



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO TECNOLÓGICO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Nathalia de Oliveira Azevedo

**Obtenção de hidrogéis de PVP-ágar por irradiação micro-ondas incorporados  
com compostos bioativos**

Florianópolis  
2022

Nathalia de Oliveira Azevedo

**Obtenção de hidrogéis de PVP-ágar por irradiação micro-ondas incorporados  
com compostos bioativos**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Química

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Cristiane da Costa, Dr.<sup>a</sup>

Coorientadora: Daniela Bresolin, Dr.<sup>a</sup>

Florianópolis

2022



Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Azevedo, Nathalia

Obtenção de hidrogéis de PVP-ágar por irradiação micro ondas incorporados com compostos bioativos / Nathalia Azevedo ; orientadora, Cristiane da Costa, coorientadora, Daniela Bresolin, 2022.

83 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Engenharia Química. 2. Hidrogel. 3. Micro-ondas. 4. Polivinilpirrolidona. 5. Incorporação de extrato. I. da Costa, Cristiane . II. Bresolin, Daniela . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Engenharia Química. IV. Título.

Nathalia de Oliveira Azevedo

**Obtenção de hidrogéis de PVP-ágar por irradiação micro-ondas  
incorporados com compostos bioativos**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 23 de agosto de 2022, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Ana Paula Serafini Immich Boemo Dr.(a)  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Andrea Cristiane Krause Bierhalz, Dr.(a)  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Têxtil  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof.<sup>a</sup> Cristiane da Costa, Dr.(a)  
Orientador(a)

Florianópolis, 2022.

À:  
Ewaldo,  
Andréia,  
Priscila,  
dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer minha família por todo amor, apoio e incentivo desde sempre e para sempre. Pai, Mãe e Pri sem vocês eu não chegaria até aqui.

Aos amigos que fiz na temida matéria de fenômenos, trabalhando, chorando e rindo até o fim dessa jornada. Em especial, Afonso, Joaquim e Patrícia.

À Letícia, Vanielle, Claudia, Victor, Thamiris que, apesar da distância, se fizeram presente e me deram força, bons conselhos e muito carinho nesse período.

À Juliana, Mariana e Yonne, três biólogas que me acolheram com tanto carinho e pudemos desfrutar de um lar cheio de alegria, pizzas e estudo.

Agradeço a Cristiane da Costa, Daniela Bresolin, por todo conhecimento compartilhado, toda ajuda e incentivo para a realização deste trabalho.

Aos pesquisadores Pedro Henrique dos Santos e Paulo Feuser pelo apoio em análises essenciais para este trabalho.

Ao Laboratório de Controle de Processos de Polimerização, ao Laboratório de Processos Cerâmicos, ao Laboratório de Termodinâmica e Tecnologia Supercrítica, Laboratório de Fisiopatologia Experimental – Grupo Biotech da UNESC, ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica UFSC, Central de Análises do EQA-UFSC pela infraestrutura e recursos disponibilizados para a execução desse trabalho.

A Universidade Federal De Santa Catarina, ao programa de pós-graduação em Engenharia Química, o CNPq pelo apoio financeiro: agradeço a oportunidade de fazer ciência no Brasil.

*“Seja forte na sua fé.”*

## RESUMO

Os hidrogéis são materiais poliméricos formados por uma rede tridimensional reticulada, estabelecida através de ligações covalentes ou interações não covalentes. São produzidos a partir de materiais naturais ou sintéticos, contendo de 10% a 98% de água em sua composição, gerando uma estrutura inchada, altamente porosa. Possuem a capacidade de intumescer e reter água ou fluidos, sendo aplicados a produtos higiênicos, na agricultura, sistemas de liberação de drogas, vedação, produtos farmacêuticos, aplicações biomédicas, engenharia de tecidos, curativos, entre outros. A polivinilpirrolidona (PVP) e o ágar bacteriológico em meio aquoso, ao passar por um processo de reticulação, são capazes de formar hidrogéis. Nesse estudo, utilizaram-se os métodos de reticulação por aquecimento convencional e por irradiação micro-ondas, ambos na mesma temperatura e com a presença do iniciador persulfato de potássio (KPS). Obteve-se um hidrogel com intumescimento acima de 600% e fração gel de 84% quando utilizado micro-ondas, considerando um bom resultado para matrizes capazes de incorporar soluções aquosas. Ainda, o tempo de reação foi 5 vezes menor quando utilizado reator micro-ondas, comparado ao aquecimento convencional. Na análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV), a estrutura tridimensional e porosa foi observada, característica de uma matriz de um hidrogel. Os hidrogéis produzidos via micro-ondas apresentaram poros menores e em maior quantidade, justificando o maior grau de intumescimento obtido para estes hidrogéis. A análise reológica indicou o comportamento de um pseudoplástico, característica esperada para um hidrogel. O hidrogel foi capaz de incorporar um composto bioativo, o extrato da folha de *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret. Bandas entre 1040 e 1050  $\text{cm}^{-1}$  observadas nas análises de FTIR caracterizaram a incorporação do extrato. Análises citotóxicas comprovaram que o extrato e o hidrogel não possuem toxicidade. Por fim, os hidrogéis obtidos neste trabalho podem ser estudados como um possível material para curativos cicatrizantes.

**Palavras-chave:** Hidrogel; Polivinilpirrolidona, Ágar; Irradiação Micro-ondas; Incorporação de extrato.

## ABSTRACT

Hydrogels are polymeric materials formed by a three-dimensional reticulated network, established through covalent bonds or non-covalent interactions. They are produced from natural or synthetic materials, containing from 10% to 98% of water in their composition, generating a swollen, highly porous structure. They have the ability to swell and retain water or fluids, being applied to hygienic products, agriculture, drug delivery systems, sealing, pharmaceuticals, biomedical applications, tissue engineering, dressings, among others. Polyvinylpyrrolidone (PVP) and bacteriological agar in an aqueous medium, when undergoing a crosslinking process, are capable of forming hydrogels. In this study, crosslinking methods by conventional heating and microwave irradiation were used, both at the same temperature and with the presence of the initiator potassium persulfate (KPS). A hydrogel with swelling above 600% and a gel fraction of 84% was obtained when using microwaves, considering a good result for matrices capable of incorporating aqueous solutions. Also, the reaction time was 5 times shorter when using microwave reactor, compared to conventional heating. In the morphological analysis by scanning electron microscopy (SEM), the three-dimensional and porous structure was observed, characteristic of a hydrogel matrix. The hydrogels produced via microwaves presented smaller pores and in greater quantity, justifying the higher degree of swelling obtained for these hydrogels. The rheological analysis indicated the behavior of a pseudoplastic, a characteristic expected for a hydrogel. The hydrogel was able to incorporate a bioactive compound, the leaf extract of *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret. Bands between 1040 and 1050  $\text{cm}^{-1}$  observed in the FTIR analysis characterized the incorporation of the extract. Cytotoxic analyzes proved that the extract and the hydrogel do not have toxicity. Finally, the hydrogels obtained in this work can be studied as a possible material for wound dressings.

**Keywords:** Hydrogel; Polyvinylpyrrolidone, Agar; Microwave irradiation; Extract incorporation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema de classificação dos Hidrogéis .....	14
Figura 2 - Estrutura Química da PVP.....	18
Figura 3 – Arbusto de <i>Acca sellowiana</i> (O.Berg) Burret e seu fruto.....	34
Figura 4 – Reator Microwave 400 Anton Paar .....	40
Figura 5 - Hidrogel reticulado via reator micro-ondas.....	47
Figura 6 - Média da Fração Gel de amostras reticuladas via método convencional .....	49
Figura 7 – Fração Gel (%) – Média das amostras reticuladas via reator micro-ondas com 0,17% e 0,33% de KPS em relação à massa de polímero.....	50
Figura 8 – Intumescimento (%) - médio das amostras reticuladas via método convencional.....	53
Figura 9 – Intumescimento (%) - médio das amostras reticuladas via reator micro-ondas.....	54
Figura 10 – Melhores resultados de ambas reticulações.....	56
Figura 11 – Análise morfológica da amostra MW033.02 x 30 .....	57
Figura 12 – Análise morfológica da amostra MW017.02 x30.....	58
Figura 13 – Análise morfológica da amostra CV0.3310.....	58
Figura 14 – Análise FTIR das amostras MW017.02 e MW033.02 .....	60
Figura 15 – Stress x Strain das Amostras.....	61
Figura 16 – Tensão de Cisalhamento x Taxa de Cisalhamento.....	62
Figura 17 - Matriz de hidrogel incorporado com o extrato da folha da goiabeira-serrana.....	63
Figura 18 - Ensaio de citotoxicidade in vitro de diferentes concentrações de extrato (A) e hidrogel (B).....	65
Figura 19 - Ensaio de hemólise do extrato (A) e dos diferentes hidrogéis (B e C)....	66

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reticulações químicas utilizadas em hidrogéis de PVP.....	24
Tabela 2 – Principais trabalhos publicados com aplicação de radiação micro-ondas para sistemas de hidrogéis.....	27
Tabela 3 - Amostras reticuladas via método convencional.....	39
Tabela 4 – Amostras reticuladas via reator micro-ondas.....	40
Tabela 5 – Média da Fração Gel de amostras reticuladas via método convencional.....	48
Tabela 6 – Média da Fração Gel de amostras reticuladas via reator micro-ondas.....	49
Tabela 7 – Média Intumescimento das amostras reticuladas via método convencional (%).....	51
Tabela 8 – Média Intumescimento das amostras reticuladas via reator micro-ondas (%) .....	53

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>14</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 HIDROGEL</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1.2 A poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP)</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.3 Aplicação do hidrogel de PVP</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1.4 Ágar</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1.5 Processos de formação de hidrogéis</b> .....	<b>22</b>
<i>2.1.5.1 Processos físicos de formação de hidrogéis</i> .....	<i>23</i>
<i>2.1.5.2 Processos químicos de formação de hidrogéis</i> .....	<i>23</i>
<b>2.1.6 A teoria de micro-ondas</b> .....	<b>25</b>
<i>2.1.6.1 Micro-ondas versus Aquecimento Convencional</i> .....	<i>26</i>
<i>2.1.6.2. Reticulação via micro-ondas</i> .....	<i>27</i>
<b>2.1.7 Utilização de hidrogéis incorporados com compostos bioativos como curativos cicatrizantes</b> .....	<b>32</b>
<b>2.1.8 Extrato de <i>Acca sellowiana</i> (O.Berg) Burret – goiabeira-serrana</b> .....	<b>34</b>
<b>2.1.9 Considerações finais da revisão bibliográfica</b> .....	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>38</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>38</b>
<b>3.1 Materiais</b> .....	<b>38</b>
<b>3.1.1 Obtenção do extrato de <i>Acca sellowiana</i> (O.Berg) Burret</b> .....	<b>38</b>
<b>3.3 Obtenção do hidrogel por reticulação via micro-ondas</b> .....	<b>40</b>
<b>3.4.1 Determinação da fração de gel</b> .....	<b>42</b>

3.4.2 Determinação do grau de intumescimento .....	43
3.4.3 Propriedades mecânicas .....	43
3.4.4 Análise Reológica .....	44
3.4.5 Análise de espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier - FTIR	44
3.4.6 Análise de morfologia .....	44
3.4.7 Viabilidade celular.....	45
Capítulo iv.....	48
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	48
4.2 FRAÇÃO GEL.....	49
4.3 INTUMESCIMENTO .....	53
4.4 .ANÁLISE MORFOLÓGICA.....	59
4.5 PROPRIEDADES MECÂNICAS .....	62
4.6 ANÁLISE REOLÓGICA.....	63
4.7 OBTENÇÃO DO HIDROGEL INCORPORADO COM O EXTRATO DA FOLHA DA GOIABEIRA-SERRANA.....	64
4.8 VIABILIDADE CELULAR .....	66
4.8.1 Teste de viabilidade celular .....	66
4.8.2 Análise de hemólise.....	66
CAPÍTULO V.....	68
5 CONCLUSÃO .....	68
REFERÊNCIAS.....	70
APÊNDICE “A” – Análises iniciais para definição dos parâmetros para reticulação de hidrogel.....	76

## **CAPÍTULO I**

### **1. INTRODUÇÃO**

Os hidrogéis são redes tridimensionais constituídas de polímeros hidrofílicos, que apresentam capacidade de inchar e reter uma fração significativa de fluido dentro de sua estrutura, reticulada pela reação de um ou mais monômeros. Os primeiros hidrogéis sintéticos foram desenvolvidos por Wichterle e Lim em 1954. Desde então, as tecnologias de hidrogel podem ser aplicadas a produtos higiênicos, agricultura, sistemas de liberação de drogas, vedação, produtos farmacêuticos, aplicações biomédicas, engenharia de tecidos, curativos, entre outros (YAHIA, 2015).

