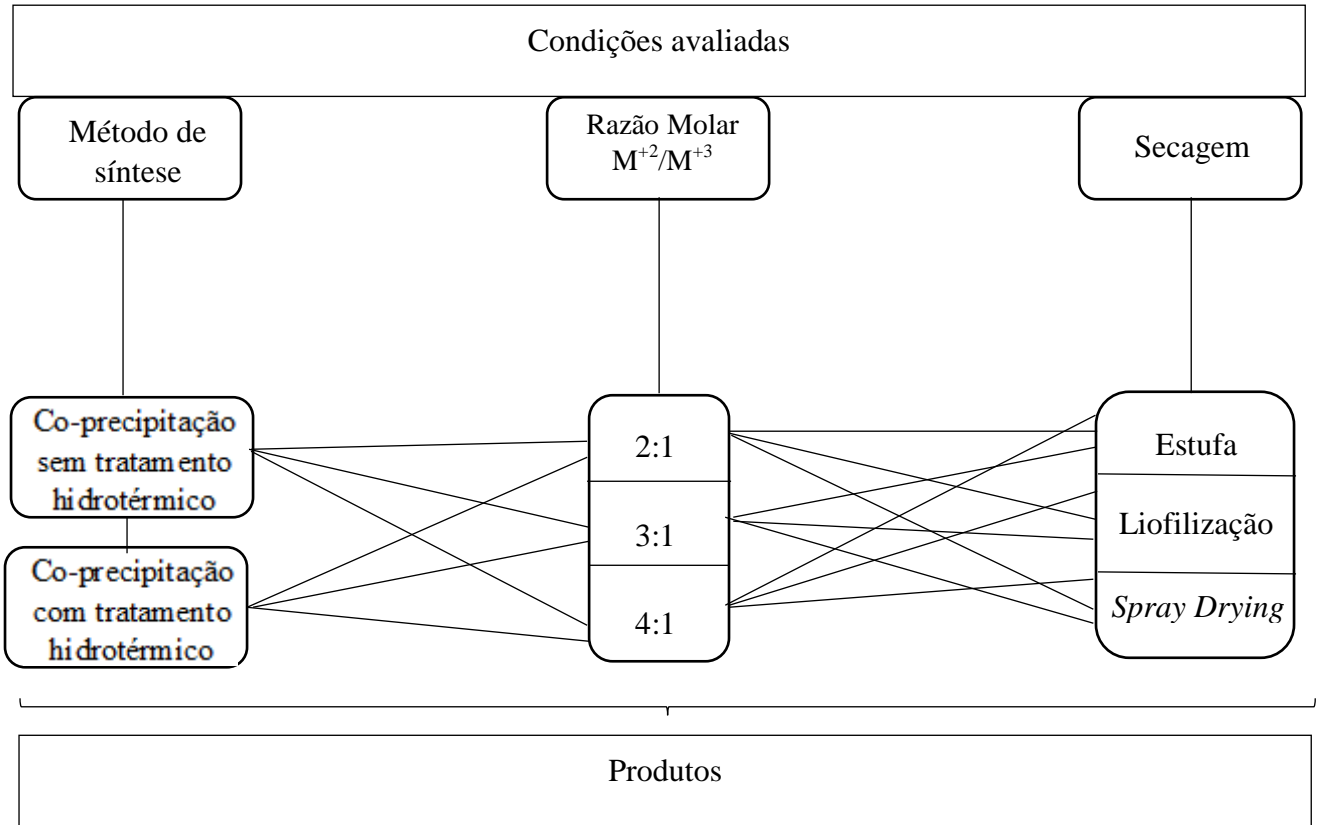
Figura 11 - Fluxograma da formação dos produtos

Tabela 6 - Resumo dos produtos obtidos

Produtos	Método de síntese Co-precipitação	Razão molar	Técnica de secagem
P1	Sem tratamento hidrotérmico	2:1	Estufa
S1	Sem tratamento hidrotérmico	2:1	Estufa
P2	Sem tratamento hidrotérmico	2:1	Liofilização
S2	Sem tratamento hidrotérmico	2:1	Liofilização
P3	Sem tratamento hidrotérmico	2:1	<i>Spray drying</i>
S3	Sem tratamento hidrotérmico	2:1	<i>Spray drying</i>
P4	Sem tratamento hidrotérmico	3:1	Estufa
S4	Sem tratamento hidrotérmico	3:1	Estufa
P5	Sem tratamento hidrotérmico	3:1	Liofilização
S5	Sem tratamento hidrotérmico	3:1	Liofilização
P6	Sem tratamento hidrotérmico	3:1	<i>Spray drying</i>
S6	Sem tratamento hidrotérmico	3:1	<i>Spray drying</i>
P7	Sem tratamento hidrotérmico	4:1	Estufa
S7	Sem tratamento hidrotérmico	4:1	Estufa
P8	Sem tratamento hidrotérmico	4:1	Liofilização
S8	Sem tratamento hidrotérmico	4:1	Liofilização
P9	Sem tratamento hidrotérmico	4:1	<i>Spray drying</i>
S9	Sem tratamento hidrotérmico	4:1	<i>Spray drying</i>
P10	Com tratamento hidrotérmico	2:1	Estufa
S10	Com tratamento hidrotérmico	2:1	Estufa
P11	Com tratamento hidrotérmico	2:1	Liofilização
S11	Com tratamento hidrotérmico	2:1	Liofilização
P12	Com tratamento hidrotérmico	2:1	<i>Spray drying</i>
S12	Com tratamento hidrotérmico	2:1	<i>Spray drying</i>
P13	Com tratamento hidrotérmico	3:1	Estufa
S13	Com tratamento hidrotérmico	3:1	Estufa
P14	Com tratamento hidrotérmico	3:1	Liofilização
S14	Com tratamento hidrotérmico	3:1	Liofilização
P15	Com tratamento hidrotérmico	3:1	<i>Spray drying</i>
S15	Com tratamento hidrotérmico	3:1	<i>Spray drying</i>

P16	Com tratamento hidrotérmico	4:1	Estufa
S16	Com tratamento hidrotérmico	4:1	Estufa
P17	Com tratamento hidrotérmico	4:1	Liofilização
S17	Com tratamento hidrotérmico	4:1	Liofilização
P18	Com tratamento hidrotérmico	4:1	<i>Spray drying</i>
S18	Com tratamento hidrotérmico	4:1	<i>Spray drying</i>

P=Precursor e S= Substituído

Fonte: Autoria própria, 2020.

4.3 Métodos de preparo

Para o preparo dos HDLs substituídos pela metodologia de co-precipitação sem tratamento hidrotérmico, a metodologia descrita foi baseada em Kim; Hwang; Choy (2008). Inicialmente, uma solução composta de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ foi levada para agitação em água ultrapura a temperatura ambiente. Em seguida, o tricloreto de antimônio (10 mol% de Al^{3+}) foi adicionado a uma solução de NaOH (0,5 M) que permaneceu sob agitação vigorosa por 20 min, seguido por mais 20 min em ultrassom. As duas soluções foram misturadas aos poucos sob agitação, e o pH foi ajustado para 10 com o auxílio de NaOH. O precipitado branco resultante foi centrifugado (Sigma 6-15, Rio de Janeiro, Brasil) a 3.000 rpm/5 min e lavado seis vezes com água ultrapura. Os HDLs precursores também seguiram a metodologia de co-precipitação sem tratamento hidrotérmico.

Em relação a síntese dos HDLs substituídos conduzidos pela metodologia de co-precipitação com posterior tratamento hidrotérmico, a metodologia foi seguida por Chen et al. (2013). Para tanto, em uma solução de NaOH (0,2 M) foi adicionado o tricloreto de antimônio (10 mol% de Al^{3+}) que permaneceu por agitação vigorosa por um período de 20 min. Em seguida, foi adicionado 10 mL de uma solução homogênea contendo $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e $AlCl_3 \cdot 6H_2O$, mantendo a agitação por mais 10 min. Logo após, foram centrifugados (Sigma 6-15, Rio de Janeiro, Brasil) a 4.500 rpm/5 min e lavados oito vezes com água ultrapura. O precipitado foi ressuspenso em 40 mL de água e transferido para um reator/autoclave (Maitec-Fornos INTI, São Paulo, Brasil) com cápsula de teflon, seguido de tratamento hidrotérmico sob 100°C por um período de tempo 16 h na estufa. Os HDLs precursores também seguiram a metodologia de co-precipitação com tratamento hidrotérmico.

4.3.1 Razão molar

Todos os HDLs foram sintetizados nas razões entre os cátions Mg^{2+}/Al^{3+} (mol/mol) de 2:1, 3:1 e 4:1, respectivamente. Como exemplo, o $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ foram pesados de acordo com a razão molar de 2,0 mmol e 1,0 mmol, respectivamente, configurando um HDL na proporção de 2:1.

4.3.2 Técnicas de secagem

Os pós destes HDLs foram obtidos através de três técnicas de secagem (estufa, liofilização ou *spray drying*).

O precipitado gelatinoso obtido da centrifugação na síntese via co-precipitação sem tratamento hidrotérmico, foi: i) separado e seco em estufa (NOVA instruments, São Paulo, Brasil) a 60 °C durante 12 h, ou foi adicionado 40 mL de água, ii) em seguida congelado a -20°C durante 48 h, e seco posteriormente em liofilizador Terroni[®], modelo LD 1500 (São Paulo, Brasil), seguindo as condições de 1mm h⁻¹ da amostra, com um vácuo final de 250 mm de mercúrio, iii) ou foi atomizado em *spray dryer* Büchi Mini Spray Dryer B-290, usando uma corrente de ar comprimido a pressão de 2,4 bar (30 L min⁻¹), com um volume da bomba peristáltica de 10 mL min⁻¹. A temperatura de entrada foi de 170°C e a temperatura de saída de 105°C.

Na síntese com tratamento hidrotérmico, a suspensão resultante foi centrifugada em centrífuga RXII series (Hitachi, Japão) nas condições de 15000 rpm/20 min, e seca em estufa à 60 °C. Ou foi levada para liofilização ou *spray drying*. As condições de cada secagem foram as mesmas descritas anteriormente.

As secagens via liofilização e *spray drying* ocorreram no Laboratório de Controle de Qualidade de Alimentos (LCQA/UFAL) Laboratório de Análises Farmacêutica e Alimentícia (LAFA/UFAL) e Laboratório de Tecnologia e Controle de Medicamentos (LabTCoM/UFAL), respectivamente.

Os pós provenientes de cada síntese foram reservados para caracterização.

4.4 Caracterização dos produtos

Para a caracterização das suspensões coloidais, provenientes da síntese com tratamento hidrotérmico, foi usada a técnica de Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS). Para os pós, oriundos das duas sínteses, primeiramente foi utilizada a técnica de Difração de raios

X (PXRD), e à medida que o resultado sugeria o sucesso da síntese do HDL substituído, a investigação prosseguia com as demais técnicas de caracterização: Espectrometria de Fluorescência de raios X por Energia Dispersiva (EDX), Espectrometria de fluorescência atômica com geração de hidretos (HG AFS), Espectroscopia de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Termogravimetria (TGA) e a Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM).

4.4.1 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

As determinações do diâmetro médio e do índice de polidispersão das partículas foram obtidos com a utilização do equipamento Microtrac Zetatrac Nanotechnology Particle Size and Charge Measurement Analyzer (Betatek Inc., Toronto). Adicionalmente, no mesmo instrumento foi possível determinar a carga de superfície das partículas por meio da medida do potencial zeta. No DLS foi utilizada uma cubeta de poliestireno (*Square Polystyrene Cuvettes*- DTS0012- Malvern Instruments, UK), e para o potencial zeta, utilizou-se uma célula eletroforética (*Folded Capillary Zeta Cell*- DTS1070- Malvern Instruments, UK). Nesta técnica é possível obter informações sobre a distribuição do tamanho de partícula e do potencial de superfície (potencial zeta) das amostras. Todas as determinações da análise de DLS foram realizadas em triplicata e os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP). O Microsoft Office Excel® 2013, foi utilizado seguindo as operações: média aritmética e desvio padrão

4.4.2 Difração de raios X (PXRD)

Realizado em difratômetro de raios X 7000 Shimadzu (Kyoto, Japão), onde 0,1 g de amostra na forma de pó foi colocada no porta amostras e analisada com as seguintes condições: 30 kV, 30 mA CuK α ($\lambda = 0,15406$ nm), em intervalos de $0,02^\circ$ (2θ) na faixa de 3 a 70° . Esta técnica possibilita confirmar a estrutura dos HDLs e calcular os parâmetros de rede: $a = 2 d_{110}$ e $c = 3 d_{003}$, empregando a equação de Bragg ($n\lambda = 2d \cdot \sin\theta$). A cristalinidade dos produtos foi calculada utilizando a área total dos planos cristalinos pelo software Origin Lab 8.0 (Origin Lab Corporation, Northampton, MA, EUA).

4.4.3 Espectrometria de Fluorescência de raios X por Energia Dispersiva (EDX)

Obtida no espectrômetro Shimadzu (Kyoto, Japão), EDX-7000. A análise ocorreu sob vácuo, com colimador 10 mm. O objetivo desta técnica foi de identificar quali e quantitativamente os elementos presentes nas amostras.

4.4.4 Espectrometria de fluorescência atômica com geração de hidretos (HG AFS)

Para determinar a quantidade de antimônio nos produtos foi utilizado a espectrometria de fluorescência atômica. O aparelho utilizado foi um espectrômetro de fluorescência atômica com geração de hidrato– HG AFS (PS Analytical, modelo 10.055 Millennium Excalibur). O HG AFS tem como fonte de radiação lâmpada do tipo boosted discharge (BDHCL - Boosted Discharge Hollow Cathode Lamps). O fluxo do agente redutor foi de $5,0 \text{ mL min}^{-1}$ (borohidreto de potássio- NaBH_4) e do ácido fixado em $7,30 \text{ mL min}^{-1}$ (ácido clorídrico- HCl). Foi construída uma curva padrão de calibração utilizando o antimônio em diferentes concentrações de $1,0$ a $15,0 \mu\text{g L}^{-1}$. Adicionou-se para um balão volumétrico de $25,0 \text{ mL}$, contendo $7,50 \text{ mL}$ de HCl 10% (v/v) e $0,50 \text{ mL}$ de uma mistura contendo Iodeto de potássio (KI) 50% (m/v) e ácido ascórbico ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) 10% (m/v), uma alíquota correspondente a cada concentração. Por fim, todos os balões volumétricos foram avolumados com água ultrapura.

Para quantificação do Sb presente nas amostras, as leituras seguiram o mesmo protocolo da curva de calibração acrescidos de uma alíquota correspondente.

4.4.5 Espectroscopia de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos na faixa de $4.000\text{-}500 \text{ cm}^{-1}$, em pastilhas de KBr (2 mg de amostra- 200 mg de KBr seco), utilizando espectrômetro Thermo Scientific, modelo Nicolet iS10, em modo com resolução de 4 cm^{-1} e varredura de 64 scans. O objetivo desta técnica foi de identificar os principais grupamentos funcionais presentes nos produtos sintetizados.

4.4.6 Termogravimetria (TGA)

As curvas de análise térmica (TG/DTG), foram obtidas em aparelho de termoanálise da marca Shimadzu (Kyoto, Japão), modelo TGA 50, com uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ onde cada amostra correu em um fluxo de gás nitrogênio de 50 mL min^{-1} de 25 a 800°C . Essa técnica foi usada para traçar o perfil de estabilidade térmica dos produtos.

4.4.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)

As micrografias foram adquiridas em um microscópio Tescan (São Paulo, Brasil), modelo VEGA3. Os produtos foram previamente revestidos com ouro em metalizadora (Quorum Technologies Ltd, Laughton, Inglaterra) modelo Q150R ES, a uma corrente de 10 mA durante 5 min. O objetivo desta técnica foi investigar a morfologia dos produtos obtidos.

4.5 Estudo de liberação *in vitro* de Sb

O ensaio de liberação de Sb dos produtos foi realizado durante 48 h, baseado no estudo de Wang et al. (2018). Para tanto, 100 mg de cada produto foi suspenso em 10 mL de tampão fosfato (0,1 M, pH 4,8 meio lisossomal) e adicionado a um saco de diálise (14 kDa) em um béquer de 200 mL. O sistema ficou em agitação orbital a 130 rpm a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ durante todo o experimento. Em diferentes momentos, 2 mL do sobrenadante foi coletado com reposição de meio. A concentração de Sb liberado foi determinada por Espectrometria de fluorescência atômica com geração de hidretos (HG AFS).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da suspensão coloidal (HDLs nanoparticulados)

A Tabela 7 reúne os resultados provenientes do DLS (diâmetro médio hidrodinâmico de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta), ou seja, técnica que avaliou as suspensões coloidais de HDLs provenientes da co-precipitação com tratamento hidrotérmico, precursores ou substituídos.

Tabela 7 - Características físico-químicas dos HDLs precursores e seus respectivos HDLs substituídos

MgAl HDL	Diâmetro médio	Índice de	Potencial
Suspensão coloidal –	hidrodinâmico de	polidispersão (PDI)	zeta (mV)
Razão Molar	partícula (nm)		
2:1	135,2 ± 1,04	0,18 ± 0,02	+42,4 ± 1,58
3:1	117,5 ± 1,84	0,12 ± 0,01	+47,0 ± 0,65
4:1	121,4 ± 1,06	0,19 ± 0,04	+49,8 ± 0,88

MgAlSb HDL	Diâmetro médio	Índice de	Potencial
Suspensão coloidal –	hidrodinâmico de	polidispersão (PDI)	zeta (mV)
Razão Molar	partícula (nm)		
2:1	88,4 ± 1,25	0,17 ± 0,01	+42,9 ± 0,23
3:1	87,9 ± 1,29	0,18 ± 0,04	+43,4 ± 2,04
4:1	116,4 ± 0,83	0,15 ± 0,01	+46,0 ± 2,01

Fonte: Autoria própria, 2020.

Os HDLs precursores resultaram em partículas de diâmetro médio hidrodinâmico entre 117-135 nm com polidispersidade variando entre 0,12-0,19; configurando um sistema monodisperso (SOUZA et al., 2013). Quanto ao potencial zeta, os valores apresentaram carga positiva, relacionada à estrutura lamelar desta argila (TRAN et al., 2019), e variaram, em módulo, entre 42-49 mV, remetendo a uma alta estabilidade das partículas (SCHAFFAZICK

et al., 2003). Como a densidade de carga superficial foi equivalente entre as diferentes razões molares investigadas, sugere-se que este parâmetro não implicou na estabilidade (CHEN et al., 2013).