Os hidrogéis podem ser obtidos por diversos métodos, entre eles a reticulação física, formados por interações iônicas, cristalização, uso de copolímeros de bloco anfifílicos e enxertos. Também podem ocorrer interações de ligação de hidrogênio e interações entre proteínas através de reações com interação com hidrogênio. A reticulação química, que pode ser formulada por polimerização de radicais livres, copolimerização de enxerto à base de solução, fotopolimerização e exposição à radiação (por exemplo, raios gama ou micro-ondas), e reação enzimática. A radiação via micro-ondas possui a característica de realizar as reações em um tempo mais rápido, favorecendo seu uso em grande escala em grandes indústrias.

Uma das importantes aplicações dos hidrogéis é em curativos, em substituição aos curativos tradicionais. A pele é o maior e um dos mais importantes órgãos do ser humano, tendo como função proteger o organismo de fatores ambientais, prevenir a invasão de microrganismos, podendo ocasionalmente sofrer traumas, queimaduras, cortes e até mesmo procedimentos cirúrgicos, causando a perda da sua integridade (MICHALSKA-SIONKOWSKA et al., 2018). Os curativos servem para apoiar a cicatrização destes traumas. Por serem tradicionalmente confeccionados por materiais tradicionalmente que não absorvem fluidos, podendo aderir à superfície da ferida e causar mais um trauma (SINGH; SHARMA; DHIMAN, 2013).

Os curativos à base de hidrogel proporcionam um ambiente úmido ao redor da ferida para facilitar a epitelização, e reidratar as feridas secas. Com isso, o contato entre o curativo e a ferida reduz a formação de espaço morto dentro da ferida, dificultando a proliferação de bactérias, reduzindo a dor devido à manutenção da umidade e ao efeito de resfriamento do hidrogel (HUSAIN et al., 2018). Ainda, os curativos à base de hidrogel permitem a incorporação de diversos compostos com atividade antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, cicatrizante, entre outras, resultando assim em um curativo com propriedades terapêuticas.

Compostos bioativos provenientes de plantas têm sido muito estudados para aplicações farmacêuticas, biomédicas e cosméticas, em contato com a pele. Nos últimos anos, tem crescido o interesse pela atividade antioxidante de extratos vegetais, ou substâncias isoladas de plantas, devido ao fato de que os radicais livres têm sido relacionados a algumas doenças, bem como ao processo de envelhecimento. As propriedades antioxidantes obtidas por espécies de plantas têm uma ampla gama de aplicações em perspectiva na saúde humana (SILVA et al., 2005).

Neste contexto, o desenvolvimento de curativos a base de hidrogéis, incorporados com compostos bioativos que auxiliem na atividade cicatrizante desperta interesse junto a comunidade científica. Unir um material tecnológico composto por PVP e ágar, que possuem biocompatibilidade com a pele, e um composto bioativo, produzido por um processo em que exista a economia de tempo e energia, como o processo via micro-ondas, se apresenta promissor para o desenvolvimento destes materiais.

## 1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho é obter um hidrogel PVP-ágar a partir da reticulação por irradiação micro-ondas, comparando com o processo de aquecimento convencional, e incorporar um composto bioativo, o extrato obtido da folha da *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para atingir o objetivo geral, os seguintes objetivos específicos foram propostos:

- Avaliar a influência do tempo de reação na reticulação e intumescimento do hidrogel obtido via micro-ondas e via aquecimento convencional;
- Avaliar a influência da concentração de iniciador na reticulação e intumescimento do hidrogel obtido via micro-ondas;
- Analisar o efeito do tipo de aquecimento sobre as características morfológicas, mecânicas e químicas dos hidrogéis obtidos;
- Incorporar um composto bioativo nos hidrogéis obtidos: o extrato da folha da goiabeira-serrana.
- Avaliar a citotoxicidade do hidrogel incorporado com o extrato da folha da goiabeira-serrana.

## CAPÍTULO II

### 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção, será apresentada uma revisão de literatura sobre os principais tópicos abordados ao longo do trabalho:

- A definição de hidrogel e suas características;
- Apresentação da polivinilpirrolidona, suas características e suas aplicações em hidrogéis;
- Os processos de reticulação;
- Obtenção de hidrogéis com extratos naturais ou com compostos ativos;
- A obtenção do extrato de *acca sellowiana* e seu uso;
- Utilização de hidrogéis incorporados com compostos bioativos como curativos cicatrizantes.

A ordem em que as informações são apresentadas segue a explicação das características dos hidrogéis, trazendo informações do polímero PVP, explicando as possíveis formas de reticulações, dando ênfase a teoria das micro-ondas e a comparação desde método com o aquecimento convencional. Estudos de hidrogéis incorporados com compostos bioativos também é destacado, juntamente com os compostos bioativos da folha da *Acca sellowiana* (O Berg.) Burret – goiabeira-serrana. Por fim, a comparação entre os métodos de reticulação para a obtenção de um hidrogel PVP-ágar com características ótimas para a incorporação do extrato da folha da goiabeira-serrana é justificado.

#### 2.1 HIDROGEL

Os hidrogéis são materiais poliméricos formados por uma rede tridimensional reticulada, estabelecida através de ligações covalentes ou interações não covalentes. As interações não covalentes incluem principalmente emaranhados físicos, ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, interações supramoleculares, interações eletrostáticas e interações de coordenação (YANG, 2022). As ligações covalentes unem cadeias macromoleculares distintas, sendo obtida através de reticulação de polímeros no estado seco ou em solução (HOFFMAN, 2012). São produzidos a partir

de materiais naturais ou sintéticos, contendo de 10% a 98% de água em sua composição, gerando uma estrutura inchada, altamente porosa (GARG; GARG; VISHWAVIDYALAYA, 2016). Possuem a capacidade de intumescer e reter água ou fluídos, devido a presença dos grupos hidrofílicos funcionais como -OH, -COOH, -CONH, -SO<sub>3</sub>H, que possuem forças de capilaridade, osmótica e hidratação, e são contrabalanceadas pelas forças exercidas pelas ligações cruzadas que resistem a expansão das cadeias poliméricas. O teor de água ou inchaço depende da relação entre o número de cadeias poliméricas hidrofílicas e hidrofóbicas e do grau de reticulação (DAS, 2013; SENNA; BOTARO, 2017).

Os hidrogéis podem ser classificados pela origem, composição polimérica, configuração, tipos de reticulação, aparência e presença ou ausência de carga elétrica, tendo suas características apresentadas na Figura 1 (GARG; GARG; VISHWAVIDYALAYA, 2016).

Figura 1 – Esquema de classificação dos hidrogéis.



Fonte: Autor (2022).

Os hidrogéis possuem origem natural ou sintética. Os polímeros naturais que formam hidrogéis incluem proteínas como colágeno e gelatina, e polissacarídeos como alginato e ágar, com características vantajosas, incluindo baixa toxicidade e boa biocompatibilidade; devido às suas estruturas químicas serem semelhantes às das moléculas de glicosaminoglicano bioativo, presente na matriz extracelular nativa (EBARA, *et al.*; 2004). Os polímeros sintéticos hidrofílicos possuem átomos polares na cadeia. Esses agrupamentos podem ser hidroxílicos, amínicos, carboxílicos, iônicos ou de outra natureza, os quais fazem o polímero interagir mais fortemente com a água, dissolvendo-se, dispersando ou intumescendo. A hidrofiliçidade de um polímero sintético é uma característica importante para seu uso em hidrogéis (PEPPAS, 2000).

A composição de um hidrogel pode ser homopolimérica, onde a rede polimérica é derivada de uma única espécie de monômero e podem ter estrutura esquelética reticulada dependente da natureza do monômero e do método de polimerização (HIZAWA *et al.*, 2004). De acordo com a sua composição, os hidrogéis também podem ser classificados como copoliméricos, compostos por mais de duas ou mais espécies de monômeros distintos, com pelo menos um componente hidrofílico, montados em configuração aleatória, em bloco ou alternada ao longo da cadeia da rede polimérica (GARG; GARG; VISHWAVIDYALAYA, 2016).

Os hidrogéis poliméricos interpenetrantes (IPN) configuram uma importante classe de hidrogéis, tendo em sua composição dois polímeros sintéticos e/ou naturais reticulados independentes, confinados em forma de rede. No hidrogel semi-IPN, um componente é um polímero reticulado e outro componente é um polímero não reticulado (MAOLIN *et al.*, 2000).

A configuração é a classificação de hidrogéis baseando-se em sua estrutura física e composição química, sendo amorfo (não cristalino); cristalino e semicristalino, trazendo uma mistura complexa de fases amorfas e cristalinas (GARG; GARG; VISHWAVIDYALAYA, 2016).

Os hidrogéis podem ser divididos em dois grupos com base em seu comportamento químico ou físico das junções de reticulação. As redes quimicamente reticuladas têm junções estáveis, enquanto as redes físicas têm junções temporárias que resultam de emaranhados de cadeias poliméricas ou interações físicas, como

interações iônicas, fortes interações de Van der Waals, ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas (HACKER; NAWAZ, 2015).

A aparência dos hidrogéis depende do procedimento de polimerização empregado no processo de formulação, pode ser encontrado como matrizes (comprimidos ou cápsulas de ingestão oral), formas sólidas moldadas como filmes (por exemplo, lentes de contato gelatinosas, bioadesivos, curativos para feridas) e microesfera para encapsulamento de líquidos (HOFFMAN, 2012).

Os hidrogéis podem ser classificados em quatro grupos com base na presença ou ausência de carga elétrica situada nas cadeias reticuladas: não iônico (neutro), iônico (incluindo aniônico ou catiônico), eletrólito anfótero (anfóterico) compreendendo tanto ácido e grupos básicos e zwitteriônico (polibetaínas) consistindo tanto de aniônicos quanto de grupos catiônicos em cada unidade estrutural de repetição.

Possuem propriedades físico-químicas como resistência, tenacidade, condutividade, antiadesão, elasticidade, adesividade, capacidade de autocura, que bem manipulada, pode atender requisitos específicos de aplicações em vários campos, como engenharia de tecidos, biomedicina e biossensores (YANG, 2022). Os hidrogéis têm sido de grande interesse para os cientistas de biomateriais há muitos anos desde o trabalho pioneiro de Wichterle e Lím, (1960), sobre hidrogéis reticulados de 2-hidroxietilmetacrilato, com o objetivo ambicioso de usá-los em aplicativos de contato permanente com tecidos humanos; os hidrogéis são de fato os primeiros materiais desenvolvidos para uso dentro do paciente (YAHIA, 2015).

Os hidrogéis podem ser divididos em três gerações principais. A primeira geração de hidrogéis compreende uma ampla gama de procedimentos de reticulação envolvendo as modificações químicas de um monômero ou polímero com um iniciador, tendo como objetivo geral desenvolver um material com alto inchamento e boas propriedades mecânicas. (BUWALDA et al., 2014).

A partir dos anos setenta, a segunda geração de hidrogéis: materiais capazes de resposta a estímulos específicos, como variações de temperatura, pH ou concentração de moléculas específicas em solução. Esses específicos estímulos podem ser explorados para desencadear, por exemplo, a polimerização do material, uma entrega de droga ou uma formação de poros *in situ* (YOM-TOV et al., 2014).

Finalmente, uma terceira geração de hidrogéis com foco na investigação e desenvolvimento de materiais estereocomplexados (por exemplo, interação PEG-PLA) e hidrogéis reticulados por outras interações físicas (por exemplo, ciclodextrinas) (YAHIA, 2015).

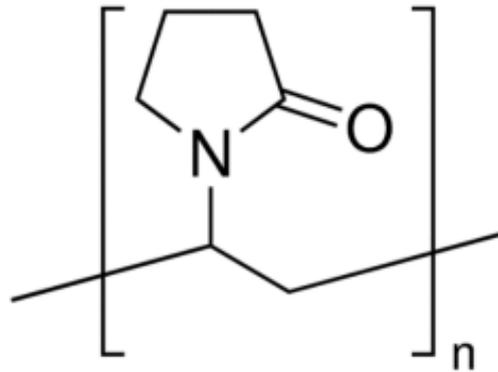
Destaca-se a utilização da polivinilpirrolidona para a produção de hidrogel, um polímero que possui ótimas propriedades físico-químicas, entre elas, sua não toxicidade, ser solúvel em água e em solvente orgânicos, estabilidade em uma ampla faixa de pH, entre outros (KOCZKUR et al., 2015).

### **2.1.2 A poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP)**

A poli(N-vinil-2pirrolidona) (Figura 2) é obtida por meio da polimerização vinílica em solução via radicais livres em meio aquoso ou em solventes orgânicos. A obtenção do monômero (N-vinil-2pirrolidona) é realizada a partir do acetileno com formaldeído, obtendo 1,4-butanodiol, que é hidrogenado e transformado em butanodiol. Após a ciclização oxidativa, a butirolactona é formada e em seguida reage com a amônia, formando a pirrolidona após a remoção da água. Finalmente o grupo vinil é introduzido para formar a N-vinil-2pirrolidona (HAAF; SANNER; STRAUB, 1985).

Nesse mecanismo de reação, na etapa de iniciação, o iniciador é ativado pela temperatura e se decompõe formando dois radicais livres. Cada radical livre reage com uma molécula de monômero, rompendo a ligação insaturada e deixando um elétron desemparelhado na etapa de propagação. Na etapa de terminação, a reação é finalizada com o desaparecimento do centro ativo e formação do polímero morto (HAAF; SANNER; STRAUB, 1985).

Figura 2- Estrutura química da PVP



Fonte: Consendey et al., (2021).

A PVP é um polímero volumoso, fortemente hidrofílico devido a porção de pirrolidona presente na molécula e um grupo alquil, que é consideravelmente hidrofóbico, atribuindo uma característica anfipática (HUSAIN et al., 2018). A água é considerada um ótimo solvente para a PVP, pois esse polímero apresenta um grupamento amida extremamente polar dentro do anel e grupos apolares metileno e metila (KOCZKUR et al., 2015), permitindo que se formem pontes de hidrogênio nos grupos iminas presentes na molécula. Em solução aquosa, sob radiação ionizante, a PVP sofre influência dos radicais  $\text{OH}\cdot$ , sendo desprezível a influência dos elétrons aquosos e dos radicais  $\text{H}\cdot$  (HAAF; SANNER; STRAUB, 1985). Outros líquidos, como ácido acético e álcool isopropílico também podem ser utilizados como solventes, devido a sua polaridade.

A PVP possui uma estrutura anfifílica com um grupo lactama altamente polar, que interage com superfícies polares por ligações de hidrogênio, rodeado por uma cadeia hidrocarbônica apolar, que interage com superfícies apolares via forças de Van der Waals (MARTINY, 2002). Esse polímero é eletricamente neutro, mas possui uma separação de carga parcial definida com centro positivo no nitrogênio e centro negativo no oxigênio. A presença do centro positivo no nitrogênio faz com que o polímero interaja com a pele, devido à forte semelhança com as ligações polipeptídicas presentes nas proteínas, semelhança essa que sugere que a PVP é capaz de adsorver em proteínas da pele, justificando sua característica de biocompatibilidade (PEPPAS, 2000).

Mesmo sendo um polímero não-iônico, forma complexos poliméricos com alguns polímeros ionizáveis. Essas misturas têm como objetivo complementar as propriedades favoráveis um do outro, tornando um material atraente, barato e vantajoso (TAKAGISHI; KUROKI, 1973).

Comercialmente, a PVP é caracterizada de acordo com seu *K-value*, quanto maior a viscosidade, maior o *K* e a massa molar média (SWEI; TALBOT, 2003). A PVP K-90 de grau farmacêutico possui massa molar entre 1.100.000 (Da) (BÜHLER, 2005). Esse polímero também possui duas principais classificações quanto ao seu grau de especificidade, o farmacêutico com seu *K-value* entre 81-97,2, concentração de N-vinil-2-pirrolidona (NVP) inferior a 0,001% e pH entre 3 e 7 (BÜHLER, 2005). Já para o grau técnico, *K-value* deve ser entre 80-100, concentração de NVP inferior a 0,2% e pH entre 3 e 9 (MASCIONI, 2007). Para a utilização em processos químicos, deve-se considerar essas informações comerciais para que não haja comprometimento no processo.

### **2.1.3 Aplicação do hidrogel de PVP**

A PVP é utilizada em diversos ramos industriais, destacando a indústria farmacêutica, sendo seu principal uso o revestimento em comprimidos, retardando e controlando a liberação do princípio ativo (ZHANG et al., 2013). Liu e colaboradores (2017) realizaram uma formulação lipossômica de ácido oleanólico pouco solúvel em água para melhorar sua biodisponibilidade oral e prolongar a duração do nível terapêutico do medicamento, utilizando como revestimento protetor hidrofílico a PVP. A eficiência do encapsulamento da droga foi superior a 90%, sugerindo que lipossomas modificados com PVP podem ser aplicadas como uma preparação oral prática para o ácido oleanólico em terapia futura contra o câncer.

A PVP também é utilizada na produção de curativos de hidrogel para feridas. Rosiak e colaboradores (1989) produziram os primeiros hidrogéis à base de PVP, PEG e ágar, comercializado com o nome de Aqua Gel®. Desde então, vários estudos têm sido realizados utilizando PVP. Bueno e colaboradores (2010) descreveram o uso de vesículas de lecitina como sistema de formatação para obter partículas de hidrogel de PVP usando reações foto-Fenton ou Fenton para reticulação, concluindo que essas

vesículas podem encapsular alto peso molecular de PVP, não alcançando apenas a morfologia esférica esperada. Larrañeta e colaboradores (2015), prepararam hidrogéis de PVP misturada com carragenina e nanopartículas de prata por irradiação gama em diferentes doses, avaliando a eficácia antimicrobiana e propriedades físicas. Como resultado, obtiveram uma eficiente atividade microbiana contra patógenos de feridas, podendo ser usado como curativos para controlar infecção e facilitar o processo de cicatrização de queimaduras e outros ferimentos da pele.

Wang e colaboradores (2018) produziram hidrogéis à base de gelatina reticulada com quitosana e PVP, sintetizados usando a técnica de acoplamento por micro-ondas e ultrassom, produzindo uma nova técnica de acoplamento micro-ultrassônico com grande potencial para preparar o hidrogel devido ao menor tempo de síntese. Os hidrogéis a base de PVP têm excelente transparência, biocompatibilidade, capacidade de dilatação, capacidade de dispersar diferentes compostos ativos, liberação de proteínas. Geralmente são classificados como não iônicos. Hidrogel composto à base de PVP e nanopartículas funcionais de dióxido de titânio  $TiO_2$  são promissores para a utilização de curativos com atividade antimicrobiana (TIMAEVA et al., 2020).

#### **2.1.4 Ágar**

O ágar é um polissacarídeo extraído de espécies específicas de algas vermelhas marinhas pertencentes à classe Rhodophyceae, *Gelidium* sp. e *Gracilaria* sp. O ágar forma uma estrutura de suporte nas paredes celulares das algas marinhas (ARMISEN; GAIATAS, 2009).

A estrutura química do ágar é composta por uma mistura de agarpectina (fração não gelificante) e agarose (fração gelificante) (NIETO; AKINS, 2010). Este último é um polissacarídeo linear constituído por unidades repetitivas de D-galactose e 3-6, anidro-L-galactose. A agarpectina geralmente é removida durante a fabricação comercial de ágar, e um pó de ágar com maior força de gel é obtido (LAAMAN; 2011)

A concentração de goma de ágar necessária para produzir um filme depende do tipo de ágar, origem, método de produção do filme, e também os outros componentes incorporados à matriz do filme.

Sousa e colaboradores (2010) produziram um filme de ágar com espessura de 7  $\mu\text{m}$  usando uma goma de ágar a 1% (p/p) solução pela técnica de revestimento de faca. No entanto, Nieto (2009) relatou um filme de ágar com 508  $\mu\text{m}$  a espessura pode ser produzida fundindo 4% (p/p) de solução de ágar. Arham e colaboradores avaliaram o efeito da concentração de ágar (1, 2 e 3% p/p) nas características dos filmes de ágar. Seus resultados mostraram que o aumento da concentração de ágar diminuiu a solubilidade do filme em água e aumentou sua espessura, alongamento na ruptura.

O filme de ágar é transparente e biodegradável, biologicamente inerte, sendo possível interagir facilmente com diferentes substâncias bioativas e revestir a superfície de produtos alimentícios (PHAN et al.; 2009).

O ágar tem baixa elasticidade, baixa estabilidade térmica e alta sensibilidade à água. Todas essas desvantagens limitam a aplicação de filmes de ágar puro. Para superar essas limitações, uma das técnicas mais comuns é combinar ágar com outras substâncias como biopolímeros, materiais hidrofóbicos, plastificantes, nanopartículas e agentes antimicrobianos (JANG et al.; 2010).

Unir o ágar, excelente polissacarídeo para produção de filmes e a PVP com suas diversas características, entre elas a bicompatibilidade, em um hidrogel incorporado com princípios bioativos é extremamente interessante para a produção de curativos para aplicações biomédicas.

### **2.1.5 Processos de formação de hidrogéis**

Os processos de reticulação podem ser categorizados em:

- Reticulação física: ocorre por interações hidrofóbicas entre cadeias, interações iônicas entre um poliânion e um polication (coacervação complexa) e por fim, interações iônicas entre um poliânion e cátions multivalentes (hidrogel ionotrópico).
- Reticulação química: pode ocorrer por irradiação, aquecimento ou reticulação química com uma enorme reação colaborativa, como Reação de Michael, reação de Michaelis-Arbuzov, adição de nucleófilo, entre outros. (GULREZ et al., 2011).

### *2.1.5.1 Processos físicos de formação de hidrogéis*

Nos processos físicos, os hidrogéis podem ser formados por interações iônicas, cristalização, uso de copolímeros de bloco anfifílicos e enxertos, interações de ligação de hidrogênio e interações entre proteínas. A cristalização ocorre expondo uma solução aquosa do polímero em ciclos repetitivos de congelamento e descongelamento, induzindo a cristalização e resultando em uma rede de hidrogel. As interações de ligação de hidrogênio são formadas apenas se ocorrer protonação dos grupos ácido carboxílico, com o inchaço dos géis dependente do pH; para este método utilizam-se cadeias proteicas como a queratina e polímeros como a PVP (DOU et al., 2015).

As interações iônicas entre cadeias poliméricas possuem propriedades de instumescimento únicas, podendo ser reticulados em condições amenas de temperatura e pH e são obtidos a partir de polímeros sintéticos e biopolímeros (HUSAIN et al., 2018). Os hidrogéis formados por associação hidrofóbica são baseados em blocos anfifílicos ou enxertos que contêm segmentos distintos de natureza hidrofóbica e hidrofílica. As interações proteicas ocorrem entre as cadeias poliméricas e determinam a formação da rede de filmes (TSITSILIANIS, 2010).

### *2.1.5.2 Processos químicos de formação de hidrogéis*

Os hidrogéis quimicamente reticulados podem ser formulados por polimerização de radicais livres, copolimerização de enxerto à base de solução, fotopolimerização e exposição à radiação (por exemplo, raios gama ou micro-ondas), e reação enzimática (SHI et al., 2017). Esses métodos dependem da formação de radicais livres no meio da solução que criam sítios ativos no monômero, etapa conhecida como iniciação (DUQUETTE; DUMONT, 2019).

Os que são preparados a partir de polimerização por radicais livres, possuem propriedades mecânicas e espessuras variáveis de gel, alterando o comprimento da cadeia de polímero, a densidade de reticulação e o tempo de reação (JAEGLE et al.,

2017). A reticulação por reação do grupo complementar pode ser aplicada para interligar as cadeias poliméricas reagindo com reagentes complementares, como por exemplo as aminas podem reagir facilmente com ácidos carboxílicos usando química convencional de acoplamento para gerar hidrogéis (VAN HOORICK et al., 2016).