Sabe-se que diversos fatores podem afetar diretamente o tamanho da partícula (SAIAH; SU; BETTAHAR, 2009). Nesse sentido, Xu et al. (2006) avaliaram o tamanho de um Mg, Al-Cl HDL proveniente de co-precipitação com tratamento hidrotérmico a 100°C a variados tempos (4, 8, 16, 48 ou 144 h) e foi demonstrado que o tamanho de partícula foi dependente do tempo do tratamento hidrotérmico empregado. Ressalta-se que na mesma condição deste estudo (100°C por 16 horas), o tamanho obtido foi de 114 nm e o potencial zeta de +47,0 mV, corroborando com os resultados encontrados.

A respeito dos HDLs substituídos, os produtos apresentaram uma distribuição de tamanho de partícula uniforme, entre 87-116 nm, e os valores de potencial zeta se mantiveram entre +42 e +46 mV, sugerindo que o antimônio não interferiu na estabilidade destes materiais.

Nota-se também que o potencial zeta em todos os casos aumentou com o aumento da razão molar entre os cátions, sendo esta razão fundamental para determinar a densidade de carga na lamela do HDL (DELGADO et al., 2008).

Os resultados, então, confirmaram a obtenção de HDLs nanoparticulados, o que permitiu sua secagem e a continuidade destes produtos para a etapa seguinte.

5.2 Caracterização dos produtos

Os produtos precursores e substituídos provenientes das sínteses sem e com tratamento hidrotérmico, após secos, foram inicialmente caracterizados por PXR, já que a técnica é particularmente adequada para o estudo das propriedades estruturais, permitindo tecer informações sobre o sucesso ou não da substituição isomórfica do Al^{3+} por Sb^{3+} . Os resultados dessa análise estão elencados na Tabela 8. Os difratogramas podem ser conferidos pelo Apêndice 1.

Tabela 8 – Resultados obtidos da caracterização por PXR

Produtos (Precursores)	Planos cristalinos, 2 theta (°)		Parâmetros de célula (Å)		Cristalinidade		Produtos (Substituídos)	Planos cristalinos, 2 theta (°)		Parâmetro de célula (Å)		Cristalinidade	
	d(110)	d(003)	<i>a</i>	<i>c</i>	Área	%		d(110)	d(003)	<i>a</i>	<i>c</i>	Área	%
P1	60,64	11,14	3,0541	23,827	838,7	30,91	S1	60,68	11,26	3,0522	23,573	719,2	26,50
P2	60,36	11,00	3,0669	24,129	386,9	14,26	S2	60,54	11,16	3,0568	23,285	708,3	26,10
P3	60,70	11,26	3,0513	23,573	328,7	12,11	S3	60,70	11,86	3,0513	23,385	784,9	28,93
P4	60,50	11,10	3,0604	23,912	391,9	14,44	S4	60,50	11,14	3,0604	23,827	759,1	27,98
P5	60,26	11,26	3,0715	23,573	380,6	14,02	S5	60,26	11,10	3,0715	23,912	706,6	26,04
P6	60,46	10,80	3,0623	24,574	403,1	14,85	S6	60,58	11,16	3,0568	23,784	453,6	16,71
P7	60,46	11,08	3,0623	23,955	312,6	11,52	S7	60,16	10,98	3,0761	24,173	749,0	27,60
P8	60,26	11,26	3,0715	23,573	376,6	13,88	S8	59,96	10,70	3,0854	24,803	611,1	22,52
P9	60,40	10,84	3,0650	24,484	360,1	13,27	S9	60,62	10,98	3,0550	24,173	552,0	20,34
P10	60,42	11,20	3,0641	23,699	2302	84,85	S10	60,54	11,40	3,0586	23,285	1592	58,68
P11	61,26	11,48	3,0561	23,123	1699	62,62	S11	60,46	11,32	3,0623	23,449	685,7	25,27
P12	60,50	11,20	3,0604	23,699	1354	49,90	S12	60,52	11,20	3,0595	23,699	938,0	34,57
P13	60,12	11,38	3,0780	23,326	2713	100,0	S13	60,62	11,38	3,0550	23,326	1973	72,72
P14	60,48	11,08	3,0614	23,955	1428	52,63	S14	60,16	11,02	3,0761	24,062	2500	92,14
P15	60,06	10,84	3,0808	24,484	1556	57,35	S15	60,34	11,16	3,0678	23,784	1042	38,40

P16	60,36	11,14	3,0669	23,827	2082	76,74	S16	60,40	11,14	3,0650	23,827	1471	54,22
P17	60,58	11,37	3,0568	23,346	1271	46,84	S17	60,26	11,06	3,0715	23,998	1136	41,87
P18	60,34	11,14	3,0678	23,827	1146	42,24	S18	60,62	11,14	3,0550	23,827	932,6	34,37

Produtos precursores (P) e substituídos (S) obtidos das sínteses sem e com tratamento hidrotérmico. Parâmetros a e c calculados através da equação de Bragg ($n\lambda=2.d.\text{sen}\theta$) a partir dos planos cristalinos (110) e (003), respectivamente. Cristalinidade obtida através do cálculo da área total de todos os planos cristalinos dos HDLs.

Fonte: Autoria própria, 2020.

Todos os HDLs precursores (P) apresentaram reflexões de difração em torno de $2\theta = 11^\circ, 22^\circ, 34^\circ, 38^\circ, 45^\circ$ e 60° , que correspondem aos planos cristalinos (003), (006), (012), (015), (018) e (110), respectivamente (RAVURU; JANA; DE, 2019). Os três primeiros sinais de ângulo de difração mais baixos são relacionados aos planos basais, indicando que os materiais sintetizados apresentam simetria romboédrica, pertencendo ao grupo espacial 3R, enquanto os sinais menos intensos em ângulos de difração médio e alto são provenientes das difrações que não envolvem planos basais (VICENTE et al., 2016). O plano cristalino (113), atribuído a $2\theta = 61^\circ$, é sempre registrado em um único pico duplete, (110) e (113), respectivamente, no entanto este plano só é bem definido nos HDLs com tratamento hidrotérmico. Yang et al. (2017), ao sintetizarem Zn/Al HDLs em diferentes razões molares preparados por co-precipitação sem tratamento hidrotérmico, também não registraram este plano em seus produtos. Os valores dos espaçamentos basais, relacionados ao plano d(003), calculados a partir da equação de Bragg, apresentam-se semelhantes ao observado por Özgümüş et al. (2013), quando o cloreto é o ânion interlamelar, podendo variar entre 7,6 e 7,8Å, dependendo do grau de hidratação do material (CAVANI; TRIFIRÒ; VACCARI, 1991).

Em relação aos HDLs substituídos (S), também são observadas as mesmas reflexões de difração correspondentes que são consistentes para os materiais de hidrotalcita. No entanto, no produto S3, os planos (012) e (015) não estão bem definidos, o que está relacionado a uma maior desordem da estrutura; e o plano (113) também desaparece neste produto, e no S6 e S7, todos provenientes da síntese sem tratamento hidrotérmico.

Considerando o empilhamento das lamelas, foi possível calcular os parâmetros a e c dos produtos a partir dos planos cristalinos (110) e (003), respectivamente, estando a relacionado com a distância média entre os cátions, e c à distância entre as lamelas da brucita (HÁJEK et al., 2015).

Com o aumento da razão molar nos precursores provenientes da estufa (P1, P4 e P7) foi observado também um aumento da dimensão da célula unitária a ; entre as lamelas e os ânions interlamelares (célula unitária c), neste trabalho o cloreto (YUN e PINNAVAIA, 1995). Nos demais produtos precursores, este efeito só foi observado até a razão molar 3:1, indicando, assim, que esta condição de síntese (sem tratamento hidrotérmico) e de secagem (estufa) exerceu melhor influência sobre estes parâmetros.

Em relação aos produtos substituídos, com o aumento da razão molar na secagem da estufa e liofilização (S1, S4 e S7; S2, S5 e S8, respectivamente), também foi observado o aumento de a e c .

Por fim, fazendo-se uma comparação entre as dimensões a e c dos precursores e seus respectivos substituídos, foi possível inferir a substituição de Al^{3+} por Sb^{3+} nas lamelas do HDL nos produtos S7, S11, S14 e S17, pelo aumento de 0,0138; 0,0062; 0,0147; 0,0147Å em a , e 0,218; 0,326; 0,107; 0,655Å no parâmetro c , respectivamente. Sendo estes produtos oriundos da síntese sem tratamento hidrotérmico, via estufa (S7), e com tratamento hidrotérmico, via liofilização. Como o parâmetro a corresponde a distância média entre os cátions, as pequenas variações observadas foram atribuídas ao teor de Sb^{3+} ser baixo e aos raios iônicos dos cátions trivalentes, Sb^{3+} (0,76 Å) maior em relação ao Al^{3+} (0,54Å) (LIDE, 1998). Entretanto, como o parâmetro c corresponde à distância entre as lamelas da brucita, quando o Sb^{3+} é incluído na rede, maiores variações são observadas devido ao menor potencial iônico gerado pelos raios iônicos dos cátions, ocasionando interações eletrostáticas mais fracas. Uma vez que o trabalho se limitou à substituição isomórfica, e sabendo-se que $d(003)$ faz referência ao espaçamento basal, ou seja, soma entre a lamela da brucita e o espaçamento interlamelar, embora não tenha havido mudança no ânion interlamelar, a constituição lamelar alterada implica na redução das forças eletrostáticas e um consequente aumento de $d(003)$ pode ser observado. Ainda assim, os valores encontrados (8,05 e 7,81; 8,02; 7,99Å, respectivamente) encontram-se dentro da faixa esperada nos manuais mineralógicos quando o cloreto é o ânion interlamelar (CAVANI; TRIFIRÒ; VACCARI, 1991). Kim; Hwang; Choy (2008), ao sintetizarem $\text{MgAl-NO}_3\text{-HDL}$ na razão molar 4:1 (síntese por co-precipitação sem tratamento hidrotérmico) com substituição isomórfica de antimônio por alumínio (2, 4, 6 e 8 mol%, também observaram aumento nestes parâmetros (0,006; 0,008; 0,009 e 0,012Å em a , e 0,021; 0,123; 0,201 e 0,279Å em c), tendo comprovado, assim, o sucesso na síntese.

No que diz respeito à cristalinidade, nos HDLs precursores sem tratamento hidrotérmico, observa-se a presença de picos basais largos e de baixa intensidade, em comparação aos precursores com tratamento hidrotérmico, onde neste caso, têm-se a formação de picos mais intensos, agudos e simétricos o que indica o maior tamanho de cristalitos, assim como maior cristalinidade (YOU; ZHAO; VANCE, 2002; ULIBARRI et al., 2001; BUKHTIYAROVA, 2019). Nota-se também que com o aumento da razão molar entre os cátions nos produtos advindos da estufa (P1, P4 e P7), e liofilização (P11, P14 e P17), houve uma diminuição da cristalinidade. Os resultados obtidos estão de acordo com outras literaturas que também observaram este efeito ao aumentar a razão molar catiônica (HARAKETI e SRASRA, 2017; ABDERRAZEK; SRASRA; SRASRA, 2017).

E ao comparar a cristalinidade dos produtos substituídos com os seus respectivos precursores, foi observada um aumento entre os produtos P7 e S7; P14 e S14, entretanto, uma diminuição é notada entre P11 e S11; P17 e S17, sendo que os resultados do último foram bem semelhantes. Tal efeito é correspondente a ligeira diferença entre os raios iônicos dos cátions, Al^{3+} e Sb^{3+} , embora a literatura reporte que as distorções na estrutura refletem diretamente na intensidade dos picos (GARCÍA-GARCÍA et al., 2007; LIANG et al., 2013). Mas, ainda deve-se ressaltar que todos os picos dos HDLs são registrados nas posições relatadas na literatura (RAVURU; JANA; DE, 2019).

Diante do exposto, uma vez que nos produtos S7, S11, S14, S17 a substituição isomórfica foi comprovada, estes foram selecionados para prosseguimento na caracterização, acompanhados de seus respectivos precursores para fins de comparação. A seguir, os resultados obtidos com as técnicas de EDX, HG AFS, FTIR, TGA e SEM serão apresentados e discutidos.

O EDX se propôs a quantificar os elementos Mg, Al e Cl (Tabela 9) nos produtos precursores e seus respectivos substituídos.

Tabela 9 - Dados de quantificação elementar dos HDLs sintetizados

Produtos (Precursores)	Elementos (%)				Produtos (Substituídos)	Elementos (%)			
	Mg	Al	Cl	Razão molar Mg/Al		Mg	Al	Cl	Razão molar Mg/Al
P7	32,8	9,80	57,2	3,7	S7	31,4	9,60	50,0	3,6
P11	47,1	33,0	19,7	1,5	S11	39,0	27,6	32,8	1,5
P14	48,9	20,3	30,6	2,6	S14	45,0	19,8	34,7	2,5
P17	49,5	19,9	30,4	2,7	S17	46,9	17,2	35,1	3,0

Fonte: Autoria própria, 2020.

Em todos os produtos sintetizados o aumento da razão molar Mg/Al foi confirmado. A discrepância entre a razão molar teórica e a encontrada variou entre 7,5- 10%, nos produtos P7 e S7, 25- 25% P11 e S11, 13,3- 16,6% P14 e S14, e nos produtos P17 e S17 32,5- 25%, respectivamente, ou seja, tendo sido observado menor controle para a síntese com tratamento hidrotérmico. A discrepância observada é amplamente descrita na literatura (CANTRELL et al., 2005; YANG et al., 2017) e, segundo Greenwell et al. (2006), esta dificuldade de controle é ainda maior em rotas de síntese não convencionais.

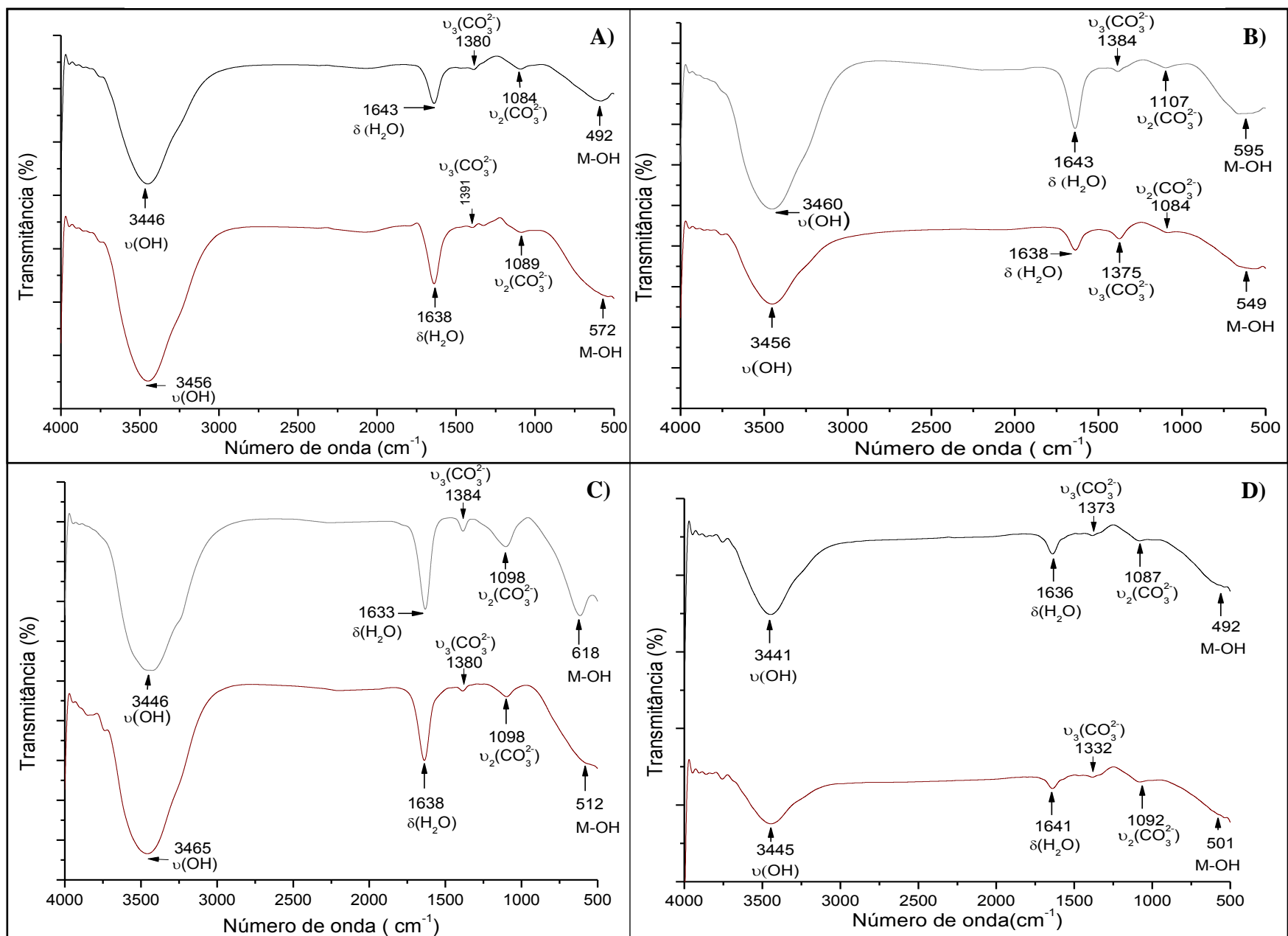
Em relação ao antimônio, embora utilizada por alguns autores para esta finalidade (SHIMAMOTO et al., 2011), o EDX não é a técnica comumente utilizada para quantificação deste elemento. Pela técnica de HG AFS foi possível confirmar a presença de antimônio nestes produtos substituídos, bem como obter a sua quantificação. Há 3,08; 1,36; 0,81 e 1,65% de antimônio nos produtos S7, S11, S14 e S17.

A Figura 12 reúne todos os espectros de FTIR obtidos a partir dos produtos sintetizados.

Para os HDLs precursores são verificados os seguintes sinais: banda larga em torno de 3446 cm^{-1} , característica de vibração de alongamento O–H (ABDOLMOHAMMAD-ZADEH e ZAMANI-KALAJAHI, 2019). Em torno de 1643 cm^{-1} é observada uma vibração de flexão O–H das moléculas de água adsorvida ou água interlamelar (HAKEEM et al., 2018) uma banda em torno de 1380 cm^{-1} que ocorre devido ao modo de alongamento ν_3 do ânion carbonato (CO_3^{2-}) que pode ter se formado devido à absorção de gás CO_2 atmosférico durante a lavagem na síntese, assim também como em torno de 1084 cm^{-1} [$\nu_2(\text{CO}_3^{2-})$] (BENÍCIO et al., 2015; ELHALIL et al., 2016). Na região abaixo de 800 cm^{-1} são observadas vibrações referentes aos M–O ou O–M–O, caracterizando as ligações entre os cátions Mg, Al e oxigênio (BOTTAN, 2011; KLOPROGGE et al., 1999). No composto P17, a intensidade relativa nesta faixa começa a diminuir, isso ocorre devido à maior razão molar empregada (AHMED et al., 2012).

Nos produtos substituídos, não foi observada interferência da presença do antimônio sobre a propriedade estrutural do HDL, tendo em vista a conservação das bandas da argila. Ainda, os espectros em todas as razões são menos definidos na região abaixo de 800 cm^{-1} se comparada aos precursores (GARCÍA-GARCÍA et al., 2007).

Figura 12 - Espectros de infravermelho. — Produto (P) — Produto (S). A) P7-S7; B) P11-S11; C) P14-S14 e D) P17-S17



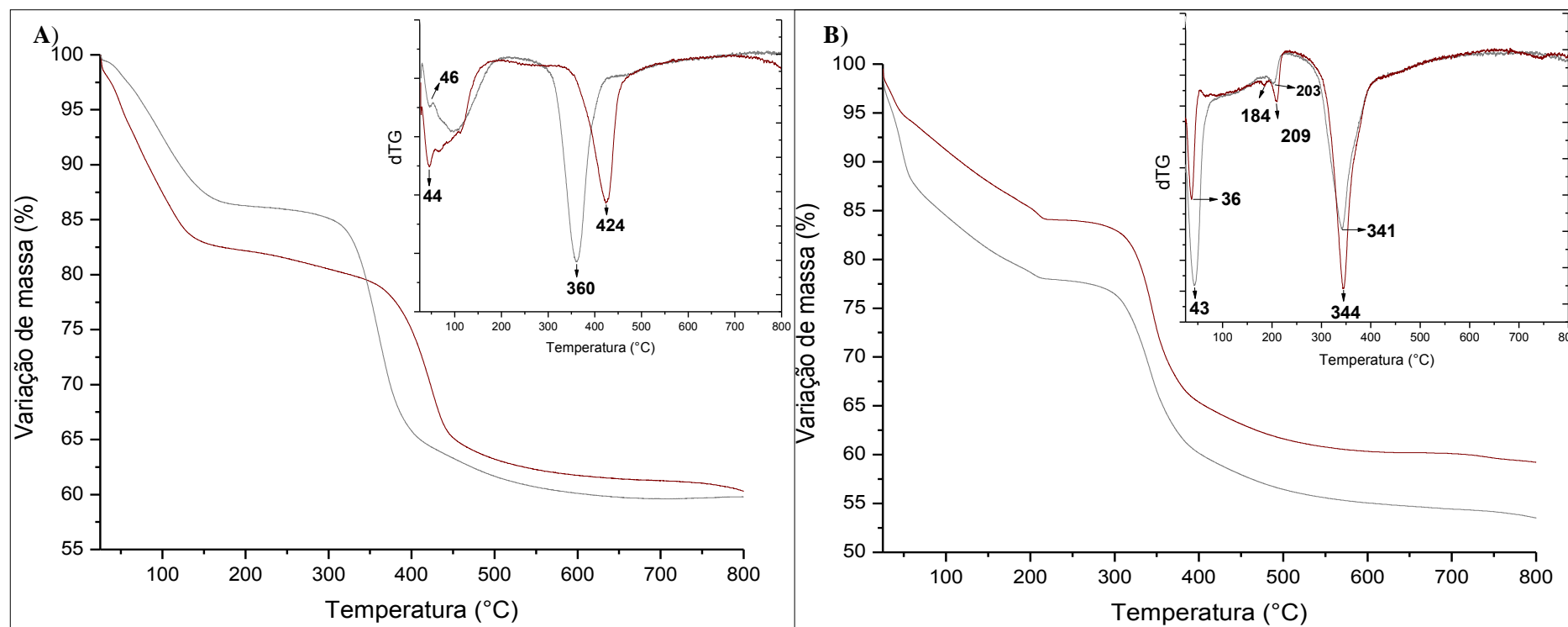
Fonte: Autoria própria, 2020.

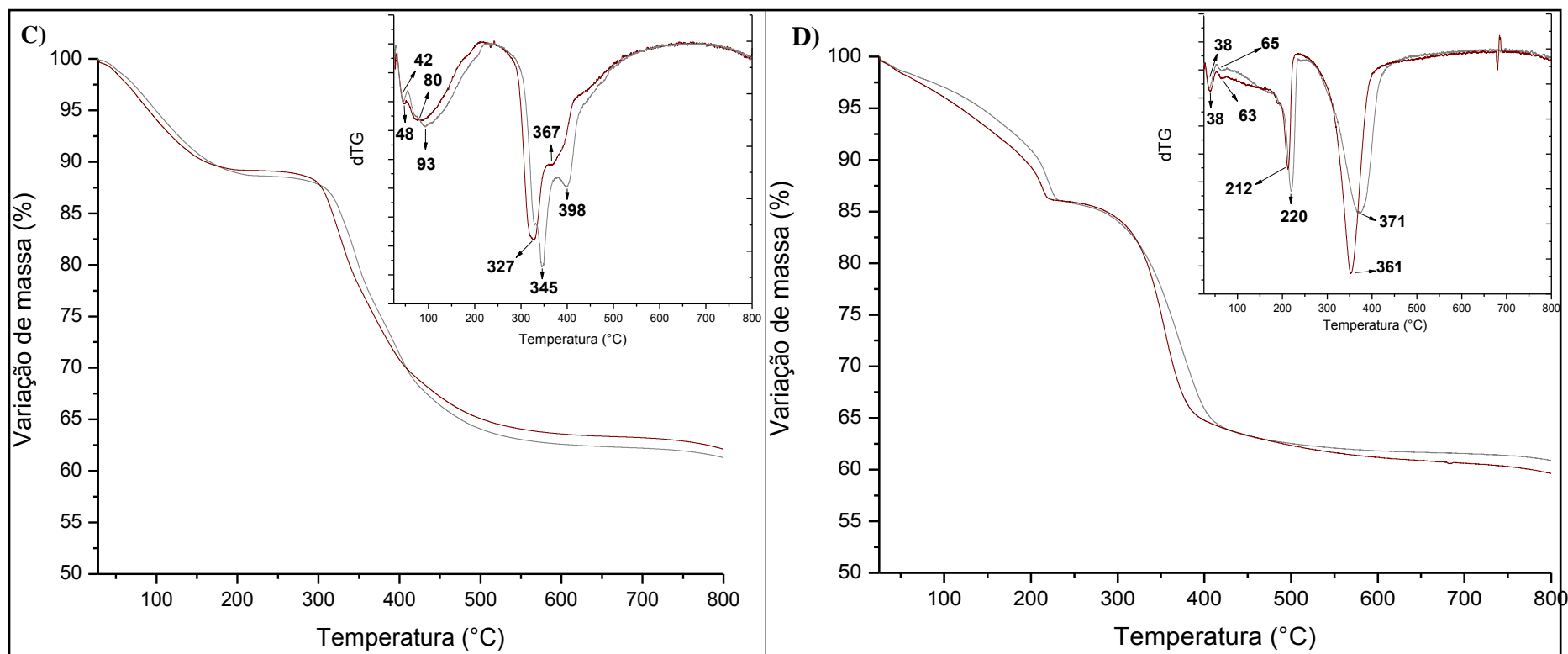
A fim de traçar o perfil térmico, a Figura 13 apresenta as curvas de TG e DTG (inserção) dos produtos precursores e substituídos. As perdas de massa em função da temperatura podem ser conferidos na Tabela 10.

Todos os HDLs precursores apresentaram dois eventos principais de perda de massa, caracterizando um padrão característico da estrutura do HDL (ZHU et al., 2018). O primeiro evento ocorre em temperaturas menores, $<100^{\circ}\text{C}$, relacionada a evaporação das moléculas de água adsorvidas, em seguida, na faixa de $100\text{-}230^{\circ}\text{C}$, interlamelares. Esta primeira perda de massa ocorre na mesma faixa de temperatura que um efeito endotérmico duplo é registrado na respectiva curva de DTG. O segundo evento ocorre na faixa $293\text{-}579^{\circ}\text{C}$, associada à desidroxilação estrutural das camadas inorgânicas, incluindo a eliminação de ânions cloreto. Este processo é registrado na curva DTG como um pico único e bastante acentuado, à exceção do P14 (com etapas sobrepostas). Geralmente, o perfil térmico dos HDLs precursores é marcado por etapas sobrepostas (BENÍCIO et al., 2015). Estes resultados de análise térmica concordaram com os de outros estudos similares apresentados na literatura (MALHERBE e BESSE, 2000; PALMER; FROST; NGUYEN, 2009). No que concerne a razão molar entre os cátions, é observado que à medida em que se aumenta a quantidade de Mg^{2+} em relação a Al^{3+} , os primeiros picos de DTG se deslocam para menores temperaturas, sendo este efeito justificado pela temperatura de decomposição do $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ser menor que do $\text{Al}(\text{OH})_3$, $380\text{-}400^{\circ}\text{C}$ e acima de 575°C , respectivamente (HÁJEK et al., 2015).

As curvas dos respectivos produtos substituídos, apesar de demonstrarem os mesmos eventos de decomposição, apresentaram pequenas diferenças quanto aos valores de perda de massa, e deslocamentos para menores temperaturas nos picos de DTG. A perda de massa total foi menor nos substituídos (igual no S14), em relação aos precursores. O deslocamento dos primeiros picos observados nas curvas de DTG, sugerem que a presença de Sb^{3+} na estrutura favorece a remoção de água, como observado por Fernández et al. (1997), ao realizar a substituição isomórfica do alumínio pelo ítrio.

Figura 13 - Curvas de análise térmica. — Produto (P) — Produto (S). A) P7-S7; B) P11-S11; C) P14-S14 e D) P17-S17





Fonte: Autoria própria, 2020.

Tabela 10 – Perfil térmico dos HDLs sintetizados

Produtos (Precursores)	Perfil térmico			Produtos (Substituídos)	Perfil térmico		
	Intervalo de temperatura (°C)	Perda de massa (%)	Perda total de massa (%)		Intervalo de temperatura (°C)	Perda de massa (%)	Perda total de massa (%)
P7	25-158	14,0	39,0	S7	25-144	17,5	37,0
	307-537	25,0			360-529	19,5	
P11	25- 57	11,0	41,5	S11	25-48	4,50	38,0
	57-211	10,0			48-211	10,5	
	300-549	20,5			279-489	23,0	
P14	25-207	11,5	36,0	S14	25-185	11,0	36,0
	293-579	24,5			293-582	25,0	
P17	25- 230	14,0	37,0	S17	25-218	13,5	35,5
	276-476	23,0			270-464	22,0	

Fonte: Autoria própria, 2020.

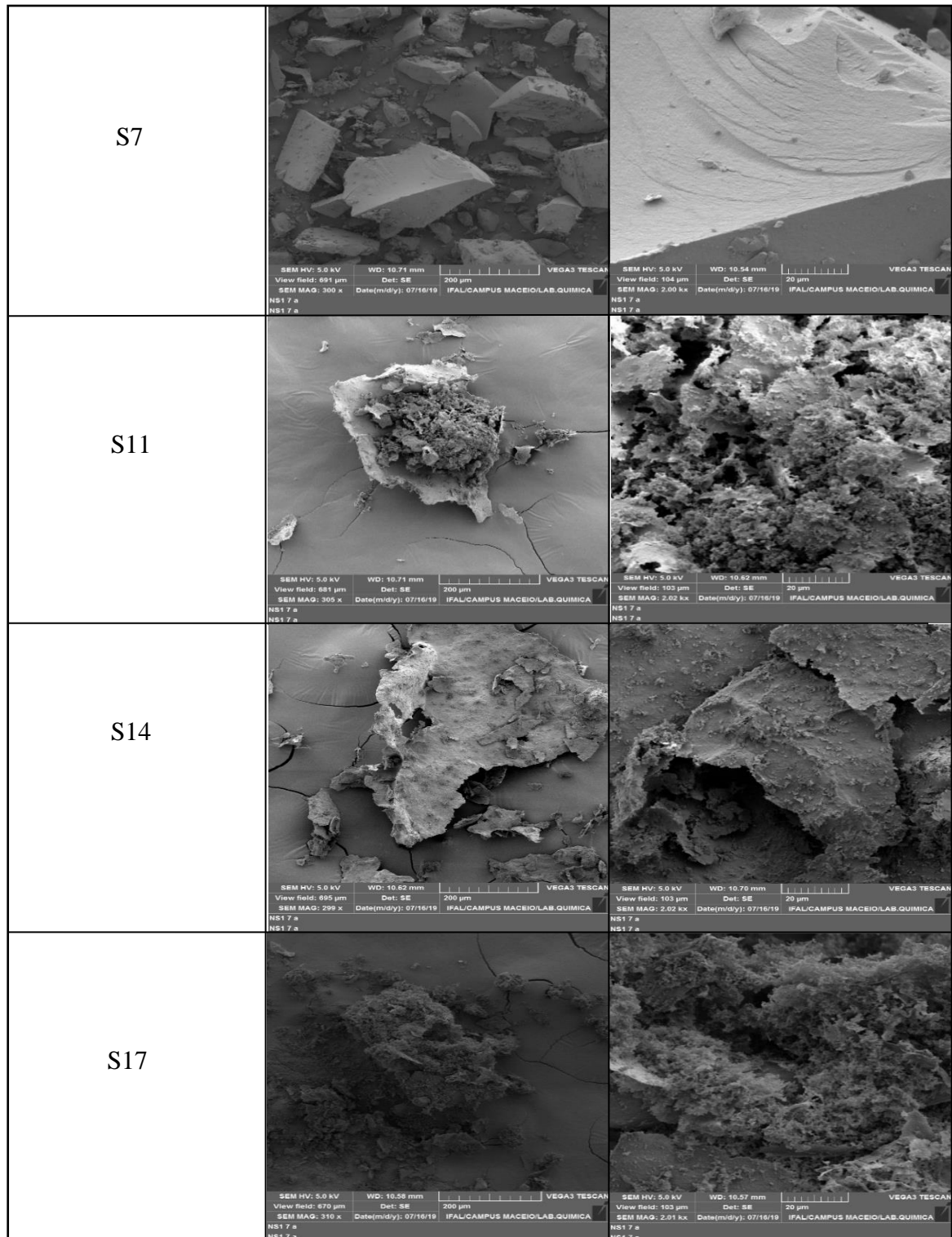
A Figura 14 ilustra as micrografias dos produtos precursores e substituídos, oriundos de SEM, previamente metalizados.

As imagens foram analisadas em aumentos de 300x e 2000x, e como observado o precursor P7 se apresentou como conglomerados de partículas pequenas sem qualquer forma bem definida (MENEZES et al., 2014), em comparação com folhas finas a cristais hexagonais aglomerados numa estrutura estratificada, observadas após o tratamento hidrotérmico empregado (SAIAH; SU; BETTAHAR, 2009), precursores P11, P14 e P17.

Os produtos substituídos revelaram superfícies mais irregulares com uma maior aglomeração, com exceção do S7, que aparentemente é possível visualizar uma nova organização morfológica, apresentando uma estrutura não porosa e com superfície lisa, diferente do seu precursor.

Figura 14 - Estrutura e morfologia dos produtos obtidos do SEM. Em A) aumento de 300x; B) aumento de 2000x

Produto (Precursores)	Ampliação de 300x	Ampliação de 2000x
P7		
P11		
P14		
P17		

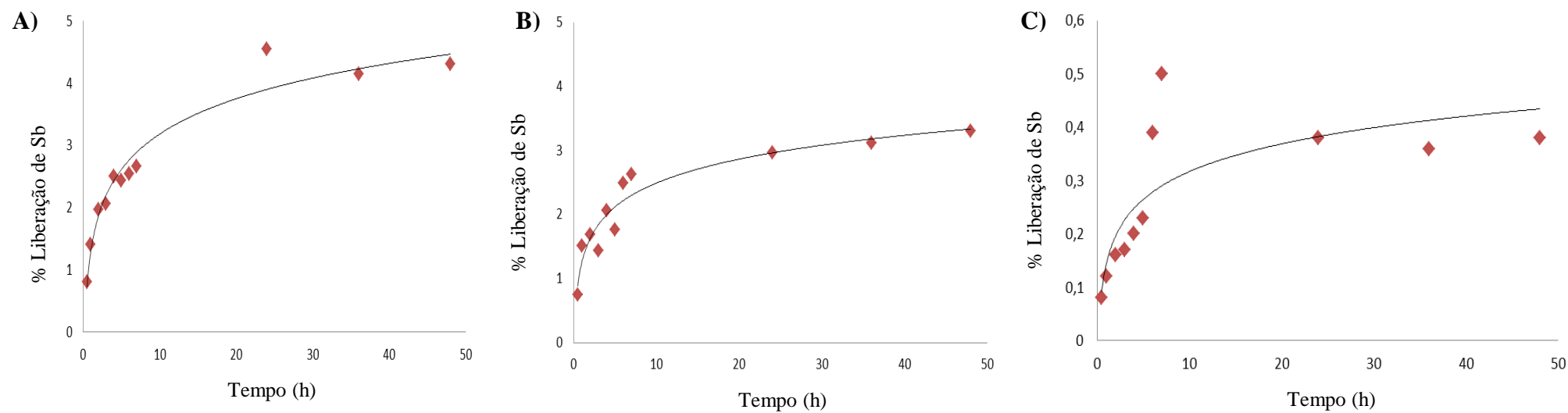


Fonte: Autoria própria, 2020.

Por fim, a análise de liberação de Sb realizada durante 48 h para cada produto no meio lisossomal revelou curvas que podem ser conferidas na Figura 15. Todos os produtos apresentaram duas etapas de liberação. O “burst effect” (efeito explosão) foi observado na primeira etapa (8 min para o S7, S14 e S17) seguido de um processo mais lento. Ao final das 48 h o máximo de liberação de Sb atingido pelo produto S7 representou 4,5% (equivalente a

2,27 μg de Sb para 10000 μg do produto por mL de meio), o produto S14 apresentou 3,3% de liberação (equivalente a 1,65 μg de Sb para 10000 μg do produto por mL de meio). No entanto, o produto S17 mostrou uma menor liberação quando comparado aos demais, 0,5% (equivalente a 0,24 μg de Sb para 10000 μg do produto por mL de meio).