A irradiação de alta energia pode ser aplicada para produzir hidrogéis reticulados em solução de polímero contendo funcionalidades de grupo vinil. As propriedades mecânicas dos hidrogéis podem ser melhoradas, irradiando-os em atmosfera inerte, garantindo uma reação sem interferências do meio e reações paralelas a de reticulação. Este método possui diversas vantagens, dentre as principais se destacam: possibilidade de ser realizado sem iniciação química ou catalisadores; rápida e eficaz para sintetizar redes tridimensionais homogêneas em uma única etapa; e permite o controle da taxa de reação, variando as doses de radiação e a taxa de dose (GONZÁLEZ-TORRES et al., 2018).

Diversos trabalhos apresentam o uso da reticulação para a produção de hidrogéis de PVP, dentre eles, destaca-se os apresentados na Tabela 1, trazendo estudos sobre reticulação via radiação gama, micro-ondas e UV; reação Fenton, congelamento e descongelamento.

Tabela 1 – Reticulações químicas utilizadas em hidrogéis de PVP.

<b>Composição do Hidrogel</b>	<b>Tipo de Reticulação Química</b>	<b>Referências</b>
<b>PVP e Kappa Carrageenan (KC)</b>	Irradiação Gama	(ABAD et al., 2003); (JEONG et al., 2020);
<b>PVP/PP</b>	Reação Fenton	(BARROS et al., 2006);
<b>PVP e Quitosana</b>	Irradiação UV	(ZHANG et al., 2013);
<b>PVP e PVA</b>	Congelamento-Descongelamento	(YU et al., 2007); (WANG et al., 2018)
<b>PVP/Gelatina/Quitosana</b> <b>PVP/PVA/Quitosana</b>	Irradiação micro-ondas	(TASSANAPUKDEE;et al., 2021)

Fonte: Autor (2022).

### 2.1.6 A teoria de micro-ondas

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas com componentes de campo elétrico e magnético. É o componente elétrico do campo que é importante para interações onda-material. A irradiação de micro-ondas trabalha na faixa de frequência entre 0,3 a 300 GHz e comprimento de onda ( $\lambda$ ) entre 1mm e 1m (TSUKUI; REZENDE, 2014).

A região de micro-ondas do espectro eletromagnético situa-se entre o infravermelho e rádio frequências. O principal uso de micro-ondas é para telecomunicações ou para transmissão de energia. Todos os fornos micro-ondas de cozinha domésticos e todos os reatores de micro-ondas dedicados para síntese química que são comercialmente disponíveis hoje operam a uma frequência de 2,45 GHz (correspondente a um comprimento de onda de 12,25 cm) para evitar interferência com telecomunicações, redes sem fio e frequências de telefones celulares (PATEL, 2019).

A química de micro-ondas é baseada no aquecimento eficiente de materiais por micro-ondas, efeitos de aquecimento dielétrico. O aquecimento dielétrico por micro-ondas depende da capacidade de um material específico (por exemplo, um solvente ou reagente) de absorver energia de micro-ondas e convertê-lo em calor (KAPPE, 2008).

O componente elétrico de um campo eletromagnético causa aquecimento por dois mecanismos: polarização dipolar e condução iônica. A interação do componente do campo elétrico com a matriz é chamado de mecanismo de polarização dipolar (KAPPE, 2008; PATEL, 2019). Para uma substância ser capaz de gerar calor quando irradiada com micro-ondas deve possuir um momento de dipolo. Quando exposto às micro-ondas, os dipolos da amostra se alinham no campo elétrico aplicado. Como o campo oscila, o campo dipolar tenta se realinhar com o campo elétrico alternado e, no processo, a energia na forma de calor é perdida por atrito molecular e perda dielétrica (TSUKUI; REZENDE, 2014).

A quantidade de calor gerada por este processo está diretamente relacionada com a capacidade da matriz de se alinhar com a frequência do campo aplicado (KAPPE, 2008). Se o dipolo não tem tempo suficiente para realinhar (irradiação de alta frequência) ou reorienta muito rapidamente (irradiação de baixa frequência) com

o campo aplicado, o aquecimento não ocorre. A frequência alocada de 2,45 GHz, utilizada em todos os sistemas comerciais, encontra-se entre esses dois extremos e dá ao dipolo molecular tempo para se alinhar no campo, mas não seguir o campo alternado com precisão (PATEL, 2019).

À medida que o dipolo se reorienta para alinhar com o campo elétrico, o campo já está mudando e gera uma diferença entre a orientação do campo e a do dipolo. Esta diferença faz com que a energia seja perdida do dipolo por atrito molecular e colisões, dando origem ao aquecimento dielétrico (KAPPE, 2008). Em resumo, a energia do campo é transferida ao meio e a energia elétrica é convertida em energia cinética ou térmica, e finalmente em calor (TSUKUI; REZENDE, 2014).

As características de aquecimento de um material específico sob micro-ondas dependem das propriedades dielétricas do material. A capacidade de uma substância específica para converter energia eletromagnética em calor em uma determinada frequência e temperatura é determinada pela tangente de perda,  $\tan \delta$  (PATEL, 2019).

O fator de perda é expresso como o quociente:

$$\tan \delta = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'} \quad (1)$$

Onde  $\varepsilon''$  é a perda dielétrica, indicativo da eficiência com que a radiação eletromagnética é convertida em calor, e  $\varepsilon'$  é a constante dielétrica que descreve a polarizabilidade das moléculas no campo elétrico. Um meio de reação com um alto  $\tan \delta$  é necessário para uma absorção eficiente e, conseqüentemente, para aquecimento rápido (PATEL, 2019).

Em resumo, a interação da irradiação de micro-ondas com a matéria é caracterizada por três processos diferentes: absorção, transmissão e reflexão. Materiais altamente dielétricos, como solventes orgânicos polares, solventes transparentes como a água, levam a uma forte absorção de micro-ondas e, conseqüentemente, a um aquecimento rápido do meio (KAPPE, 2008).

#### *2.1.6.1 Micro-ondas versus Aquecimento Convencional*

A síntese orgânica é tradicionalmente realizada por aquecimento condutivo com uma fonte de calor (por exemplo, um banho de óleo ou manta de aquecimento). Este é um processo relativamente lento e ineficiente para transferir energia para o

sistema, uma vez que depende de correntes de convecção e da condutividade térmica dos vários materiais que deve ser penetrado, resultando em uma temperatura do recipiente de reação superior à da mistura de reação (MOSELEY; KAPPE, 2011). Além disso, um gradiente de temperatura pode se desenvolver dentro da amostra, gerando um superaquecimento local, levando o produto, substrato ou reagente a decomposição (PATEL, 2019).

Em contraste, a irradiação de micro-ondas produz aquecimento interno, direto da energia com as moléculas que estão presentes na mistura de reação, ou seja, elevando a temperatura de todo o volume simultaneamente, enquanto no aquecimento convencional, a mistura de reação em contato com a parede do frasco de reação é aquecido primeiro (MOSELEY; KAPPE, 2011). Os frascos de reação empregados em reatores de micro-ondas são tipicamente feitos de materiais transparentes como vidro borossilicato, quartzo ou teflon, fazendo com que a radiação passe através das paredes dos frascos de reação e um gradiente de temperatura invertido em comparação com os resultados de aquecimento térmico convencionais (TSUKUI; REZENDE, 2014).

Hoje, as melhorias observadas nas reações aquecidas por micro-ondas são de fato o resultado de efeitos puramente térmicos/cinéticos, em outras palavras, são uma consequência das altas temperaturas de reação que podem ser rapidamente obtidos ao irradiar materiais polares/misturas de reação em recipiente fechado em um campo de micro-ondas (PATEL, 2019).

Reatores de micro-ondas dedicados para síntese orgânica são, na maioria dos casos, operados em modo de controle de temperatura, potência e pressão, facilitando que o usuário atinja as variáveis desejadas na reação. A alta densidade de campo produz aquecimento rápido e uniforme para todos os tipos de reação, alguns reatores micro-ondas podem ser utilizados em temperaturas de até 300 °C, rotação de até 1200 rpm, garantindo a homogeneidade da temperatura, e potência de até 850 W (MOSELEY; KAPPE, 2011).

#### *2.1.6.2. Reticulação via micro-ondas*

Atraente por fornecer aquecimento rápido, a utilização da técnica de irradiação micro-ondas provou ser extremamente útil para reações e processos químicos, incluindo a síntese e processamento de polímeros, sendo aplicada em reações de policondensação (PELLIS; GUEBITZ; FARMER, 2016), polimerização radicalar para a síntese rápida de polímeros (GUO et al., 2012), e, copolimerização de enxertos de monômeros de vinil em polímeros naturais como, por exemplo, a síntese de goma de gelatina com enxerto de acrilamida (VIJAN et al., 2012). O aquecimento dielétrico por micro-ondas aumenta a energia das moléculas rapidamente, fornece uma abordagem de aquecimento diferente do tradicional sendo diretamente dependente da habilidade de um material para absorver a energia irradiada através de ondas eletromagnéticas e transformá-la em calor, resultando em altas taxas de reação (GUI-JIE et al., 2006).

A irradiação micro-ondas serve como um método de síntese de hidrogel usando uma combinação de reagentes poliméricos, e pode ainda ser usada para reticular polímeros para fornecer hidrogéis estéreis sem o uso de monômeros, eliminando assim a necessidade de remoção de espécies não reagidas no produto final (COOK et al., 2012). Possui uma série de vantagens, como baixo consumo de energia, procedimento sintético fácil que permite reações colaterais limitadas, atribuindo ao processo o conceito de química verde e pode ser facilmente introduzido no desenvolvimento de um processo de fabricação industrial de hidrogéis (LARRAÑETA et al., 2015).

Neste sentido, estudos recentes aplicaram a radiação micro-ondas para sistemas de hidrogéis compostos de soluções aquosas contendo combinações apropriadas de polímeros. A Tabela 2 apresenta os principais trabalhos publicados sobre este tema nos últimos dezesseis anos.

Tabela 2 – Principais trabalhos publicados com aplicação de radiação micro-ondas para sistemas de hidrogéis.

<b>Referência</b>	<b>Polímero utilizado</b>	<b>Aplicação</b>	<b>Condições de reação</b>
Sethi et al., 2019	Carboximetilcelulose, Gelatina	Utilização em degradação de corantes	6 min; 800W.
Gui-Jie et al., 2006	Amido de milho e Trimetafosfato de sódio	Melhorar o grau de substituição (DS) da reticulação do amido e diminuir o tempo de reação.	20 a 360 s.
Wang et al., 2018	Quitosana, Gelatina, PVP, Glutaraldeído	Comparação do aquecimento convencional, irradiação micro-ondas e irradiação micro- ondas em conjunto com ondas ultra-sônicas.	15, 30 e 120 min, 300 e 500 W, 60°C.
Vijan et al., 2012	Goma de gelana, Acrilamida.	Comprimidos incorporados com o medicamento antidiabético cloridrato de metformina (MTF).	1 e 5 min, 480W.
Cook et al., 2012	Poli(álcool vinílico), Poli(ácido acrílico), Poli(éter metilvinílico-alt- anidrido maleico)	Explorar o método de reticulação utilizando micro-ondas.	10-60 min, 200W, 100-150 °C.

Mohammad et al., 2017	Poli (ácido 2-acrilamido-2-metilpropanossulfônico-co-ácido acrílico-co-acrilamida), Alginato de sódio.	Adsorvente para íons perigosos de metais pesados Pb(II), Cd(II), Ni(II) e Cu(II).	60 s, 950W.
Larrañeta et al., 2015	Poli(metil vinil éter-alt-ácido maleico), Poli(etileno glicol)	Preparar matrizes de micro-agulhas formadoras de hidrogel.	1000W, 80°C.
Desbrières et al., 2014	Alginato de sódio, PVP.	Reparação de têxteis inteligentes, Produtos médicos.	500 W 70°C
Tassanapukdee et al., 2021	Quitosana, Álcool polivinílico, PVP	Adsorver íons metálicos.	40 min, 600 w
Meena et al., 2014	Xilana, PVP	Aplicações farmacêuticas e agrícolas.	5 – 15 min, 100°C
Prasad et al., 2006	Ágar, k-carragenina, PVP	Proposta de um mecanismo plausível para a reticulação.	120 s, 40-100°C

Fonte: Autor (2022).