Figura 15- Perfil de liberação de antimônio nos produtos S7, S14 e S17 em meio PBS pH 4,8 a 37 °C. A) S7; B) S14 e C) S17



Fonte: Autoria própria, 2020.

O perfil de liberação característico do HDL ocorre em duas etapas, inicialmente rápida, seguida por uma liberação mais lenta e contínua (DJABALLAH et al., 2018), geralmente o processo ocorre por meio de uma combinação de troca aniônica entre ânions intercalados e os ânions presentes na solução tampão, favorecendo assim a dissolução (YASAEI et al., 2019). De acordo com trabalhos anteriores (PARELLO et al., 2010, ROJAS et al., 2012), os HDLs são dissolvidos em valores de pH inferiores a 5, enquanto que em valores mais altos apenas é produzida a dissolução seletiva e parcial dos íons. Apesar desse padrão dos HDLs (degradação em meio ácido e liberação do ativo), vê-se nos resultados do presente trabalho que apenas uma fração de Sb é liberado. De fato, algumas espécies de Sb foram avaliadas nesse sentido, e foi demonstrado que compostos, por exemplo a estibina (Sb_2S_3), em condição alcalina são mais favoráveis para a liberação de Sb em relação a condições neutras ou ácidas, podendo o meio ter influenciado nesses resultados (HU et al., 2016).

Ademais, tem sido demonstrado que a morfologia está intimamente ligada ao perfil de liberação (Zhang et al., 2009). Os dados do SEM revelaram que o S7 apresentou uma melhor organização, enquanto os demais produtos mostraram uma estrutura mais irregular com uma maior aglomeração. De acordo com Rives; Arco; Martín (2013) devido ao grande tamanho dos agregados (provenientes do tratamento hidrotérmico) a taxa de liberação é mais lenta, corroborando com os achados deste estudo.

Dessa forma, estudos que visem a utilização de materiais com liberação de Sb direcionada se fazem importantes. Nesse sentido, Varshosaz et. (2018), prepararam nanopartículas de dióxido de titânio-quitosana carregadas com antimoniato de *N*-metil glucamina altamente solúvel em água (solubilidade > 300 mg mL⁻¹). Os resultados referentes a liberação indicaram que 82,73% do antimônio foi liberado dentro de 24 h em meio PBS pH 7.4. No entanto, Navaei et al. (2013) só obtiveram resposta semelhante após 18 dias de ensaio (>80% em meio PBS pH 7,2), o intuito dos autores foi aumentar a eficiência do encapsulamento e controlar a liberação do antimoniato de *N*-metil glucamina a partir da produção de microesferas de poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) de parede dupla.

É, sabido, portanto que o HDL é captado pelos macrófagos (local alvo da leishmaniose) (MENEZES et al., 2014), e visando uma atividade leishmanicida, o pH estudado (4,8) dentro do compartimento lisossomal é uma importante consideração, justamente ao se tratar de uma doença intracelular. E, tomando como base os estudos na literatura sobre o efeito leishmanicida de compostos com Sb, designado pela ação farmacológico, é possível observar

a avaliação da atividade leishmanicida direta sobre o parasita, calculando-se a concentração inibitória de 50% (IC₅₀) do crescimento de promastigota e amastigota, Tabela 11 e 12, respectivamente.

Tabela 11- Determinação da citotoxicidade dos produtos com antimônio em forma promastigota de *Leishmania*

Produto	Estado de oxidação Sb	Parasita	IC ₅₀ ^a	Técnica	Tempo (h)	Referência
Tartarato de antimônio e potássio	Sb(III)	<i>L. mexicana</i>	21,82 µg/mL	MTT	76	Sereno e Lemesre (1997)
		<i>L. amazonenses</i>	1,58 µg/mL			
		<i>L. infantum</i>	35,08 µg/mL			
Tartarato de antimônio e potássio	Sb(III)	<i>L. major</i>	17,87 µg/mL	MTT	72	Mirzaie et al. (2007)
Não informado	Sb(III)	<i>L. donovani</i>	69,1 eq. ^b	MTT	48	Sarkar et al. (2012)
		<i>L. infantum</i>	35,99 eq. ^b			
		<i>L. chagasi</i>	47,48 eq. ^b			
		<i>L. major</i>	5,73 eq. ^b			
		<i>L. amazonenses</i>	11,71 eq. ^b			
		<i>L. tropica</i>	17,07 eq. ^b			
		<i>L. mexicana</i>	34,63 eq. ^b			
Antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. tropica</i>	16,34 eq. ^b	MTT	48	Jamal et al. (2015)
Lipossoma- antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. infantum</i>	sa ^c	MTT	24	Borborema et al. (2016)
Lipossoma- Hexahidroantimonato(V) de potássio			sa ^c			
Antimoniato de meglumina			sa ^c			
Hexahidroantimonato(V) de potássio			67,61 µg/mL			
Antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. infantum</i>	34,63 µg/mL	MTT	48	Vieira-Araújo et al. (2018)

(IC₅₀)^a= Concentração inibitória. eq.^b = equivalente µg. sa^c = sem atividade**Fonte:** Autoria própria, 2020.

Tabela 12- Determinação da citotoxicidade dos produtos com antimônio em forma amastigota de *Leishmania*

Produto	Estado de oxidação do Sb	Parasita	IC ₅₀ ^a	Técnica	Tempo (h)	Referência
Tartarato de antimônio e potássio	Sb(III)	<i>L. panamensis</i>	0,012 eq. ^b	Contagem dos números de células	24	Roberts e Rainey (1993)
Tartarato de antimônio e potássio	Sb(III)	<i>L. mexicana</i>	100,24 µg/mL	MTT	76	Serenó e Lemesre (1997)
		<i>L. amazonensis</i>	32,22 µg/mL			
		<i>L. infantum</i>	3,80 µg/mL			
Tártaro emético	Sb(III)	<i>L. amazonensis</i>	2,8 eq. ^b	Contagem dos números de células usando um contador coulter	72	Dzamtika et al. (2006)
Antimoniato de meglumina	Sb(V)		9,3 eq. ^b			
Antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. tropica</i>	43,02 eq. ^b	MTT	48	Jamal et al. (2015)
Tartarato de antimônio e potássio	Sb(III)	<i>L. infantum</i>	22 eq. ^b	Retrotransformação de promastigotas	120	Maes et al. (2016)
		<i>L. donovani</i>	22 eq. ^b		168	
Antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. infantum</i>	38,5 eq. ^b		>240	
		<i>L. donovani</i>	38,5 eq. ^b		>240	
Lipossoma- antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. infantum</i>	0,95 µg/mL	MTT	24	Borborema et al. (2016)
Lipossoma- Hexahidroxoantimonato(V) de potássio			0,21 µg/mL			
Antimoniato de meglumina			60,28 µg/mL			
Hexahidroxoantimonato(V) de potássio			9,05 µg/mL			

Antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. infantum</i>	17,16 µg/mL	MTT	48	Vieira-Araújo et al. (2018)
Antimoniato de meglumina	Sb(V)	<i>L. infantum</i>	60,28 µg/mL	MTT	120	Borborema et al. (2018)
Tartarato de antimônio e potássio	Sb(III)	<i>L. amazonensis</i>	53 µg/mL	MTT	69	Silva et al. (2019)

(IC₅₀)^a= Concentração inibitória. eq.^b= equivalente µg

Fonte: Autoria própria, 2020.

Como observado nos resultados compilados acima, Sereno e Lemesre (1997) mostraram que no ensaio avaliado (MTT- 76 h), o valor de IC₅₀ para o tartarato de antimônio e potássio, que possui o mesmo estado de oxidação do presente estudo, foi de 35,08 e 3,80 µg/mL contra promastigotas e amastigotas de *L. infantum*, respectivamente. Para a *L. amazonenses* os valores foram de 1,58 e 32,22 µg/mL, respectivamente. No entanto, Silva et al. (2019) realiza o mesmo ensaio de MTT também com *L. amazonenses*, mas diminui o tempo menor de incubação (69 h), e mostra que o IC₅₀ para o composto antimonial trivalente foi de 53 µg/mL para as formas amastigotas.

Em relação aos compostos antimoniais pentavalentes, novamente o tempo de incubação interfere no IC₅₀ dos compostos. Borborema et al. (2016) observou que o antimoniato de meglumina não demonstrou atividade sobre as formas promastigotas de *L. infantum* (24 h), no entanto, Vieira-Araújo et al. (2018) ao aumentar o tempo de MTT (48 h) mostrou que o mesmo composto apresentou atividade. Esse período de incubação é essencial para que os parasitas tenham passado por duplicações suficientes para analisar adequadamente a atividade leishmanicida dos produtos (DUTTA et al., 2005). Nesse sentido, Maes et al. (2016) investigaram o efeito do tempo sobre o IC₅₀ de Sb(III) e Sb(V), e comprovaram esta influência.

Assim, com base nos resultados compilados nesse estudo, e fazendo uma correlação entre a liberação *in vitro* e o ensaio de MTT, não seria possível aumentar a concentração de Sb no HDL, tendo em vista que o máximo de substituição isomórfica, sem que ocorra distorções na estrutura da argila, já foi realizado, além do mais, a concentração já ultrapassaria os ensaios biológicos sem que ocorra efeitos adversos. E analisando as curvas ascendentes de liberação nos produtos, a tendência com o tempo é essa liberação de antimônio aumentar.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, HDLs substituídos isomorficamente e precursores foram sintetizados pelo método de co-precipitação sem e com tratamento hidrotérmico. Ainda, dois parâmetros foram avaliados em cada síntese: razão molar entre os cátions (2:1, 3:1 e 4:1) e técnicas de secagem (estufa, liofilização ou *spray drying*), visto a necessidade em analisar se estes parâmetros utilizados teriam influência na formação dos produtos.

O objetivo geral, que consistia na promoção da substituição isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) visando uma alternativa à quimioterapia da leishmaniose, foi satisfeito. Bem como, os objetivos específicos do trabalho.

Foi verificado que:

- 1) Uma vez que nos produtos S7, S11, S14, S17 a substituição isomórfica foi comprovada, através da técnica de PXRD, estes foram selecionados para prosseguimento na caracterização, acompanhados de seus respectivos precursores para fins de comparação;
- 2) A técnica de EDX mostrou o aumento da razão molar entre os cátions Mg/Al em todos os produtos, e ainda a discrepância entre a razão molar teórica e a encontrada;
- 3) A técnica de HG AFS confirmou e quantificou o antimônio nos produtos substituídos;
- 4) Os espectros de infravermelho mostraram que todas as bandas características do HDLs foram preservadas;
- 5) Em relação a análise térmica, foram observados principalmente deslocamentos nos primeiros picos de DTG (relacionados a remoção de água) para menores temperaturas, somada a pequenas diferenças nas perdas de massa entre os produtos.
- 6) A análise de SEM permitiu a visualização morfológica dos produtos obtidos mostrando como o tratamento hidrotérmico pode influenciar neste parâmetro;
- 7) Os ensaios de liberação de Sb em meio PBS pH 4,8 demonstraram que todos os produtos apresentaram duas etapas de liberação. A primeira etapa marcada pelo “burst effect” (efeito explosão) seguido de um processo mais lento. Foi observado também, que a metodologia de síntese sem e com tratamento hidrotérmico, interferiu no perfil de liberação do Sb.

Assim, como perspectiva, novos estudos devem ser realizados variando o tempo na liberação *in vitro*, e conseqüentemente nos ensaios biológicos. Estes sistemas podem representar uma nova abordagem no tratamento da leishmaniose, com objetivo na obtenção de uma formulação com baixo custo, o que demonstra aplicabilidade no tratamento de uma doença negligenciada.

PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

ARTIGOS PUBLICADOS EM PERÍODICOS

1. SILVA, T. A.; SANTOS-JUNIOR, P. F. S.; RODRIGUES, E. E. S.; SANTOS, L. B. C.; SILVA-JUNIOR, E. F.; SANTOS, J. W. C.; DORNELAS, C. B.; ARAUJO-JUNIOR, J. X.; NASCIMENTO, T. G. Estudo de prospecção tecnológica da leishmania associada a nanocarreadores e imidazol. *Espacios (CARACAS)*. v. 38, p. 30-38, 2017.
2. SILVA, T. A.; PAIXAO, G. A.; GOMES, J. H. R.; SANTOS, J. W. C.; BASILIO-JUNIOR, I. D.; NASCIMENTO, T. G.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Technological survey: the use of lamellar clays in drug delivery. *Espacios (CARACAS)*. v. 39, p. 27, 2018.
3. SILVA, T. A.; PAIXAO, G. A.; GOMES, J. H. R.; SILVA, T. A.; MELO, I. A.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Technological prospecting: the nanotechnology applied to neglected diseases. *Espacios (CARACAS)*. v. 39, 2018.
4. SILVA, T. A.; SILVA, T. A.; NASCIMENTO, T. G.; YATSUZUKA, R. E.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Recent advances in Layered Double Hydroxides (LDHs) applied to photoprotection. *Einstein*. v., 17 (1), p. eRW4456, 2019.
5. SILVA, T. A.; GOMES, J. H. R.; NASCIMENTO, T. G.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Therapeutic potential of quercetin based on nanotechnology: A review. *Revista Virtual de Química*.

ARTIGOS SUBMETIDOS

1. SILVA, T. A.; PAIXAO, G. A.; SILVA, V. C.; BASILIO-JUNIOR, I. D.; NASCIMENTO, T. G.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Effects of different drying techniques on the properties of Mg, Al Layered double hydroxides (LDHs). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.
2. SILVA, T. A.; PAIXAO, G. A.; OMENA, R. J. M.; DUARTE, J. L. S.; ZANTA, C. L. P. S.; AQUINO, T. M.; SANTOS, J. C. C.; ALMEIDA, R. M.; MENEGHETTI, M. R.; BASILIO-JUNIOR, I. D.; NASCIMENTO, T. G.; GRILLO, L. A. M.; YATSUZUKA, R. E.; LIMA, P. R.; SOUSA, J. S.; DORNELAS, C. B. A novel

antimonial Mg–Al Layered Double Hydroxides (LDHs) nanosystem: synthesis and characterization. *Advances in Applied Ceramics*.

PATENTE

1. DORNELAS, C.B.; BARROS, K. M. A.; BARROS, E. M. A.; TONHOLO, J.; NASCIMENTO, T. G.; BASILIO JUNIOR, I. D.; CONCEICAO, M. M.; SILVA, V. C.; FERREIRA JUNIOR, G. C.; SANTOS, R. B.; SILVA, V. A. ; **SILVA, T. A.**; CARDOSO, C. S.; CEDRIM, P. C. A. S.; OLIVEIRA, W. S.; SANTOS, J. C. C.; MORAES, K. M. B. Microcápsulas de polpa de maracujá (*Passiflora edulis*), Processo de obtenção de microcapsulas de polpa de maracujá (*Passiflora edulis*) e Usos. 2019, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020190030429. Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 17/02/2019

APRESENTAÇÕES EM CONGRESSOS

1. SILVA, T. A.; DORNELAS, C.B. Nanosistemas de antimônio pentavalente em hidróxidos duplos lamelares: caracterização e estudo do potencial terapêutico para o tratamento da leishmaniose. 2016.
2. SILVA, T. A. Aplicações da Nanotecnologia no desenvolvimento de novos fármacos. 2016.
3. SILVA, T. A.; OMENA, R. J. M.; SILVA, C. B.; SOUSA, J. S.; LIMA, P. R.; MENEGHETTI, M. R.; DORNELAS, C.B. Preparação de sistemas binários nanoestruturados a base de hidróxidos duplos lamelares (HDLs) como carreador de SbV, a partir de antimoniato de meglumina. 2016.
4. SILVA, T. A. A nanotecnologia como estratégia para o tratamento da leishmaniose. 2016.
5. SILVA, T. A.; OMENA, R. J. M.; SILVA, C. B.; LIMA, P. R.; SOUSA, J. S.; MENEGHETTI, M. R.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C.B. Preparation and characterization of nanostructured binary systems based on Layered Double Hydroxides (LDHs) as carrier of pentavalent antimony. 2017.
6. SILVA, T. A. TecNano: Desenvolvimento de caracterização de nanomateriais. 2017.
7. SILVA, T. A.; OMENA, R. J. M.; AQUINO, T. M.; MENEGHETTI, M. R.; SANTOS, J. C. C.; GRILLO, L. A. M.; LIMA, P. R.; SOUSA, J. S.; ZANTA, C. L. P. E. S.; DUARTE, J. L. S.; DORNELAS, C.B. HIDRÓXIDOS DUPLOS

LAMELARES (HDLS) COMO CARREADOR DE Sb(V), A PARTIR DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO. 2018.

8. PAIXAO, G. A.; SILVA, T. A.; OMENA, R. J. M.; SILVA, C. B.; LIMA, P. R.; SOUSA, J. S.; MENEGHETTI, M. R.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C.B. Preparação e caracterização de sistemas binários nanoestruturados a base de hidróxidos duplos lamelares (HDLS) como carreador de Sbv, a partir de antimoniato de meglumina. 2018.
9. SILVA, T. A.; PAIXAO, G. A.; ZANTA, C. L. P. E. S.; AQUINO, T. M.; SANTOS, J. C. C.; MENEGHETTI, M. R.; GRILLO, L. A. M.; LIMA, P. R.; SOUSA, J. S. Layered Double Hydroxides (LDHs) as carrier of pentavalent antimony: preparation and characterization. 2019.

PALESTRAS

1. A nanotecnologia como estratégia para o tratamento da leishmaniose- Centro universitário Maurício de Nassau- 2016;
2. Aplicações da Nanotecnologia no desenvolvimento de novos fármacos- 2º Congresso Multiprofissional de Saúde – Farmácia- 2016;
3. TecNano: Desenvolvimento de caracterização de nanomateriais- II curso de Verão do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- 2017;
4. 'Publicação Científica: Da escolha do tema à submissão em revistas'- Centro de Informações Toxicológicas na Universidade Federal de Alagoas- 2019;
5. Conhecendo o TECNano/UFAL- IV curso de Verão do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- 2019.