Cook e colaboradores (2012) apresentam resultados de duas combinações bem sucedidas, poli (álcool vinílico) com poli (ácido acrílico) e poli (metilviniléter-alt-anidrido maleico), e, puderam verificar hidrogéis com grandes graus de inchamento de equilíbrio e pouca citotoxicidade.

Prasad e colaboradores (2006) estudaram a incorporação de PVP com polissacarídeos na produção de hidrogéis via radiação micro-ondas. A amostra contendo o polímero, polissacarídeo e o iniciador (KPS) foi irradiada por micro-ondas com frequência ajustada em 2450 MHz, com faixa de temperatura de 40°C a 100°C, por 120 segundos em agitação constante, trazendo ao fim da reação, uma solução amarelada. Após ensaios de caracterização utilizando FTIR, RMN, TG e DRX, puderam concluir que a PVP foi enxertada na espinha dorsal dos polissacarídeos, produzindo um hidrogel.

Meena e colaboradores (2014) realizaram a incorporação de PVP com polissacarídeos na produção de hidrogéis, a fim de obter materiais úteis para novas aplicações farmacêuticas e agrícolas que exigem propriedades físicas e reológicas modificadas. As amostras foram irradiadas em micro-ondas a 100 °C de 5 a 15 min, tornando um produto viscoso, que foi separado após lavagem com etanol e recolhidos por centrifugação ou filtração a vácuo. Foram realizados ensaios de intumescimento, fração de gel, FTIR, análise elementar e propriedades reológicas foram examinadas para as amostras de hidrogel obtidas em condições de mistura otimizadas. Foi provado que uma alta incorporação de PVP só poderia ser obtida se os hidrogéis fossem preparados usando o iniciador KPS e a irradiação por micro-ondas em combinação.

Desbrières e colaboradores (2014) sintetizaram o copolímero de alginato de sódio e polivinilpirrolidona (NaAlg-g-PVP) com alto rendimento de enxerto em forno de micro-ondas e prepararam esferas que contenham ibuprofeno com alta eficiência de aprisionamento. A reação de polimerização assistida por micro-ondas foi realizada com uma frequência de 2.450 MHz e potência de saída de 500 W. As reações de enxerto foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio equipado com um sistema de condensador de refluxo, agitador e entrada de gás, colocado em reator micro-ondas. Realizaram análises de caracterização do hidrogel em FTIR, 1H-RMN, análise elementar e análise termogravimétrica, já a estabilidade química do ibuprofeno após

o encapsulamento nas esferas foi confirmada por análise de FTIR, DSC e DRX. Os resultados obtidos sugerem que as esferas de NaAlg-g-PVP têm o potencial de serem usadas como um sistema eficaz de administração de fármacos com resposta ao pH no campo biomédico.

### **2.1.7 Utilização de hidrogéis incorporados com compostos bioativos como curativos cicatrizantes**

A pele é o maior e um dos mais importantes órgãos do ser humano, tendo como função proteger o organismo de fatores ambientais, prevenir a invasão de microrganismos, podendo ocasionalmente sofrer traumas, queimaduras, cortes e até mesmo procedimentos cirúrgicos, causando a perda da sua integridade (MICHALSKA-SIONKOWSKA et al., 2018). Os curativos servem para apoiar a cicatrização. Por serem tradicionalmente confeccionados por matérias que absorvem fluídos, podem aderir à superfície da ferida e causar mais um trauma (SINGH; SHARMA; DHIMAN, 2013).

Os curativos à base de hidrogel proporcionam um ambiente úmido ao redor da ferida para facilitar a epitelização, e reidratar as feridas secas. Com isso, o contato entre o curativo e a ferida reduz a formação de espaço morto dentro da ferida, dificultando a proliferação de bactérias, reduzindo a dor devido à manutenção da umidade e ao efeito de resfriamento do hidrogel (HUSAIN et al., 2018).

Nos últimos anos, tem crescido o interesse pela atividade antioxidante de extratos vegetais, ou substâncias isoladas de plantas, devido ao fato de que os radicais livres têm sido relacionados a algumas doenças, bem como ao processo de envelhecimento. As propriedades antioxidantes obtidas por espécies de plantas têm uma ampla gama de aplicações em perspectiva na saúde humana (SILVA et al., 2005).

As folhas, flores e frutos sintetizam muitos metabólitos primários e secundários que são conhecidos por terem valor nutricional para os seres humanos. Carotenóides como luteína e zeaxantina ajudam a proteger a pele e os olhos humanos de fotodanos. Quanto aos compostos polifenólicos, estes consistem em diferentes tipos: ácidos fenólicos (ácidos gálico, ferúlico e cafeico), flavonóides (quercetina,

catequina e epicatequina), antocianinas, taninos e ligninas. Diferentes compostos de polifenóis têm diferentes propriedades benéficas para os seres humanos, incluindo efeitos anticancerígenos, anti-inflamatórios e antioxidantes (YAHYA; ATTAN; WAHAB, 2018), sendo assim de interesse para uso em hidrogéis para tratamentos de pele.

Mukhopadhyay et al., (2020) projetaram um hidrogel híbrido polimérico, usado para terapia eficaz de feridas incuráveis, de acrilato de dimetilaminoetil e ácido hialurônico (pDMAEMA-HA), que foi impregnado com um extrato de ervas de *Didymocarpus pedicellatus*. A razão de intumescimento foi de 1600%. Os resultados da cicatrização de feridas por esses hidrogéis poliméricos revelaram que os animais tratados com o grupo de hidrogel híbrido pDPi-DMAEMA-HA apresentaram um nível mais alto de fechamento da ferida em comparação com a formulação comercializada, bem como com o hidrogel híbrido polimérico.

Ali et al., (2022) tiveram como objetivo avaliar a eficácia do hidrogel cicatrizante formulado à base de extrato hidroalcoólico de sementes de *Moringa oleifera*. A atividade antioxidante in vitro foi analisada utilizando o método DPPH e antimicrobiana utilizando o método de difusão em poço de ágar. O extrato hidroalcoólico das sementes de *Moringa oleifera* apresentou significativa eliminação de radicais livres apresentando atividade antioxidante. O extrato vegetal apresentou atividade antimicrobiana significativa pelo método de difusão em poço de ágar. Os hidrogéis formulados utilizando o extrato hidroalcoólico das sementes de *Moringa oleifera* apresentaram atividade cicatrizante significativa tanto em relação ao controle.

Mintas et al., (2021) produziram um extrato combinado feito de *Ocimum basilicum* e *Trifolium pratense* (EOT) foi usado pela primeira vez para demonstrar seu efeito curativo em patologias dérmicas. Para avaliar o efeito de cicatrização de feridas do EOT, uma nova formulação de hidrogel foi preparada e posteriormente testada in vitro (usando o ensaio de teste do risco) e in vivo (em um modelo animal). Os testes in vitro demonstraram a recuperação completa da monocamada de fibroblastos dérmicos quando tratados com EOT na concentração de 50 µg/mL. Os resultados in vivo a partir do hidrogel à base de EOT demonstraram melhora no tempo de contração da ferida e cicatrização completa após 13 dias de tratamento.

Chirayath et al., (2019) testaram a eficácia antibacteriana do extrato metanólico da folha de manga contra as cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*. O extrato de folha de manga (MLE) mostrou-se um agente antiestafilocócico eficaz, não mutagênico e contém fitoquímicos como taninos, saponinas, flavonóides, fenóis e cumarinas. Além disso, o extrato de folha de manga (a partir da concentração MLE de estoque de 130 mg/ml) foi incorporado em um hidrogel de carbopol (MLEC), caracterizado quanto à biocompatibilidade, atividades reológicas e antiestafilocócicas. A atividade antibacteriana do hidrogel MLEC contra cepas de *Staphylococcus aureus* foi verificada usando modelo de pele suína in vitro. Os resultados demonstraram que a formulação de hidrogel MLEC pode atuar como alternativa superior às formulações antissépticas/antibióticas tópicas atualmente disponíveis para o tratamento de infecções estafilocócicas resistentes a drogas.

Nos últimos anos, diversos extratos de plantas têm sido estudados por sua atividade terapêutica, como é o caso da *Acca sellowiana* (O.Berg) Burret, que possui frutos e folhas com alto potencial antimicrobiano e antioxidante.

### **2.1.8 Extrato de *Acca sellowiana* (O.Berg) Burret – goiabeira-serrana**

A *Acca sellowiana* (O.Berg) Burret, conhecida popularmente como goiabeira-serrana, pertencente à família *Myrtaceae* é uma espécie frutífera nativa do sul do Brasil, com maior frequência em áreas com altitudes superiores a 900 metros e com formação de bosques e matas de araucária, como é o caso dos campos do Sul do Paraná, da Região Serrana Catarinense e do Nordeste do Rio Grande do Sul e destacado na Figura 2 (SAIFERT et al., 2020).

Em Santa Catarina, seu cultivo comercial foi iniciado em regiões de maior altitude. A goiaba-serrana já está em cultivo comercial e é igualmente apreciada por consumidores na Nova Zelândia, França, Estados Unidos e Colômbia (SÁNCHEZ-MORA et al., 2019). Seus frutos e folhas contêm componentes básicos como flavonoides, taninos, terpenos e saponinas esteroidais (DONAZZOLO et al., 2017).

É classificada como arbusto ou pequena árvore com altura variando de 2 a 6 m, bastante ramificada e de coloração acinzentada. Suas folhas são curtas, pecioladas, pequenas e estreitas, a face superior possui a coloração verde-escura

brilhante e face inferior esbranquiçada. Floresce nos meses de outubro e novembro, dando vida a flores sépalas discretas, pétalas carnosas e recurvadas, normalmente brancas por fora (AMARANTE; SANTOS, 2011).

Figura 3 – Arbusto de *Acca sellowiana* (O.Berg) Burret e seu fruto.



Fonte: Adaptado Sjonline (2022).

O fruto possui formato redondo, a polpa é cor gelo, casca lisa, semirrugosa ou rugosa, com diâmetro de 3 a 5 cm e é similar ao fruto da goiabeira comum (*Psidium guajava* L). O fruto tem sabor doce e é muito aromático, e é fonte de vitamina C, baixa em calorias e rica em minerais e fibras. Além do consumo in natura, os frutos podem ser processados e utilizados na produção de sucos, geleias e sorvetes. Nas áreas de ocorrência natural, os frutos são muito apreciados e consumidos, sendo que a maturação ocorre de fevereiro até início de junho. Além do aproveitamento dos frutos, as pétalas das flores podem ser destinadas para consumo humano (decoração de pratos, saladas, doces) em razão do seu agradável sabor.

Além disso, as folhas e frutos da goiabeira-serrana possuem diferentes propriedades farmacológicas, como atividade antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória. Estudos demonstraram que os extratos de suas folhas, frutos e ramos apresentam atividade anticancerígena, antibacteriana, antifúngica e anti-inflamatória (MORETTO; NODARI; NODARI, 2014).

Santos et al., (2019) obtiveram extratos de casca do fruto da goiabeira serrana (feijoa) por meio de técnicas de alta pressão e sustentáveis, como a Extração com Líquido Pressurizado (PLE) e Extração com Fluido Supercrítico (SFE). O extrato SFE (300 bar, 55 °C e 5% etanol) foi o único a apresentar efeitos bacteriostáticos e bactericidas contra patógenos típicos de origem alimentar, em 6750 e 13500 µg·mL<sup>-1</sup>, respectivamente. Os ácidos ferúlico, gálico e elágico foram identificados por

cromatografia líquida-espectro de massa (LC-ESI-MS/MS) como os principais compostos fenólicos encontrados em extratos de casca de feijoa. Os resultados mostraram que o uso de técnicas de alta pressão potencializou a extração de compostos de alto valor da casca do fruto da goiabeira-serrana.

Os extratos de Santos et al.,(2021) oriundos da extração ELP, apresentaram valores de  $EC_{50}$  inferiores a  $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , indicando alta atividade antioxidante, sendo incluídos na categoria de antioxidantes muito ativos na classificação de Reynertson e Kennelly (2005). Com os resultados por eles obtidos através da correlação de Pearson, verificou-se a correlação entre os compostos fenólicos totais e as atividades antioxidantes doadoras de hidrogênio e redutoras do íon férrico, atribuindo aos compostos fenólicos totais, as elevadas atividades antioxidantes dos extratos. O principal mecanismo de ação antioxidante observado para os extratos de folha da *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret é o de doação de átomos de hidrogênio, evidenciado pelo método DPPH. Por meio de análise cromatográfica, foi possível identificar os principais compostos fenólicos presentes na folha da *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret. Os ácidos ferúlico, gálico e elágico se apresentaram como alguns dos compostos 133 fenólicos majoritários em folha de *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret, juntamente com a catequina e isoquercetina.