VÍNCULO INSTITUCIONAL

2018/2019- Coordenadora adjunta do projeto de extensão submetido e aprovado na UFAL (PJ137-2018).

2017/2018- Professora voluntária

- Disciplina: Química Orgânica I (FARM008)
- Universidade Federal de Alagoas- UFAL;
- Instituto de Ciências Farmacêuticas- ICF;
- Carga horária: 60 horas;

- Processo n° 23065.017605/2018-18;

2018/2019- Professora substituta

- Disciplinas: Toxicologia (FARM059) e Toxicologia Aplicada (FARM071)
- Universidade Federal de Alagoas- UFAL;
- Instituto de Ciências Farmacêuticas- ICF;
- Carga horária: 60 horas;
- Processo n° 23065.027081/18-73;

REFERÊNCIAS

- ABDERRAZEK, K.; SRASRA, N.F.; SRASRA, E. Synthesis and characterization of [Zn-Al] layered double hydroxides: effect of the operating parameters. **Journal of Chinese Chemical Society**, v. 64, p. 346-353, 2017.
- ABDOLMOHAMMAD-ZADEH, H.; ZAMANI-KALAJAHI, M. A turn-on/off fluorescent sensor based on nano-structured Mg-Al layered double hydroxide intercalated with salicylic acid for monitoring of ferric ion in human serum samples. **Analytica Chimica Acta**, v. 1061, p. 152-160, 2019.
- ABSTIENS, K.; GOEPFERICH, A.M. Microfluidic manufacturing improves polydispersity of multicomponent polymeric nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, p. 433-439, 2019.
- ACHARYA, R. et al. Intercalation of shRNA-plasmid in Mg-Al layered double hydroxide nanoparticles and its cellular internalization for possible treatment of neurodegenerative diseases. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 52, p. 500-508, 2019.
- ACHARYA, R.; CHAKRABORTY, M.; CHAKRABORTY, J. Prospective treatment of Parkinson's disease by a siRNA-LDH nanoconjugate. **MedChemComm**, v. 10, p. 227-233, 2019.
- AGUIAR, P. F.; RODRIGUES, R. K. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. **Revista Unimontes Científica**, v. 19, n. 1, p. 191-204, 2017.
- AHMED, A.A.A. et al. Zn-Al layered double hydroxide prepared at different molar ratios: Preparation, characterization, optical and dielectric properties. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 191, p. 271-278, 2012.
- AKBARI, M.; ORYAN, A.; HATAM, G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. **Acta Tropica**, v. 172, p. 86-90, 2017.
- AKHOUNDI, M. et al. Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, p. 1-40, 2016.
- ALBERS, A. P. F. et al. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Cerâmica**, v. 48, n. 305, p. 34-37, 2002.
- ALMEIDA, F.J.S. **Estudo de biomarcadores da doença de Niemann-Pick tipo C**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica em Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Bioquímica em Saúde, Escola Superior de Saúde do Porto. Porto. 2019.
- ALVAR, J.; AMELA, C.; MOLINA, R.; In: El perro como reservatório de la leishmaniosis. **Medicina Veterinária**, v. 12, n. 7, p. 431-437, 1995.
- ALVES, C. R. et al. Understanding serine proteases implications on Leishmaniasis lifecycle. **Experimental Parasitology**, v. 184, p. 67-81, 2018.
- AMBROGI, V. et al. Eudragit® and hydrotalcite-like anionic clay composite system for diclofenac colonic delivery. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 115, p. 405-415, 2008.
- AMBROGI, V. et al. Effect of hydrotalcite-like compounds on the aqueous solubility of some poorly water-soluble drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 92, p. 1407-1418, 2003.

- ANSARI, Y. et al. Recent advancement and treatment of leishmaniasis based on pharmacoinformatics approach: Current and future outlook. **Gene Reports**, v. 9, p. 86-97, 2017.
- ASIABI, H. et al. Synthesis and characterization of a novel biocompatible pseudo-hexagonal NaCa-layered double metal hydroxides for smart pH-responsive drug release of dacarbazine and enhanced anticancer activity in malignant melanoma. **Materials Science and Engineering: C**, v. 97, p. 96-102, 2019.
- BENÍCIO, L.P.F. et al. Layered Double Hydroxides: nanomaterials for applications in agriculture. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 39, n. 1, p. 1-13 2015.
- BORBOREMA, S.E.T. et al. Antimonial drugs entrapped into phosphatidylserine liposomes: physicochemical evaluation and antileishmanial activity. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 2, p. 196-203, 2016.
- BORBOREMA, S.E.T. et al. Pharmacokinetic of meglumine antimoniate encapsulated in phosphatidylserine-liposomes in mice model: A candidate formulation for visceral leishmaniasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 1609-1616, 2018.
- BOTTAN, R. et al. Síntese e Caracterização de Nanocompósitos Esfoliados de Poliestireno – Hidróxido Duplo Lamelar Via Polimerização *In Situ*. **Polímeros**, v. 1, p. 1-10, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. 1ed. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2013/01/lv_reducao_letalidade_web.pdf. Acesso em: 23 ago. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 1ed. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf Acesso em: 23 ago. 2019.
- BUKHTIYAROVA, M. V. A review on effect of synthesis conditions on the formation of layered double hydroxides. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 269, p. 494-506, 2019.
- BULLO, S. et al. Dual Drugs Anticancer Nanof ormulation using Graphene Oxide-PEG as Nanocarrier for Protocatechuic Acid and Chlorogenic Acid. **Pharmaceutical Research**, v. 36, n. 6, p. 91, 2019.
- CANTACESSI, C. et al. The past, present, and future of Leishmania genomics and transcriptomics. **Trends in Parasitology**, v. 31, p. 100-108, 2015.
- CANTRELL, D.G.; GILLIE, L.J.; LEE, A,F; WILSON, K. Structure-reactivity correlations in MgAl hydrotalcite catalysts for biodiesel synthesis. **Applied Catalysis A: General**, v. 287, n. 22, p. 183, 2005.
- CAO, X. et al. Facile fabrication of the polyaniline/layered double hydroxide nanosheet composite for supercapacitors. **Applied Clay Science**, v. 168, p. 175-183, 2019.

- CARVALHO, A. S. et al. Um Novo Processo para a Obtenção do Antimoniato de Meglumina, Visando a Produção do Medicamento Genérico. **Revista Virtual de Química**. v. 7, n. 2, p. 684-696, 2015.
- CAVANI, F.; TRIFIRO, F.; VACCARI, A. Hydrotalcite-type anionic clays: preparation, properties and applications. **Catalysis Today**, v. 11, p.173, 1991.
- CHAKRABORTY, M. et al. Methotrexate intercalated Zn, Al-layered double hydroxide. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 184, p. 2439–2445, 2011.
- CHEN, M. et al. Reduction in the size of layered double hydroxide nanoparticles enhances the efficiency of siRNA delivery. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 390, n. 1, p. 275-281, 2013.
- COSTA, E. et al. New serological tools for improved diagnosis of human tegumentary leishmaniasis. **Journal of Immunological Methods**, v. 434, p. 39-45, 2016.
- CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 21, p. 300-310, 1998.
- CROFT, S.L.; COOMBS, G.H. Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends in Parasitology**, v. 19, p. 502-508, 2003.
- CUNHA, V.R.R. et al. Hidróxidos Duplos Lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v. 33, n.1, p. 159-171, 2010.
- DAS, A. et al. Epidemiologic correlates of mortality among symptomatic visceral leishmaniasis cases: findings from situation assessment in high endemic foci in India. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, p. 1-12, 2016.
- DATASUS. **Ministério da Saúde**. Leishmaniose tegumentar americana - casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação- Brasil, 2019. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>>. Acesso em: 23 ago. 2019.
- DATASUS. **Ministério da Saúde**. Leishmaniose Visceral - casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação- Brasil, 2019. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>>. Acesso em: 23 ago. 2019.
- DELGADO, R.R. et al. Influence of M^{II}/M^{III} ratio in surface-charging behavior of Zn–Al layered double hydroxides. **Applied Clay Science**, v. 40, n. 1-4, p. 27-37, 2008.
- DEMICHELI, C. et al. Antimony (V) complex formation with adenine nucleosides in aqueous solution. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**. v. 1570, n. 3, p. 192–198, 2002.
- DEMICHELI. et al. Pentavalent organoantimonial derivatives: two simple and efficient methods for meglumine antimoniate. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 17, p. 226-231, 2003.
- DI SIA, P. Nanotechnology Among Innovation, Health and Risks. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v. 237, p. 1076-1080, 2017.

- DJABALLAH, R. et al. The use of Zn-Ti layered double hydroxide interlayer spacing property for low-loading drug and low-dose therapy. Synthesis, characterization and release kinetics study. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 739, p. 559-567, 2018.
- DUTTA, A. et al. Development of a modified MTT assay for screening antimonial resistant field isolates of Indian visceral leishmaniasis. **Parasitology International**, v. 54, n. 2, p. 199-122, 2005.
- DZAMITIKA, S.A. et al. Role of residual Sb(III) in meglumine antimoniate cytotoxicity and MRP1-mediated resistance. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, n. 3, p. 217-224, 2006.
- ELHALIL, A. et al. Defluoridation of groundwater by calcined Mg/Al layered double hydroxide. **Emerging Contaminants**, v. 2, p. 42-48, 2012.
- EVANS, D.G.; SLADE, R.C.T. Structural Aspects of Layered Double Hydroxides. In: Duan X., Evans D.G. (Eds) **Layered Double Hydroxides. Structure and Bonding**. Berlin: Springer, v. 119, p. 1-87, 2005.
- FARIAS, S.B.P. **Síntese, Caracterização e Avaliação do Grau de Cristalinidade de Compostos tipo Hidrotalcita**. Dissertação (Mestrado em Físico- Química) – Instituto de Ciências Exatas- ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de fora, 2011.
- FERNÁNDEZ, J.M. et al. New Hydrotalcite-like Compounds Containing Yttrium. **Chemistry of Materials**, v. 9, n. 1, p. 312-318, 1997.
- FERREIRA, H.S. **Desenvolvimento de estratégias analíticas para determinação de cádmio e chumbo em amostras de água de refinaria e especiação de arsênio e antimônio em amostras de alimentos**. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, p. 167. 2009.
- FILLELLA, M.; BELZILE, N.; CHEN, Y.W. Antimony in the environment: a review focused on natural waters: I. Occurrence. **Earth-Science Reviews**, v. 57, p. 125-176, 2002.
- FRÉZARD, F. et al. Glutathione-Induced Conversion of Pentavalent Antimony to Trivalent Antimony in Meglumine Antimoniate. **Antimicrobial Agents and Chemotherap**, v. 45, n. 3, p. 913-916, 2001.
- FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. **Molecules**, v. 14, p. 2317-2336, 2009.
- GARCÍA-GARCÍA, J.M. et al. Chromium and yttrium-doped magnesium aluminum oxides prepared from layered double hydroxides. **Solid State Sciences**, v. 9, n. 12, p. 1115-1125, 2007.
- GIL, E.S. et al. Leishmaníase: arsenal terapêutico e alvos moleculares. **Vita et sanitas**, v. 1, n. 1, p. 90-115, 2007.
- GOODWIN, L.G., PAGE, J.E. A study of the excretion of organic antimonials using a polarographic procedure. **The Biochemical Journal**, v. 37, p. 198-209, 1943.
- GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, p. 293-307, 2012.

- GREENWELL, H.C. et al. A one-pot synthesis of hybrid organo-layered double hydroxide catalyst precursors. **Green Chemistry**, v. 8, n. 12, p. 1067-1072, 2006.
- GUNAWAN, P.; XU, R. Direct Control of Drug Release Behavior from Layered Double Hydroxides through Particle Interactions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 10, p. 4367-4378, 2008.
- HÁJEK, M. et al. Transesterification of rapeseed oil by Mg–Al mixed oxides with various Mg/Al molar ratio. **Chemical Engineering Journal**, v. 263, p. 160-167, 2015.
- HAKEEM, A. et al. Facile synthesis of pH-responsive doxorubicin-loaded layered double hydroxide for efficient cancer therapy. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 36, 5768-5774, 2018.
- HARAKETI, M.; HOSNI, K.; SRASRA, E. Intercalation behavior of salicylic acid into calcined Cu–Al-layered double hydroxides for a controlled release formulation. **Surface Engineering and Applied Electrochemistry**, v. 53, p. 360-370, 2017.
- HOBBS, C. et al. Structural transformation of layered double hydroxides: an in situ TEM analysis. **2D Materials and Applications**, v.4, p. 4, 2018.
- HU, X. et al. pH-dependent release characteristics of antimony and arsenic from typical antimony-bearing ores. **Journal of Environmental Sciences**, v. 44, p. 171-179, 2016.
- HU, X; M, HE. Organic ligand-induced dissolution kinetics of antimony trioxide. **Journal of Environmental Sciences**, v. 56, p. 87-94, 2017.
- HUDCOVÁ, B. et al. Highly effective Zn(II) and Pb(II) removal from aqueous solutions using Mg-Fe layered double hydroxides: Comprehensive adsorption modeling coupled with solid state analyses. **Journal of Cleaner Production**, v. 171, p. 944-953, 2018.
- IGBINWEKA, O. et al. Evaluating the Efficacy of Topical Silver Nitrate and Intramuscular Antimonial Drugs in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Sokoto, Nigeria. **African Journal of Clinical and Experimental Microbiology**, v. 13, n. 2, p. 90-97, 2012.
- JAIN, K.; JAIN, N.K. Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. **Journal of Immunological Methods**, v. 422, p. 1-12, 2015.
- JAMAL, Q. et al. *In-vitro* sensitivity of Pakistani *Leishmania tropica* field isolate against buparvaquone in comparison to standard anti-leishmanial drugs. **Experimental Parasitology**, v. 154, p. 93-97, 2015.
- JEEVANANDAM, J. et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 9, p. 1050-1074, 2018.
- JITIANU, M. et al. Nanosized Ni–Al layered double hydroxides—Structural characterization. **Materials Research Bulletin**, v. 48, p. 1864-1873, 2013.
- KAMYAR, A. et al. Synthesis of a novel dexamethasone intercalated layered double hydroxide nanohybrids and their deposition on anodized titanium nanotubes for drug delivery purposes. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 271, 144-153, 2019.
- KEDZIERSKI, L. et al. Leishmaniasis: current treatment and prospects for new drugs and vaccines. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 599-614, 2009.

- KIM, J. A.; HWANG, S. J.; CHOY, J. H. New antimony substituted Mg–Al layered double hydroxides. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 8, n. 10, p. 5172–5175, 2008.
- KLOPROGGE, J.T., FROST, R.L. Fourier Transform Infrared and Raman spectroscopy study of the local structure of Mg, Ni and Co-hydrotalcites. **Journal Solid State Chemistry**, v. 146, p.506-515, 1999.
- KUMAR, B. et al. Recent advances in nanoparticle-mediated drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 260-268, 2017.
- KUMAR, R.M.N. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n.2, p. 234-258, 2000.
- KURA, A.U. et al. Layered double hydroxide nanocomposite for drug delivery systems; bio-distribution, toxicity and drug activity enhancement. **Chemistry Central Journal**, v. 47, p. 1-8, 2014.
- KUTHATI, Y.; KANKALA, R.K.; LEE, C.H. Layered double hydroxide nanoparticles for biomedical applications: Current status and recent prospects. **Applied Clay Science**, v.112-113, p. 110-116, 2015.
- LEUZ, A.K.; JOHNSON, C.A. Oxidation of Sb(III) to Sb(V) by O₂ and H₂O₂ in aqueous solutions. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 69, p. 1165-1172, 2005.
- LIANG, X. et al. Sorption of metal cations on layered double hydroxides. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 433, p. 122-131, 2013.
- LIDE, D.R. Handbook of Chemistry & Physics. CRC Press: Boca Raton, 87^a ed. 2007.
- LIDE, D.R. Handbook of Chemistry and Physics. CRC Press: Miami, 93^a ed. 1998.
- LIU, S. et al. Active oxygen-assisted NO-NO₂ recycling and decomposition of surface oxygenated species on diesel soot with Pt/Ce_{0.6}Zr_{0.4}O₂ catalyst. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 35, p. 407-415, 2014.
- LOW, J. et al. Two-dimensional layered composite photocatalysts. **Chemical Communications**, v. 50, p. 10768—10777, 2014.
- LU, P.J. et al. Characterization of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreen powder by comparing different measurement methods. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, p. 1192-1200, 2018.
- MA, J. et al. Effects of layered double hydroxides incorporation on carbonation resistance of cementitious materials. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 8, n. 1, p. 292-298, 2019.
- MAES, L. et al. *In vitro* ‘time-to-kill’ assay to assess the cidal activity dynamics of current reference drugs against *Leishmania donovani* and *Leishmania infantum*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance**, v. 72, n. 2, p. 428-430, 2016.
- MALHERBE, F.; BESSE, J.P. Investigating the Effects of Guest–Host Interactions on the Properties of Anion-Exchanged Mg–Al Hydrotalcites. **Journal of Solid State Chemistry**, v.155, n. 2, p.332-341, 2000.

MATHEW, J.; JOY, J.; GEORGE, S.C. Potential applications of nanotechnology in transportation: A review. **Journal of King Saud University – Science**, p. 1-9, 2018.

MCDOWELL, M. A. et al. Leishmania priming of human dendritic cells for CD40 ligand-induced interleukin-12p70 secretion is strain and species dependent. **Infection and Immunity**, v. 70, n. 8, p. 3994–4001, 2002.

MEI, X. et al. Layered double hydroxide monolayers for controlled loading and targeted delivery of anticancer drugs. **Nano Research**, v. 11, n. 1, p. 195-205, 2018.

MENEZES, J.B. et al. Layered Double Hydroxides (LDHs) as carrier of antimony aimed for improving leishmaniasis chemotherapy. **Applied Clay Science**, v. 127, p. 91–92, 2014.

MIRZAIE, M. et al. Antileishmanial activity of *Peganum harmala* extract on the *in vitro* growth of *Leishmania major* promastigotes in comparison to a trivalent antimony drug. **Veterinarski arhiv**, v. 77, n. 4, p. 365-375.

MISHRA, G. et al. Orientation of organic anions in Zn-Al layered double hydroxides with enhanced antibacterial property. **Environmental Engineering Science**, v. 34, n. 7, p. 1-12, 2017.

MISHRA, G.; DASH, B.; PANDEY, S. Layered double hydroxides: A brief review from fundamentals to application as evolving biomaterials. **Applied Clay Science**, v. 153, p. 172-176, 2018.