A catequina é um composto fenólico conhecida por representar o maior grupo de compostos bioativos encontrados em chá verde e chá preto (NOWACKA et al., 2014). Dentre as propriedades bioativas da catequina, destacam-se as atividades antibacteriana (BAKKALI et al., 2008) e antioxidante (ALTEMIMI et al., 2017)

A isoquercetina também é um composto fenólico e possui alta atividade antiviral. Kim et al., (2010), avaliaram a atividade de alguns compostos fenólicos, tais como quercetina, rutina, resveratrol e isoquercetina, contra o vírus influenza. Como resultado, a análise in vitro indicou uma alta atividade por parte da isoquercetina. Em seguida, testes in vivo foram realizados em ratos infectados pelo vírus influenza. Após tratamento diário com  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ , observou-se uma redução viral significativa nos ratos submetidos ao tratamento, em comparação aos ratos que foram mantidos sem o tratamento.

Vuotto e colaboradores (2000) analisaram as atividades antibacterianas e antifúngicas a partir de um extrato acetônico de goiabeira-serrana, quee demonstrou

ter atividade antibiótica contra bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae*.

Do Amarante (2011) realizou um estudo demonstrando que os flavonoides presentes na goiabeira-serrana possuem atividade anticancerígena, pois causam apoptose em células tumorais em casos de leucemia, além de auxiliarem na atividade imunológica, determinando respostas crônicas em processos inflamatórios.

Piscopo e colaboradores (2018) utilizaram pela primeira vez um método para a extração da fração protéica do fruto da goiabeira-serrana, analisando sua atividade antioxidante e sua eficácia contra diferentes bactérias, onde resultados mostraram que a digestão gastrointestinal in vitro aumentou em 10 vezes da atividade antioxidante e duas vezes antimicrobiana. As análises de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) mostraram não toxicidade dessas proteínas tanto antes como após a digestão.

### **2.1.9 Considerações finais da revisão bibliográfica**

Utilizar materiais biocompatíveis para a produção de curativos é extremamente importante para que o tratamento de feridas seja realizado de maneira confortável para o paciente, permitindo que ele tenha outras formas de tratamento, como fisioterapia, enquanto a ferida é cicatrizada.

A crescente pesquisa de hidrogéis incorporados com extratos naturais de plantas traz a oportunidade de novas pesquisas com diversos tipos de polímeros (naturais e/ou sintéticos) e extratos ainda não muito conhecidos. A reação de reticulação de um polímero sintético e um polissacarídeo para a formação de hidrogel vem sendo estudado na literatura.

Desta forma, este trabalho propõe o uso de micro-ondas na reticulação de hidrogel de PVP e ágar por apresentarem características favoráveis na utilização para curativos cicatrizantes. Subsequentemente, realizar a incorporação de um extrato de planta que tenha potencial para atividade antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória, como o extrato da folha da *Acca sellowiana* (O.Berg) Burret.

## CAPÍTULO III

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse capítulo são apresentados os materiais, equipamentos e procedimentos experimentais utilizados na realização do trabalho. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Controle de Processos de Polimerização, Laboratório de Processos Cerâmicos, ao Laboratório de Termodinâmica e Tecnologia Supercrítica do Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos da UFSC. Laboratório Central de Microscopia Eletrônica da UFSC e no Laboratório de Fisiopatologia Experimental – Grupo Biotech da UNESC.

#### 3.1 Materiais

Para obtenção dos hidrogéis, os polímeros utilizados foram poli(N-vinil-2-pirrolidona) com valor K-90 (PVP K-90) e com peso molecular médio ponderal de 360.000 g/mol, fornecido pela Termotécnica Químicos Ltda., e Ágar bacteriológico da Synth. Persulfato de potássio (KPS, 99% de pureza) da Vetec foi utilizado como iniciador. Água deionizada foi utilizada nas reações de reticulação e água destilada nas análises de intumescimento.

Extrato da folha de *Acca sellowiana* O. (Berg) Burret foi também utilizado para intumescimento dos hidrogéis.

##### 3.1.1 Obtenção do extrato de *Acca sellowiana* (O.Berg) Burret

A folha da *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret foi fornecida pelo laboratório LATTESC em parceria com a EPAGRI-SC, oriundas da serra catarinense, em São Joaquim, e seu extrato foi obtido de acordo com a metodologia usada por Santos e colaboradores (2021) com o método de Extração com Líquido Pressurizado (ELP), em uma unidade de extração composta de reservatório de solvente, bomba de HPLC, válvula micrométrica de entrada, banho termostático de aquecimento, célula de

extração encamisada, manômetro, válvula *back pressure*, válvula micrométrica de saída e frasco coletor (alocada no Laboratório de Termodinâmica e Tecnologia Supercrítica da Universidade Federal de Santa Catarina - LATESC/UFSC).

A célula de extração foi mantida à temperatura de 50°C. A amostra foi depositada na célula de extração e o leito final contendo, em modo descendente: algodão, 3g da amostra do extrato e esferas de vidro de 3 mm e algodão. Ao atingir-se a pressão de 100 bar, abriram-se as válvulas, iniciando assim, a contagem do tempo de extração, caracterizando-se o regime dinâmico. Aplicou-se etanol como solvente.

### 3.2 OBTENÇÃO DO HIDROGEL POR RETICULAÇÃO VIA AQUECIMENTO CONVENCIONAL

Após diversos testes, descritos no Apêndice A, preparou-se uma solução com 2 mL de PVP K-90, 100 mL de água e 0,01 g de KPS, mantendo em agitação constante de 500 rpm, por 2 h. Para cada reação de reticulação, uma alíquota de 15,3 mL foi misturada a 0,15 g de ágar bacteriológico. A solução foi agitada a 500 rpm e 2 min, purgada com N<sub>2</sub>, e inserida no agitador magnético com chapa de aquecimento em banho de óleo (agitador magnético com aquecimento IKA C-MAG HS 7). As reações foram conduzidas a temperatura constante de 90°C. Os tempos de reação foram 10, 15, 30, 60 e 120 min. Após a reação, as soluções foram colocadas em placas de petri, pesadas e levadas para o banho de gelo, para resfriamento até temperatura ambiente. Na tabela 2, estão apresentadas as formulações das amostras preparadas.

Os hidrogéis foram secos em estufa de convecção forçada (DeLeo) a 50°C. Considerou-se que as membranas de hidrogéis formaram-se adequadamente quando formaram um filme homogêneo, transparente, sem cheiro, elástico, com boa adesividade e com uma resistência adequada para a manipulação, parâmetros avaliados visualmente e manualmente.

Tabela 3 – Amostras de hidrogel reticuladas via método de aquecimento convencional.

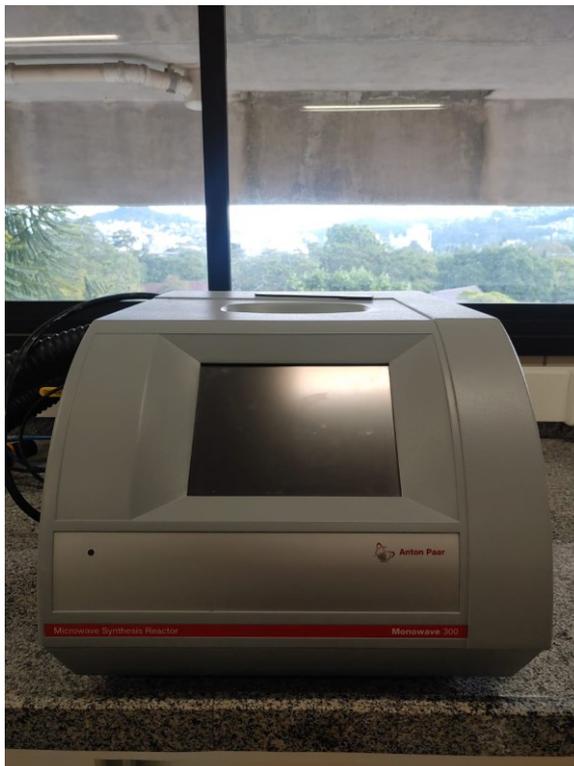
<b>Amostras</b>	<b>Método de reticulação</b>	<b>Concentração de KPS em relação a massa de polímero (%)</b>	<b>Tempo de reação (min)</b>
CV033.02	CV	0,33	2
CV033.05	CV	0,33	5
CV033.10	CV	0,33	10
CV033.15	CV	0,33	15
CV033.30	CV	0,33	30
CV033.60	CV	0,33	60
CV033.120	CV	0,33	120

Fonte: Autor (2021).

### 3.3 OBTENÇÃO DO HIDROGEL POR RETICULAÇÃO VIA MICRO-ONDAS

Após diversos testes, descritos no Apêndice A, as soluções contendo PVP, KPS e ágar foram preparadas usando a mesma metodologia do procedimento de obtenção do hidrogel por aquecimento convencional (seção 3.2). Após preparo, as soluções foram inseridas no reator micro-ondas Anton Paar Monowave 400 (Figura 3). As reações foram conduzidas a temperatura constante de 90°C e ajustado em potência máxima de 800 W. Os tempos de reação foram 2, 5, 10, 15, 30 e 60 min. Após a reação, as amostras foram resfriadas no equipamento até 30°C, retiradas do reator e colocadas em placas de petri para posterior caracterização.

Figura 4 – Reator Microwave 400 Anton Paar.



Fonte: Autor (2021).

Os hidrogéis foram secos em estufa de convecção forçada (DeLeo) a 50°C. Considerou-se que as membranas de hidrogéis formaram-se adequadamente quando formaram um filme homogêneo, transparente, sem cheiro, elástico, com boa adesividade e com uma resistência adequada para a manipulação, parâmetros avaliados visualmente e manualmente. Neste procedimento de reticulação, foram realizadas reações com concentrações de iniciador diferentes, com 0,33 % de KPS em relação a massa de polímeros e com 0,17 % de KPS. Na Tabela 4, estão apresentadas as formulações das amostras preparadas.

Tabela 4- Amostras de hidrogel reticuladas via reator micro-ondas.

<b>Amostras</b>	<b>Método de reticulação</b>	<b>Concentração de KPS em relação a massa de polímero (%)</b>	<b>Tempo de reação (min)</b>
MW033.02	MW	0,33	2
MW033.05	MW	0,33	5
MW033.10	MW	0,33	10
MW033.15	MW	0,33	15
MW033.30	MW	0,33	30
MW033.60	MW	0,33	60
MW017.02	MW	0,17	2
MW017.05	MW	0,17	5
MW017.10	MW	0,17	10
MW17.15	MW	0,17	15

Fonte: Autor (2021).

xxxx

### 3.4 CARACTERIZAÇÃO

#### 3.4.1 Determinação da fração de gel

As amostras de hidrogel reticulados foram secas em estufa na temperatura de 50°C até massa constante. Após, 0,03 g de cada amostra foi adicionada em um eppendorf de 2 mL e completado o volume com água. Após 24 horas a amostra foi filtrada a vácuo em membrana de 0,45 µm, e levada a estufa para secagem. Presume-se que todo o material solúvel tenha sido extraído pela água e o material residual insolúvel (parte reticulada) é a fração gel. Decorrido este tempo as amostras foram novamente secas em estufa na temperatura de 50°C até atingirem peso constante. Foram realizadas análises em triplicata

O cálculo da fração de gel foi realizado pela Equação 2 de acordo com a norma ASTM D 2765.

$$FG(\%) = \left[ \frac{Mf}{Mi} \right] \times 100 \quad (2)$$

Sendo  $FG$  (%) a fração de gel,  $M_i$  a massa inicial da amostra e  $M_f$  a massa da matriz de hidrogel.