MITSUNOBU, S. ; TAKAHASHI, Y. ; SAKAI, Y. Abiotic reduction of antimony(V) by green rust ($\text{Fe}_4(\text{II})\text{Fe}_2(\text{III})(\text{OH})_{12}\text{SO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). **Chemosphere**, v. 70, n.5, p. 942-947, 2008.

MOHAPATRA, L.; PARIDA, K. M. A review on the recent progress, challenges and perspective of layered double hydroxides as promising photocatalysts. **Journal of Material Chemistry**, v. 4, p. 10744-10766, 2016.

MORAIS, R.C.S. **Aplicabilidade da técnica de pcr em tempo real para caracterização de espécies de leishmania**. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia em Saúde). Centro De Pesquisas Aggeu Magalhães – CpqAM, Recife, 2015.

MOURID, E.H.; AKRAIMI, M.; BENAZIZ, L.; ELKHATTABI, E.H.; LEGROURI, A. Wastewater treatment test by removal of the sulfamethoxazole antibiotic by a calcined layered double hydroxide. **Applied Clay Science**, v. 168, p. 87-95, 2019.

MULTANI, R.S.; FELDMANN, T.; DEMOPOULOS, G.P. Antimony in the metallurgical industry: A review of its chemistry and environmental stabilization options. **Hydrometallurgy**, v. 164, p. 141-153, 2016.

NARENDAR, S; GOPALAKRISHNAN, S. Nonlocal scale effects on ultrasonic wave characteristics of nanorods. **Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures**, v. 42, n. 5, p. 1601-1604, 2010.

NAVAEI, A. et al. Double-walled microspheres loaded with meglumine antimoniate: preparation, characterization and *in vitro* release study. Double-walled microspheres loaded with meglumine antimoniate: preparation, characterization and *in vitro* release study. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 6, p. 701-710, 2013.

- NÉRI, T.S. **Desenvolvimento de um método para determinação de Sb (III) e Sb total em amostra de interesse ambiental utilizando gerações de hidretos acoplada à espectrometria de absorção atômica com chama.** Dissertação (Mestrado em Química Analítica) –Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, p. 98. 2014.
- NETO, V. A.; AMATO, V. S.; GRYSCHKEK, R. C. B. **Parasitologia: uma abordagem clínica.** 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- NEUMANN, M. G. et al. Interações entre corantes e argilas em suspensão aquosa. **Química Nova**, v. 23, n. 6, p. 818-824, 2000.
- NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana.** 12. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011.
- NEVOZHAY, D. et al. Current status of research on conjugates and related drug delivery systems in the treatment of cancer and other diseases. **Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczonej**, v. 61, p. 350-360, 2007.
- OGAWA, M.; KAIHO, H. Homogeneous precipitation of uniform hydrotalcite particles. **Langmuir**, v. 18, p. 4240-4242, 2002.
- OLIVEIRA, D.R.B.; FURTADO, G.F.; CUNHA, R.L. Solid lipid nanoparticles stabilized by sodium caseinate and lactoferrin. **Food Hydrocolloids**, v. 90, p.321-329, 2019.
- OMS. 2018. Disponível em <<https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>>. Acesso: 09 de fev. 2020.
- ORTEGA, K.F. et al. Ammonia Decomposition and Synthesis over Multinary Magnesiumferrites: Promotional Effect of Ga on Fe Catalysts for the Decomposition Reaction. **ChemCatChem**, v. 9, p. 659-671, 2016.
- ORYAN, A.; M.AKBARI. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 10, p. 925-932, 2016.
- ÖZGÜMÜS, S. et al. Study on novel exfoliated polyampholyte nanocomposite hydrogels based on acrylic monomers and Mg–Al–Cl layered double hydroxide: Synthesis and characterization. **Chemical Engineering Journal**, v. 223, p. 277-286, 2013.
- PALMER, S.J.; FROST, R.L.; NGUYEN, T. Hydrotalcites and their role in coordination of anions in Bayer liquors: Anion binding in layered double hydroxides. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 1–2, p. 250-267, 2009.
- PANDEY, G. Challenges and future prospects of agri-nanotechnology for sustainable agriculture in India. **Environmental Technology & Innovation**, v. 11, p. 299-307, 2018.
- PARELLO, M. L.; ROJAS, R.; GIACOMELLI, C. E. Dissolution kinetics and mechanism of Mg–Al layered double hydroxides: A simple approach to describe drug release in acid media. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 351, n. 1, p. 134-139, 2010.
- PERIOLI, L. et al. Effects of hydrotalcite-like nanostructured compounds on biopharmaceutical properties and release of BCS class II drugs: the case of flurbiprofen. **Applied Clay Science**, v. 51, p. 407–413, 2011.

PERIOLI, L; MUTASCIO, P.; PAGANO, C. The influence of the nanocomposite MgAl–HTlc on gastric absorption of drugs: in vitro and ex vitro studies. **Pharmaceutical Research**, v. 30, p. 156-166, 2013.

PERIOLI, L; PAGANO, C. Inorganic matrices: an answer to low drug solubility problem. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, p. 1559-157, 2012.

RAHMAN, R. et al. Safety and efficacy of short course combination regimens with AmBisome, miltefosine and paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, p. 1-15, 2017.

RAMSDEN, J.J. Chapter 1 - What is Nanotechnology? In: RAMSDEN, J.J. (Org.). **Applied Nanotechnology**. Nova York: Elsevier, 2018. p. 3-13.

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**. v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

RAVURU, S.S.; JANA, A.; DE, S. Synthesis of NiAl- layered double hydroxide with nitrate intercalation: application in cyanide removal from steel industry effluent. **Journal of Hazardous Materials**, v. 373, p. 791- 800, 2019.

REITHINGER, R.; DAVIES, C. R. Canine leishmaniasis: novel strategies for control. The 2nd International Forum on Canine leishmaniasis, Sevilla. **Trends in Parasitology**, v. 18, n.7, p. 289–290, 2002.

REY, L. **Parasitologia** – Parasitos e doenças parasitárias do Homem nas Américas e na África. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RIVES, V.; ARCO, D.M.; MARTÍN, C. Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): A review. **Journal of Controlled Release**, v. 169, p.28-39, 2013.

RODRIGUEZ, F.D.C. INTRODUCCIÓN A LOS NANOMATERIALES. FACULTAD DE Estudios Superiores Cuautitlán: Cuautitlán Izcalli. 2012.

ROJAS, R. et al. Modeling drug release from a layered double hydroxide–ibuprofen complex. **Applied Clay Science**, v. 62-63, p. 15-20, 2012.

ROMERO, R.P.P. **Obtenção de óxido de nióbio nanoestruturado por método hidrotermal assistido por microondas e sua caracterização quanto à morfologia, cristalinidade e às propriedades ópticas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Minas) – Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017, p. 78.

SAIAH, F.B.D.; SU, B.L.; BETTAHAR, N. Nickel–iron layered double hydroxide (LDH): Textural properties upon hydrothermal treatments and application on dye sorption. **Journal of Hazardous Materials**, v. 165, n. 1–3, p. 206-217, 2009.

SAN ROMÁN, M.S. et al. Characterisation of Diclofenac, Ketoprofen or Chloramphenicol Succinate encapsulated in layered double hydroxides with the hydrotalcite-type structure. **Applied Clay Science**, v. 55, p. 158-163, 2012.

SARKAR, A. et al. *Leishmania* strains causing self-healing cutaneous leishmaniasis have greater susceptibility towards oxidative stress. **Free Radical Research**, v. 46, n. 5, p. 665-673, 2012.

- SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização E Estabilidade Físico-Química De Sistemas Poliméricos Nanoparticulados Para Administração De Fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, 2003, p. 726-737.
- SERENO, D. et al. Axenically Grown Amastigotes of *Leishmania infantum* Used as an In Vitro Model To Investigate the Pentavalent Antimony Mode of action. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 42, n. 12, p. 3097–3102, 1998.
- SERENO, D.; LEMESRE, J. Axenically Cultured Amastigote Forms as an *In Vitro* Model for Investigation of Antileishmanial Agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 972-976, 1997.
- SHAN, C.; MA, Z.; TONG, M. Efficient removal of trace antimony(III) through adsorption by hematite modified magnetic nanoparticles. **Journal of Hazardous Materials**, v. 268, p. 229-236, 2014.
- SHIMAMOTO, G. G. et al. Quantificação de antimônio em garrafas de politereftalato de etileno (PET) brasileiras por fluorescência de raios-X e avaliação quimiométrica para verificar a presença de PET reciclado através do teor de ferro. **Química Nova**. v.34, p. 1389-1393, 2011.
- SILVA, A.C.N et al. *In vitro* activity evaluation of seven Brazilian Asteraceae against cancer cells and *Leishmania amazonensis*. **South African Journal of Botany**, v. 121, p. 267-273, 2019.
- SILVA, T.A. et al. Recent advances in layered double hydroxides applied to photoprotection. **Einstein**, v. 17, n. 1, p. 1-6, 2019.
- SILVÉRIO, F. **Adsorção de Aminoácidos em hidróxidos duplos lamelares: efeito da temperatura, pH e força iônica do meio**. Dissertação (Mestrado em Química) Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, USP. São Paulo, 151 f. 2004.
- SINGH, O. P. et al. Current challenges in treatment options for visceral leishmaniasis in India: a public health perspective. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 5, p. 1-15, 2016.
- SINGH, P. S.; KUMAR, M. Current treatment of visceral leishmaniasis (Kala-azar): an overview. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 2, p. 810-817, 2017.
- SIPOS, P.; PÁLINKÓ, I. As-prepared and intercalated layered double hydroxides of the hydrocalumite type as efficient catalysts in various reactions. **Catalysis Today**, v. 306, p. 32-41, 2018.
- SMALENSKAITE, A. et al. A comparative study of co-precipitation and sol-gel synthetic approaches to fabricate cerium-substituted MgAl layered double hydroxides with luminescence properties. **Applied Clay Science**, v. 143, p. 175-183, 2017.
- SOUZA, L.G. et al. Nanopartículas lipídicas sólidas e lipossomas carregados com sunitinibe para o tratatamento da neovascularização corneana: um estudo comparativo. **Revista de Biotecnologia & Ciência**, v. 2, n. 1, p. 1, 2013.
- STOCKDALE, L.; NEWTON, R. A Review of Preventative Methods against Human. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, p. 1-15, 2013.

- SUN, X.; WEI, J.; LYU, J.; BIAN, T.; LIU, Z.; HUANG, J.; PI, F.; LI, C.; ZHONG, Z. Bone-targeting drug delivery system of biomineral-binding liposomes loaded with icariin enhances the treatment for osteoporosis. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 17, n. 17, p. 4-16, 2019.
- TAMMARO, L. et al. Nanohybrids for controlled antibiotic release in topical applications. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, p. 417–423, 2007.
- TANG, L. P. et al. DL-mandelic acid intercalated Zn-Al layered double hydroxide: A novel antimicrobial layered material. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 165, p. 111-117, 2018.
- TEIXEIRA-NETO, E.; TEIXEIRA-NETO, A. Modificação química de argilas: desafios científicos e tecnológicos para obtenção de novos produtos com maior valor agregado. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 809–817, 2009.
- THEISS, F.L.; AYOKO, G.A.; FROST, R.L. Synthesis of layered double hydroxides containing Mg²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺ and Al³⁺ layer cations by co-precipitation methods—A review. **Applied Surface Science**, v. 383, p. 200-213, 2016.
- TRAN, H.N. et al. Adsorption mechanism of hexavalent chromium onto layered double hydroxides-based adsorbents: A systematic in-depth review. **Journal of Hazardous Materials**, v. 373, p. 258-270, 2019.
- TRAN, H.N.; LIN, C.C.; CHAO, H.P. Amino acids-intercalated Mg/Al layered double hydroxides as dual-electronic adsorbent for effective removal of cationic and oxyanionic metal ions. **Separation and Purification Technology**, v. 192, p. 36-45, 2018.
- ULIBARRI, M.A. et al. Adsorption of anionic species on hydrotalcite-like compounds: effect of interlayer anion and crystallinity. **Applied Clay Science**, v. 18, n. 1-2, p. 17-27, 2001.
- UNIÃO EUROPEIA. Recomendação da Comissão de 18 de Outubro de 2011 sobre a definição de nanomaterial. Bruxelas, **JOUE Jornal Oficial da União Europeia**. Publicado no J.O.U.E. de 20 de Outubro de 2011.
- VARSHOSAZ, J. et al. Efeitos de nano-montagens de quitosana-dióxido de titânio-glucantima no promastigote e amastigote de *Leishmania major*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 212-221, 2018.
- VERMA, G. et al. Leishmaniasis: a menace. **International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive**, v. 8, p. 1-7, 2017.
- VIANNA, G. O. Tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de tártaro emético. *In: Anais do 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia*, v. 4, 1912, p. 426-428.
- VICENTE, P. et al. Luminescence properties of lanthanide-containing layered double hydroxides. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 226, p. 209-220, 2016.
- VIEIRA, A. D. C. **Síntese, Caracterização e Aplicação de Hidróxidos Duplos Lamelares**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto. 2009.
- VIEIRA-ARAÚJO, F.M. et al. Synergism between alkaloids piperine and capsaicin with meglumine antimoniate against *Leishmania infantum*. **Experimental Parasitology**, v. 188, p. 79-82, 2018.

- VIJAYAKUMAR, S.; DAS, P. Recent progress in drug targets and inhibitors towards combating leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 181, p. 95-104, 2018.
- WANG, Y.; ZHANG, D. Synthesis, characterization, and controlled release antibacterial behaviour of antibiotic intercalated Mg–Al layered double hydroxides. **Materials Research Bulletin**, v. 47, p. 3185–3194, 2012.
- WANG, Z. et al. Etoposide loaded layered double hydroxide nanoparticles reversing chemoresistance and eradicating human glioma stem cells *in vitro* and *in vivo*. **Nanoscale**, v. 10, p. 13106–13121, 2018.
- XU, Z. P. et al. Dispersion and Size Control of Layered Double Hydroxide Nanoparticles in Aqueous Solutions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, p. 16923-16929, 2006.
- XU, Z.P. et al. Catalytic applications of layered double hydroxides and derivatives. **Applied Clay Science**, v. 53, n. 2, p. 139-150, 2011.
- XU, Z.P. et al. Subcellular compartment targeting of layered double hydroxide nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 130, n. 1, p. 86-94, 2008.
- YAN, K.; WU, G.; JIN, W. Recent Advances in the Synthesis of Layered, Double-Hydroxide-Based Materials and Their Applications in Hydrogen and Oxygen Evolution. **Energy Technology**, v. 4, n. 3, p. 354-368, 2016.
- YAN, S. et al. Reduction of pentavalent antimony by trypanothione and formation of a binary and ternary complex of antimony (III) and trypanothione. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v.8, p. 689–697, 2003.
- YANG, J. et al. Drug–clay nanohybrids as sustained delivery systems. **Applied Clay Science**, v. 130, p. 20-32, 2016.
- YANG, Y. et al. In-situ growth of ZIF-8 on layered double hydroxide: Effect of Zn/Al molar ratios on their structural, morphological and adsorption properties. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 505, p. 206-212, 2017.
- YASAEI, M. et al. Synthesis and characterization of ZnAl-NO₃(-CO₃) layered double hydroxide: A novel structure for intercalation and release of simvastatin. **Applied Surface Science**, v. 467-468, p. 782-791, 2019.
- YOU, Y.; ZHAO, H.; VANCE, G.F. Adsorption of dicamba (3,6-dichloro-2-methoxy benzoic acid) in aqueous solution by calcined–layered double hydroxide. **Applied Clay Science**, v. 21, p. 217-226, 2002.
- YUN, S.K.; PINNAVAIA, T.J. Water Content and Particle Texture of Synthetic Hydrotalcite-like Layered Double Hydroxides. **Chemistry of Materials**, v.7, n. 2, p. 348-354, 1995.
- ZAHRAEI-RAMAZANI, A.; WANNIGAMA, D.L.; **Phlebotominae sand flies - Morphological and Molecular approaches: Morphological and Genotypic Variations in the Population of the Subgenus Adlerius (Diptera:Psychodidae: Phlebotominae)**. 1. ed. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016.
- ZHANG, K. et al. Continuous Distribution of Emission States from Single CdSe/ZnS Quantum Dots. **Nano Letters**, v.6, n. 4, p. 843-847, 2006.

ZHANG, H. et al. A novel core-shell structured magnetic organic-inorganic nanohybrid involving drug-intercalated layered double hydroxides coated on a magnesium ferrite core for magnetically controlled drug release. **Journal of Materials Chemistry**, v.19, p. 3069-3077, 2009.

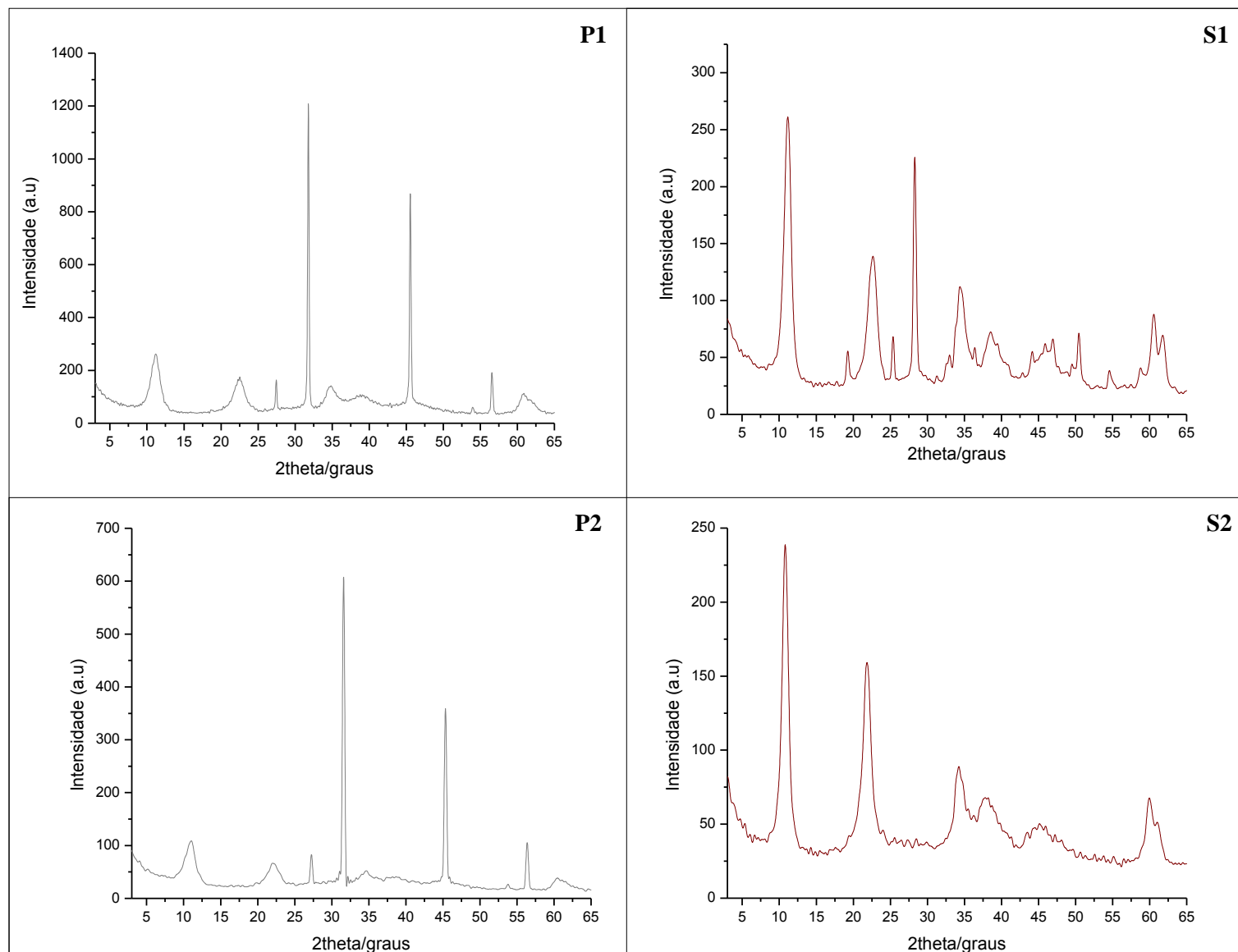
ZHANG, C. et al. Synthesis and characterization of triethoxyvinylsilane surface modified layered double hydroxides and application in improving UV aging resistance of bitumen. **Applied Clay Science**, v. 120, p. 1-8, 2016.

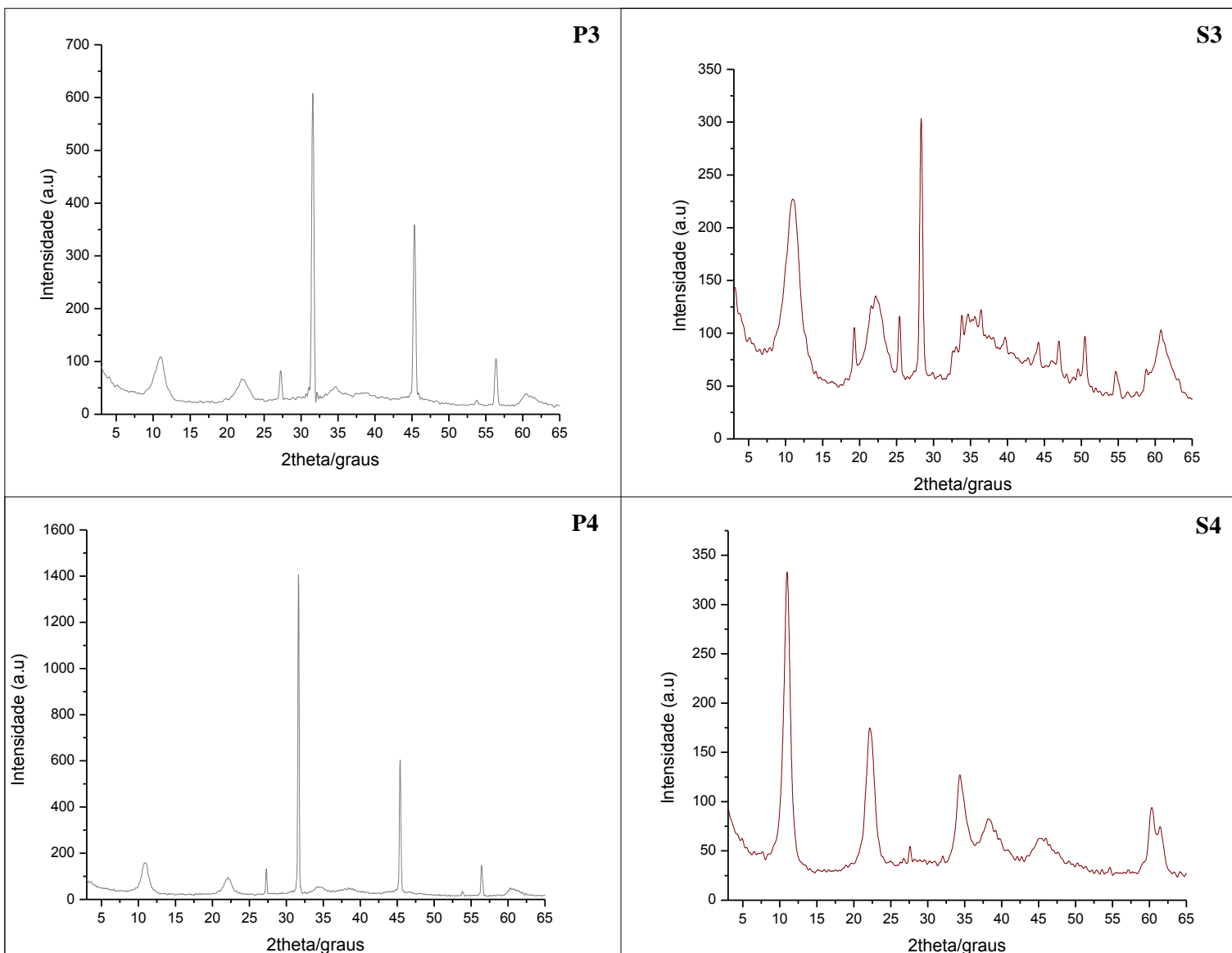
ZHANG, K. et al. Sphingolipids are essential for differentiation but not growth in Leishmania. **The EMBO Journal**, v. 22, n. 22, p. 6016–6026, 2003.

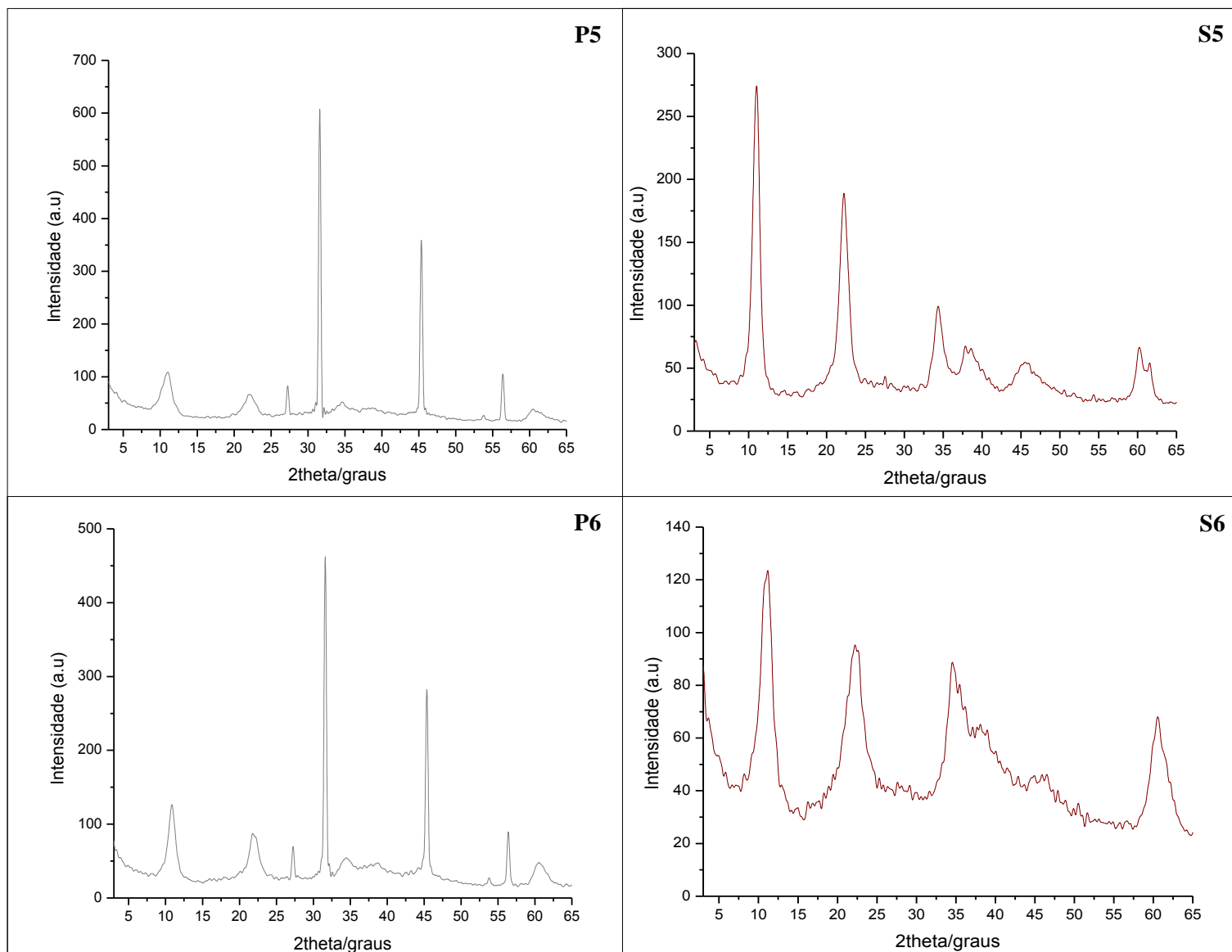
ZHANG, X.Q. et al. Methotrexate intercalated layered double hydroxides with different particle sizes: structural study and controlled release properties. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 117, p. 98–106, 2014.

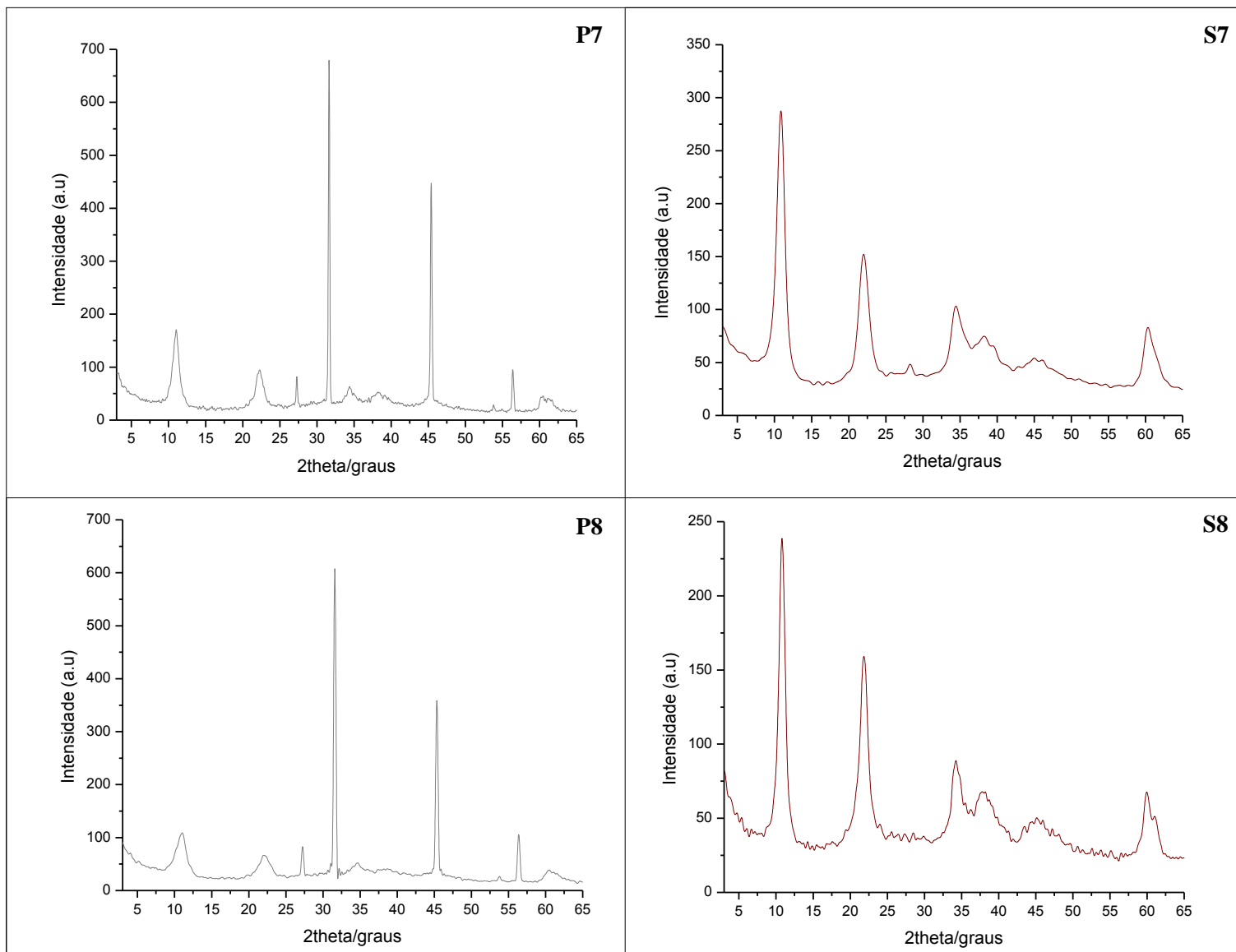
ZHU, F. et al. Co-assembly of exfoliated Mg/Al layered double hydroxides nanosheets with sulfobutyl ether- β -cyclodextrin for enantioseparation of racemic propranolol. **Applied Clay Science**, v. 162, p. 138-145, 2018.

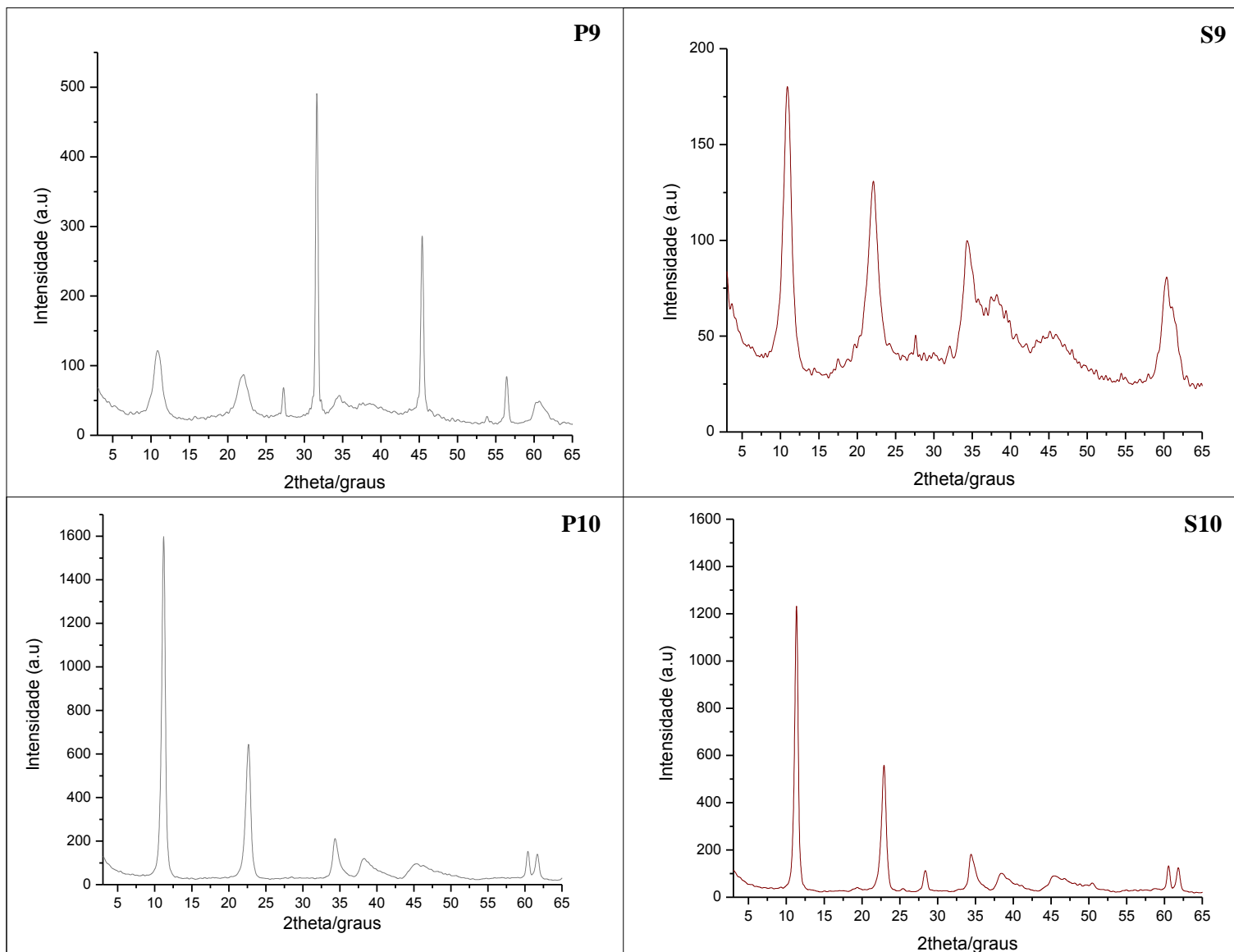
ZULFIQAR, B.; SHELPER, T. B.; AVERY, V. M. Leishmaniasis drug discovery: recent progress and challenges in assay development. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 10, p. 1516-1531, 2017.