### 3.4.2 Determinação do grau de intumescimento

Para determinação do intumescimento máximo, após a reticulação, as amostras de hidrogel foram secas em estufa a 50 °C até a obtenção de massa constante. Em seguida, foi retirada uma amostra de 0,03 g de cada matriz de hidrogel, sendo imersos em água deionizada, na qual permaneceu por um período total de 24 h à temperatura ambiente e sem agitação, condições consideradas ideais para atingirem o equilíbrio total do intumescimento. A água superficial das amostras intumescidas foi removida com cuidado utilizando papel seda para se obter o valor da massa quando completado 24 h. O resultado foi obtido usando-se a equação 3 de acordo com a norma (ASTM D 570). Foram realizadas análises em triplicata.

$$INT(\%) = \left[ \frac{(ms - md)}{md} \right] \times 100 \quad (3)$$

sendo  $ms$  a massa do polímero intumescido e  $md$  a massa do polímero seco.

### 3.4.3 Propriedades mecânicas

As propriedades mecânicas das matrizes de hidrogel secas foram avaliadas pelo ensaio de tração, seguindo a norma ASTM D882, com algumas modificações. Essa norma é especificamente para materiais com menos de 1mm (0,04") de espessura. Foi utilizado o Texturômetro TA.HD plus Texture Analyser, Stable Micro Systems, disponível na Central de Análises do Departamento em Engenharia Química e de Alimentos da UFSC. Foram utilizados corpos de prova retangulares (4 cm<sup>2</sup>) fixados em probes roller grips (4 mm D – Aço inox 10 g). No ensaio, as amostras foram sujeitas a uma velocidade de 10 mm.min<sup>-1</sup> e célula de carga de 10 kg, e foram tracionadas até a ruptura. Os ensaios foram realizados em triplicata.

### **3.4.4 Análise Reológica**

As análises reológicas foram realizadas em um reômetro Anton Paar MCR 101 usando uma placa com 20 mm de diâmetro e um valor de gap de 1 mm. Antes das medições, a varredura de deformação dinâmica foi realizada para determinar a região de viscoelasticidade linear. Em seguida, o teste de varredura de frequência dinâmica foi conduzido sob uma frequência variando de 0,1 a 10 Hz e deformação constante de 0,1%. O módulo de armazenamento ( $G'$ ) e o módulo de perda ( $G''$ ) foram registrados em função da frequência. As amostras foram de matrizes de hidrogel. Todas as medições foram realizadas em duplicata a 25 ° C.

### **3.4.5 Análise de espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier - FTIR**

Para avaliar a composição química e possíveis interações químicas entre PVP, ágar e extrato, na formação do hidrogel, foi realizada uma análise de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, FTIR (TENSOR 27, Bruker)..

### **3.4.6 Análise de morfologia**

As melhores amostras obtidas nas análises de fração gel e intumescimento, (MW017.02, MW033.02 e CV033.10), foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura – MEV, em um equipamento JEOL JSM-6390LV, com uma tensão de aceleração de 15 kV. As análises foram realizadas no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) da UFSC. Antes da análise, as amostras foram liofilizadas e cortadas em pequenos pedaços, fixadas em um cilindro de alumínio com fita condutora de dupla face e recobertas com uma camada de ouro, a fim de melhorar a sua condutividade elétrica para a condução da análise.

### 3.4.7 Viabilidade celular

#### 3.4.7.1 Teste de viabilidade celular

Para avaliar a viabilidade celular, o ensaio de MTT foi realizado. Esse tipo de ensaio se baseia na medida do dano induzido por composto em estudo no metabolismo celular, que ocorre usualmente por meio da avaliação da atividade de desidrogenase mitocondrial presente apenas em células metabolicamente viáveis. A viabilidade mitocondrial e, conseqüentemente, a viabilidade celular foram quantificadas pela redução do MTT (um sal de coloração amarela e solúvel em água) a formazan (sal de coloração roxo e insolúvel em água) e pela atividade daquelas enzimas. Dessa forma, a redução do MTT a formazan foi diretamente proporcional à atividade mitocondrial e à viabilidade celular.

A viabilidade celular na presença dos hidrogéis e extrato foi avaliada em linhagem celular de fibroblasto (NIH3T3) murino. As células foram cultivadas em meio Dulbecco's Eagle Modificado (DMEM), suplementadas com 10% de soro bovino fetal, Penicilina (100 unidades/mL), Estreptomicina (100 mg/mL) e 4 mM/L de Glutamina a 37 °C, em garrafas de cultura celular de 25 mL e mantidas em uma estufa a 37 °C, com 5 % de CO<sub>2</sub>. Todos os reagentes foram obtidos da Sigma Aldrich. Para propósitos experimentais, as células foram tripsinizadas e ajustadas para uma concentração de 104 células/poço e plaqueadas em uma placa de cultura de fundo plano de 96 poços. Após o tempo de incubação (24 h), as células foram tratadas com meio DMEM contendo os diferentes compostos solubilizados em DMSO (extrato puro) e PBS.

Para este estudo, foram utilizadas as seguintes concentrações: 1, 2 e 5 % do extrato e 1, 5 e 10 % do hidrogel. As células tratadas com os diferentes compostos foram novamente incubadas por 24 h em uma estufa, a 37 °C, com 5 % de CO<sub>2</sub>.

Após o tempo de incubação (24 h), o meio de cultura foi retirado e 100 µL do Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il -2,5-difeniltetrazólio) (MTT) (Sigma) foram adicionados para avaliar a viabilidade celular (FEUSER et al., 2016).

Na seqüência, a placa foi novamente incubada por três horas em uma estufa a 37 °C e 5 % de CO<sub>2</sub> para permitir a reação de formação do formazan. Após o período de incubação, o meio contendo a solução de MTT foi removido e os cristais de

formazan serão dissolvidos em 100  $\mu$ L DMSO. A absorbância foi medida em 570 nm, utilizando-se um leitor de microplacas Infinite 200 TECAN. Os resultados foram apresentados como porcentagem de sobrevivência.

#### 3.4.7.2 *Análise de hemólise*

Hemólise é um importante parâmetro de qualidade dos glóbulos vermelhos compactados que é usado para avaliar a integridade celular das unidades sanguíneas armazenadas. De acordo com os padrões humanos, a hemólise no final do armazenamento não deve exceder 1 %, pois pode ser responsável pela diminuição da eficácia da transfusão e reações agudas com risco de vida (FERREIRA et al., 2015).

As análises de hemólise foram realizadas no Laboratório de Fisiopatologia Experimental – Grupo Biotech da UNESC da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Todos os experimentos foram realizados em conformidade com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Extremo Sul Catarinense, que os aprovou antes do início dos procedimentos experimentais, conforme autorização nº 3344689. Os eritrócitos humanos foram cedidos por três voluntários saudáveis. O sangue total, 3 mL, foi centrifugado por 30 min a 1.500 rpm por três vezes para remover outras células e vestígios de plasma. Após a terceira lavagem, o sobrenadante foi descartado e os eritrócitos foram ressuspensos com 3 mL de solução salina (0,9% NaCl).

Após a obtenção dos eritrócitos, a atividade hemolítica foi avaliada por espectrofotometria. Os compostos selecionados para este ensaio foram incubados em diferentes concentrações (1, 2 e 5 % do extrato e 1, 5 e 10 % do hidrogel) e incubados com 50  $\mu$ L de eritrócitos humanos ressuspensos em 950  $\mu$ L de solução salina. O tempo de incubação foi de uma hora, com uma temperatura de 37 °C, sob agitação contínua de 100 rpm. Depois do período de incubação (2 h), a solução foi centrifugada por cinco minutos (10.000 rpm) à temperatura ambiente. Na sequência, 100  $\mu$ L de sobrenadante da amostra foram transferidos para uma placa de 96 poços. A porcentagem de hemólise foi avaliada por espectrofotometria. Além disso, a absorbância foi medida em 540 nm, utilizando-se um leitor de microplacas Infinite 200

TECAN. O controle positivo (água destilada) e o controle negativo (solução salina) também foram realizados. Os resultados foram expressos com a porcentagem de hemólise, obtidos a partir da equação 4:

$$\text{Taxa de hemólise (\%)} = \frac{Dt - Dnc}{Dpc - Dnc} \times 100 \quad (4)$$

onde  $Dt$  é a absorbância da amostra testem  $Dnc$  é a absorbância do controle negativo e  $Dpc$  é a absorbância do controle positivo (VALÉRIO et al., 2017). Os ensaios foram realizados em triplicata.

## CAPÍTULO IV

### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 4.1 RETICULAÇÕES

As membranas de hidrogel foram obtidas com características visuais desejáveis, como formação de filme homogêneo, transparente, sem cheiro, elástico, com boa adesividade e com uma resistência adequada para a manipulação, usando ambos os métodos de reticulação por aquecimento convencional ou micro-ondas.

Os hidrogéis obtidos através da reticulação por aquecimento convencional eram visivelmente mais finas e, apesar de obter uma resistência adequada para a manipulação, eram mais frágeis do que os hidrogéis obtidos via reticulação micro-ondas.

Figura 5 – Hidrogel reticulado via reator micro-ondas



Fonte: Autor (2021).

## 4.2 FRAÇÃO GEL

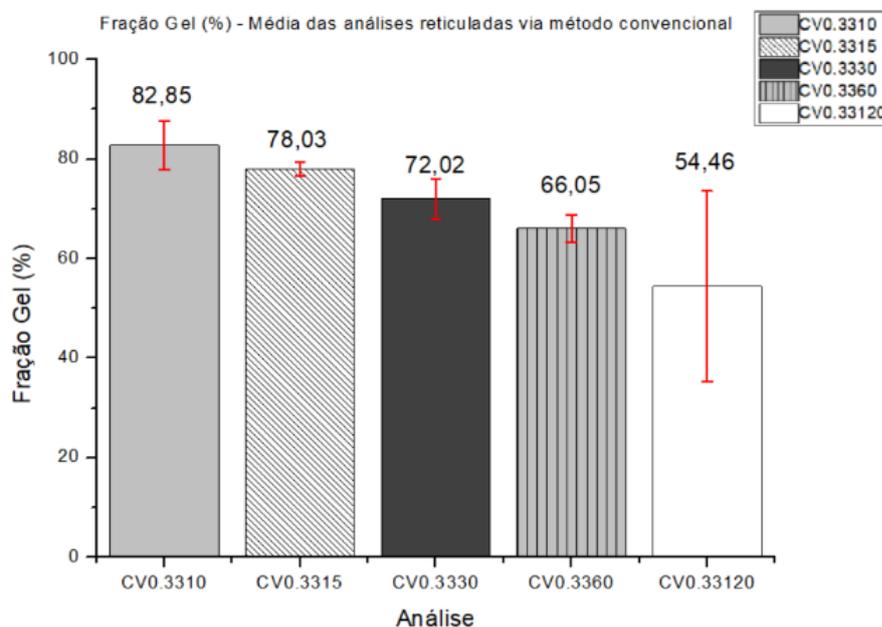
Na análise de fração gel, pode-se observar que houve reticulação dos hidrogéis, com valores de fração gel variando entre 54 % e 83 % para o aquecimento convencional, e entre 69 % e 84 % para o processo por irradiação micro-ondas. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 4 e 5 e nas Figuras 4 e 5, para os processos por aquecimento convencional e por irradiação micro-ondas, respectivamente.

No método de reticulação por aquecimento convencional, o melhor resultado de fração gel obtido em hidrogéis de PVP e ágar foi de aproximadamente 83%, semelhante a resultados comumente encontrados na literatura, como os obtidos por Zhao et al., (2003) que utilizaram a irradiação gama e obtiveram 84 % de fração gel em hidrogéis de poliacetato de vinila e carboximetilcelulose (PVA/CMC).

O percentual de fração gel formado na reticulação dos hidrogéis depende da concentração e tipo de polímeros usados, concentração de iniciador, dose de irradiação, temperatura, tempo de reação, entre outros. Aiji e colaboradores (2005) observaram que a fração de gel aumenta proporcionalmente com o aumento da concentração de PVP no hidrogel. Isso ocorre pelo aumento da densidade de reticulação. Ao aumentar a concentração de PEG, a fração gel diminui, pois ele pode atuar como um sequestrador de radicais. Este efeito pode ser utilizado para controlar (aumentar ou reduzir) a fração gel do hidrogel preparado. A fração gel na ausência de PEG é cerca de 97%, com o aumento da concentração do mesmo, diminui para 32%. Bhuiyan e colaboradores, (2015) verificaram que a fração de gel do hidrogel aumenta com proporcionalmente com a quantidade de ácido acrílico na mistura aquosa de PVP. A fração de gel de hidrogel varia de 96,88% a 99,0% na dose de radiação de 25 kGy.