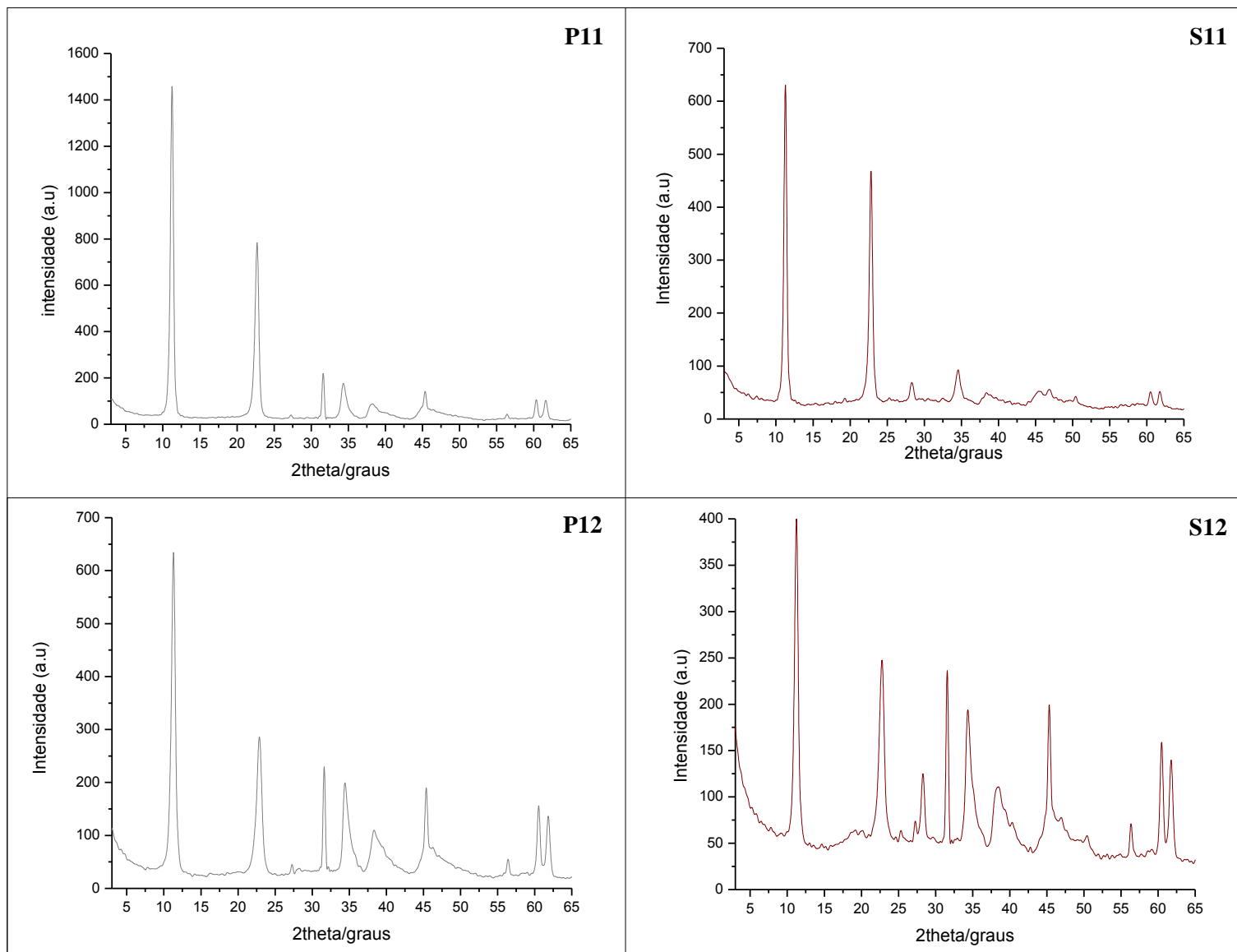
APÊNDICE A- DIFRATOGRAMAS DOS HDLS SINTETIZADOS

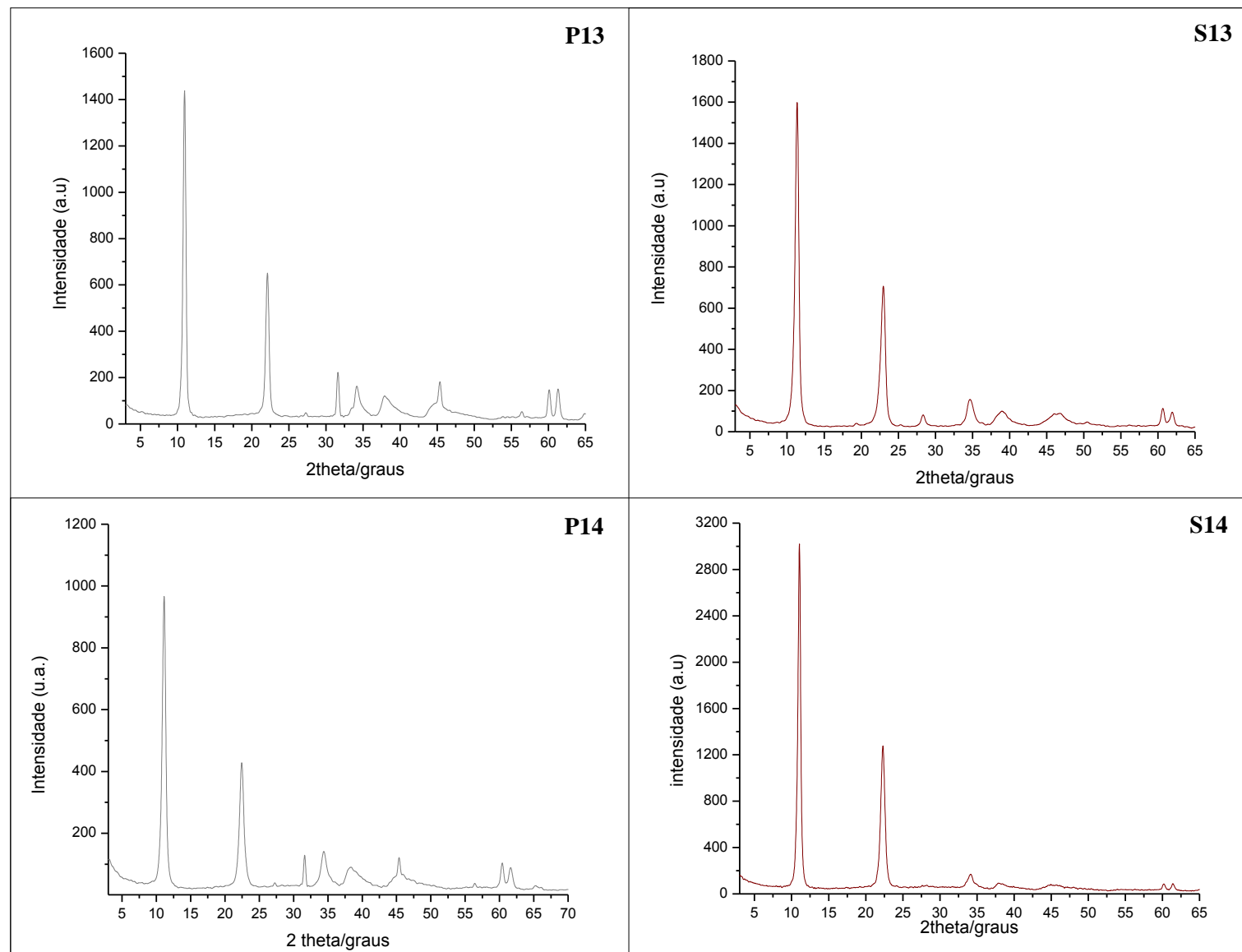


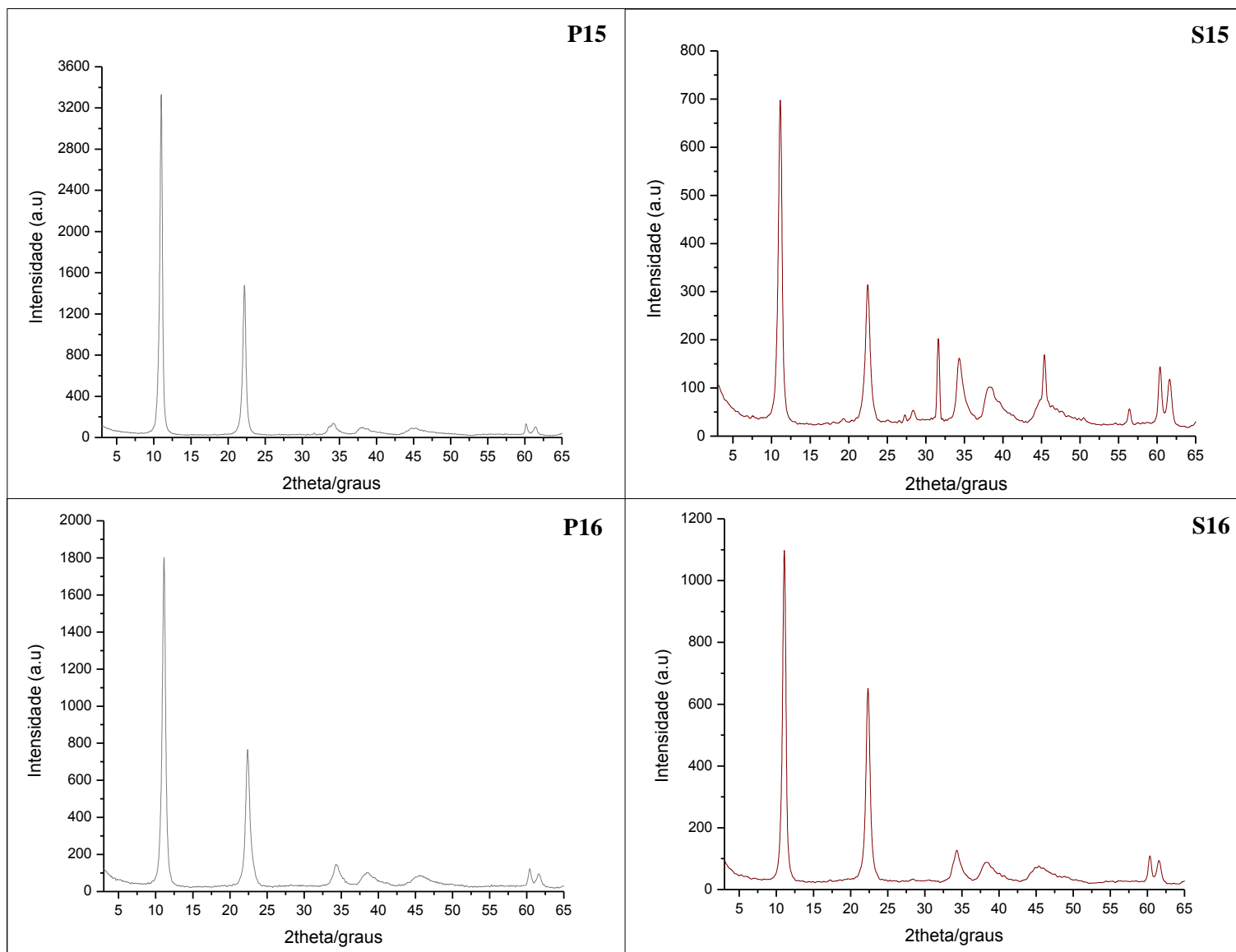


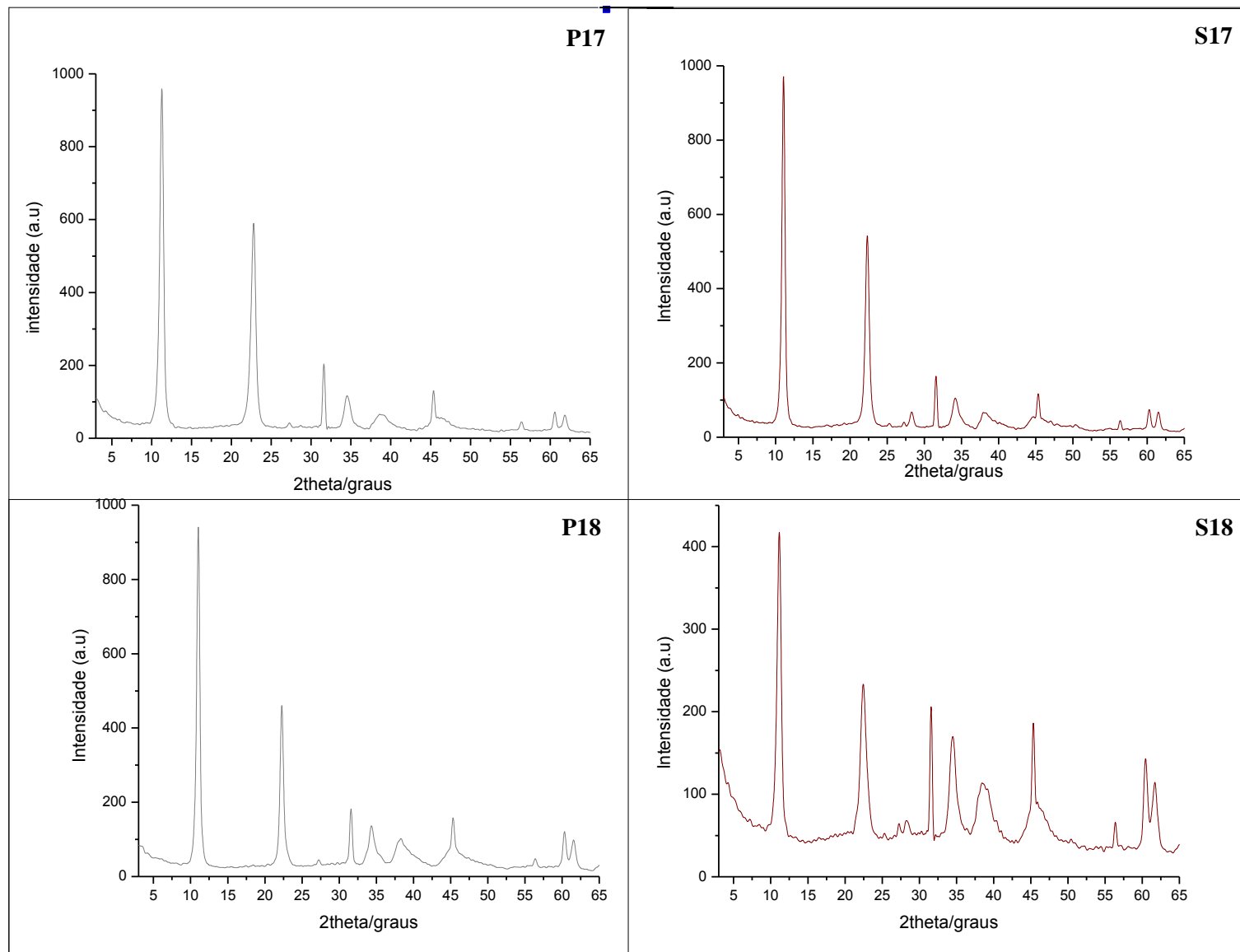


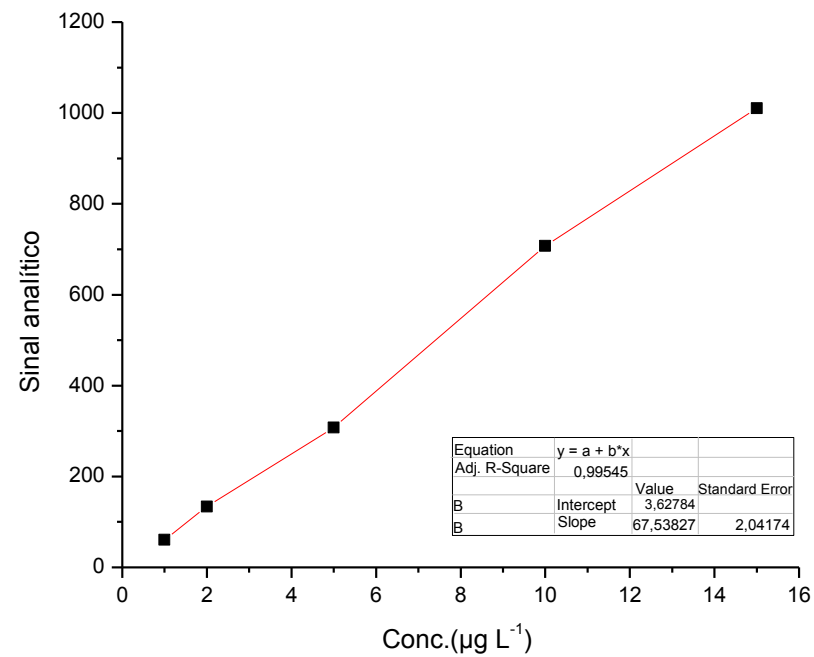


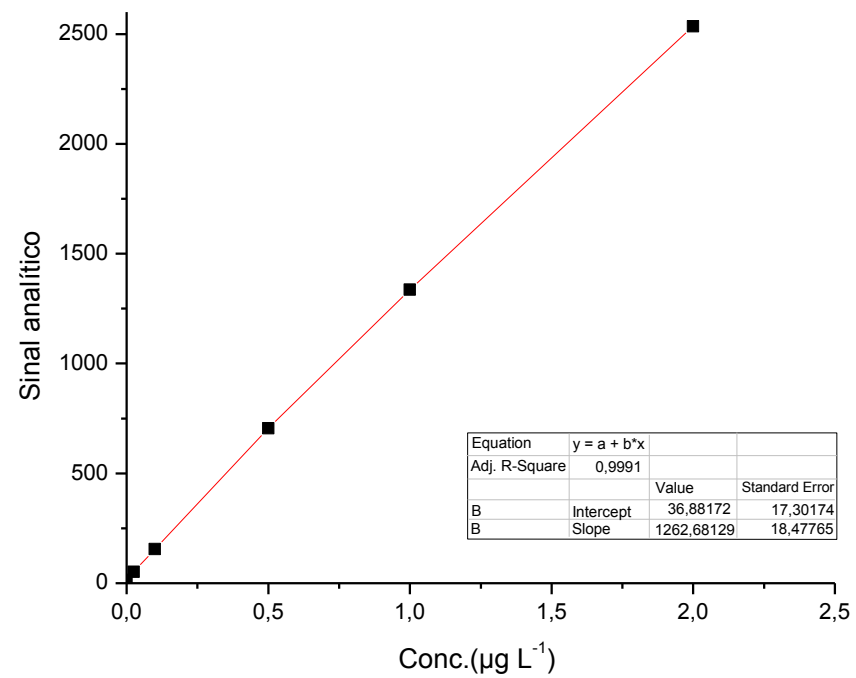








APÊNDICE B- CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA QUANTIFICAÇÃO DO ANTIMÔNIO

APÊNDICE C- CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA LIBERAÇÃO DO ANTIMÔNIO NOS PRODUTOS S7 E S14

APÊNDICE D- CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA LIBERAÇÃO DO ANTIMÔNIO NO PRODUTO S17