No presente estudo, observou-se que existe uma diminuição da fração gel com o tempo de aquecimento. Este resultado pode indicar a ocorrência da degradação das cadeias poliméricas em maiores tempos de reação. Por este motivo, considerando apenas a vantagem do tempo de reação, a amostra CV033.10 foi a melhor deste processo de reticulação, pois resultou na maior fração de gel, em menor tempo de reação, apenas 10 min. As amostras preparadas com tempo de reação de 2 min e 5 min não formaram hidrogéis e não apresentaram fração gel.

Figura 6 - Média da Fração Gel de amostras reticuladas via método convencional.



Fonte: Autor (2021).

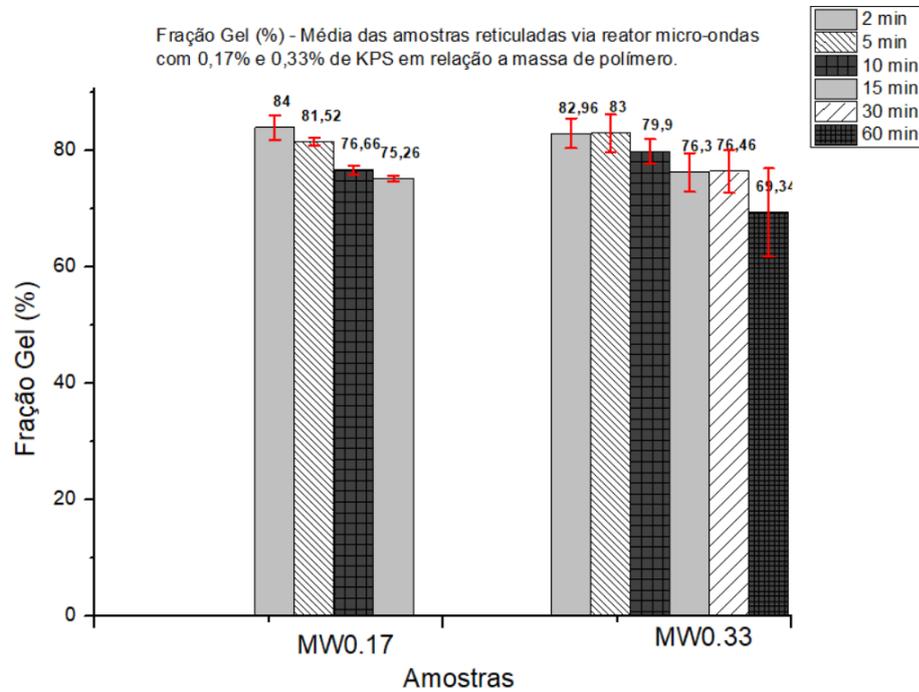
Tabela 5 - Média da Fração Gel de amostras reticuladas via método convencional.

<b>Amostras</b>	<b>Média da Fração Gel (%)</b>
CV033.02	-
CV033.05	-
CV033.10	82,96 ± 4,84
CV033.15	78,03 ± 1,37
CV033.30	72,02 ± 4,02
CV033.60	66,05 ± 2,72
CV033.120	54,46 ± 19,16

Fonte: Autor (2021).

Nas reações conduzidas em reator micro-ondas, os hidrogéis foram formados em todos os tempos de reação avaliados, a partir de 2 min. A análise foi realizada em triplicata, na Figura 7 e Tabela 6, está representada a média de cada amostra.

Figura 7 – Fração Gel (%) – Média das amostras reticuladas via reator micro-ondas com 0,17% e 0,33% de KPS em relação à massa de polímero.



Fonte: Autor (2021).

Tabela 6 – Média da Fração Gel de amostras reticuladas via reator micro-ondas.

Amostras	Média da Fração Gel (%)
MW033.02	82,96 ± 2,55
MW033.05	83,00 ± 3,24
MW033.10	79,90 ± 2,06
MW033.15	76,3 ± 3,33
MW033.30	76,46 ± 3,70
MW033.60	69,34 ± 7,59
MW017.02	84,00 ± 2,15
MW017.05	81,52 ± 0,66
MW017.10	76,67 ± 0,70
MW17.15	75,26 ± 0,46

Fonte: Autor (2021).

Conforme discutido nos resultados de fração gel reticulados via método convencional, as amostras reticuladas via reator micro-ondas também tendem a ter uma fração gel menor, conforme maior tempo de irradiação. A amostra com 0,33 % de KPS e 2 min de reação (MW033.2) obteve 82,96% de fração gel, enquanto a amostra com mesma concentração de KPS e 60 min de reação (MW033.60), 69,34 % de fração gel.

Mantendo o tempo como uma variável e utilizando metade da concentração inicial de iniciador na reação, a amostra com 2 min de irradiação micro-ondas (MW017.02) obteve cerca de 84 % de fração gel, e o maior tempo nesta condição, 15 min (MW017.15), resultou em 75,26 % de fração gel.

Meena e colaboradores (2014) obtiveram fração gel entre 15 a 45 % em hidrogéis com 2 % de PVP, utilizando 0,01 % de KPS em relação a solução. Essas amostras foram obtidas em reator micro-ondas a 100 °C em tempos de 5 a 15 minutos. Songsrirote e colaboradores (2021) obtiveram hidrogéis reticulados via reator micro-ondas na potência de 600 W por 3 minutos. A fração gel desses hidrogéis variou entre 39,03 % a 42,27 %.

Os resultados de fração gel apresentados neste trabalho apresentam similaridade com os resultados de trabalhos da literatura. Comparando com os estudos citados acima, obteve-se um hidrogel em um menor tempo de reação, em um reator micro-ondas de maior potência, utilizando uma menor temperatura e metade de concentração de iniciador.

A fração gel do hidrogel PVP/água preparado sob irradiação de micro-ondas foi mais rápido do que o preparado pelo método de aquecimento térmico convencional. Sob irradiação de micro-ondas a 800W e 90°C, o hidrogel se formou em 2 minutos, já em banho de óleo na mesma temperatura, o hidrogel formou-se após 10 min. Comparando, as amostras reticuladas via reator micro-ondas possuem vantagens: o tempo de reação é cinco vezes menor do que o tempo convencional e pode-se diminuir a concentração de iniciador pela metade, o que não foi obtido com as amostras via método convencional.

Os resultados observados são decorrentes da rápida taxa de aquecimento fornecida pela irradiação micro-ondas, uma vez que o meio contínuo possui compostos polares, favoráveis ao aquecimento devido a orientação dos dipolos, e

compostos iônicos, que favorecem o aquecimento pelo mecanismo de condução iônica. Estas características têm sido frequentemente associadas a aumento das taxas de reações químicas e diminuição de tempo de reação (CLARK; FOLZ; WEST, 2000; FINI; BRECCIA, 1999; GABRIEL et al., 1998; SANSEVERINO, 2002). Além dos efeitos térmicos associados a campo micro-ondas, efeitos não térmicos podem surgir de interações entre as micro-ondas e as substâncias utilizadas, resultando em mudanças nos parâmetros termodinâmicos, como por exemplo os parâmetros da equação de Arrhenius (COSTA et al., 2009a, 2009b, 2011). Costa e colaboradores (2009) avaliaram o uso de irradiação micro-ondas na decomposição do persulfato de potássio, comparando com o aquecimento convencional. Os autores encontraram taxas de decomposição do KPS cerca de 3 vezes maiores quando utilizado o reator micro-ondas, sob temperatura constante. Este aumento na taxa de decomposição do iniciador resulta na geração de radicais em menor tempo, podendo conduzir a reações de reticulação mais rápidas, sendo coerente com os resultados observados no presente trabalho.

A presença de efeitos não térmicos associados a radiação micro-ondas na decomposição do KPS foi estudada por Costa e colaboradores (2015). Os autores estimaram os parâmetros da equação de Arrhenius, fator pré-exponencial e energia de ativação da reação de decomposição do KPS, encontrando valores menores nas reações conduzidas via micro-ondas, e associaram os efeitos observados a possibilidade de formação de pontos quentes no meio reacional. Cabe ressaltar que os estudos foram conduzidos em solução aquosa. Considerando o meio reacional do presente trabalho, e sua maior viscosidade, a rápida geração de radicais de KPS associada à presença de pontos quentes no meio e a diminuição da mobilidade ocasionada pela alta viscosidade, poderia explicar uma possível degradação.

#### 4.3 INTUMESCIMENTO

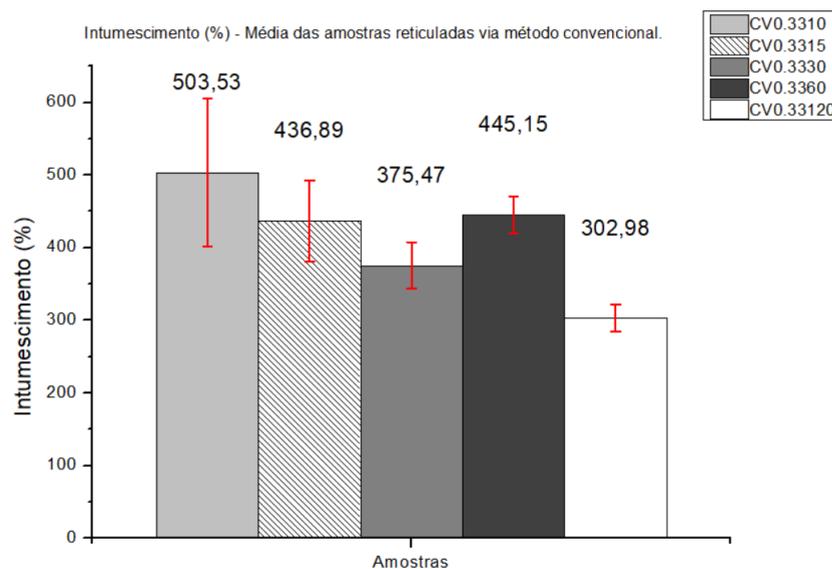
Os hidrogéis preparados foram submetidos a ensaios de intumescimento com água destilada, para avaliar sua capacidade de absorção e retenção de água. As análises foram realizadas em triplicata e os resultados são apresentados nas Figuras 8 e 9 e Tabelas 7 e 8 para o método convencional e de micro-ondas, respectivamente.

Tabela 7 – Média do Intumescimento de amostras reticuladas via método convencional (%).

<b>Amostras</b>	<b>Média Intumescimento (%)</b>
CV033.10	503,53 ± 47,60
CV033.15	436,89 ± 14,39
CV033.30	375,47 ± 35,06
CV033.60	445,15 ± 14,06
CV033.120	302,98 ± 20,04

Fonte: Autor (2021).

Figura 8 – Intumescimento (%) – Média das amostras reticuladas via método convencional.



Fonte: Autor (2021).

A capacidade de intumescimento de equilíbrio do hidrogel depende das ligações cruzadas efetivas entre as cadeias poliméricas através de seus grupos funcionais. A absorção do solvente diminui com o aumento da concentração de reticulante na composição do hidrogel, (SETHI et al., 2019). O tamanho da malha é a propriedade mais crucial do hidrogel, pois governa a taxa de liberação do produto a

ser adicionado na matriz polimérica. Devido ao inchaço, o tamanho da malha aumenta, o que, por sua vez, facilita a difusão das moléculas (ZHOU et al., 2011).

Aydin et al., (2014) obtiveram  $350,25 \pm 11,2$  % de intumescimento nas esferas de hidrogel NaAlg-g-PVP reticuladas via reator micro-ondas a  $70^{\circ}\text{C}$  variando o tempo entre 2 e 120 min, resultado inferior ao desenvolvido por este trabalho utilizando o método de aquecimento convencional para reticulação do hidrogel, onde o maior valor foi de  $503,53 \pm 47,60$  em 10 minutos de reação, e o menor valor foi de  $302,98 \pm 20,04$  %, em 120 minutos. Wang e colaboradores (2018), obtiveram um hidrogel em aquecimento convencional na temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$ , com o tempo de reação entre 120 e 15 minutos. O grau de intumescimento foi de 150%, resultado inferior ao obtido neste trabalho. A temperatura de  $90^{\circ}\text{C}$  em conjunto com o iniciador favorece a reticulação.

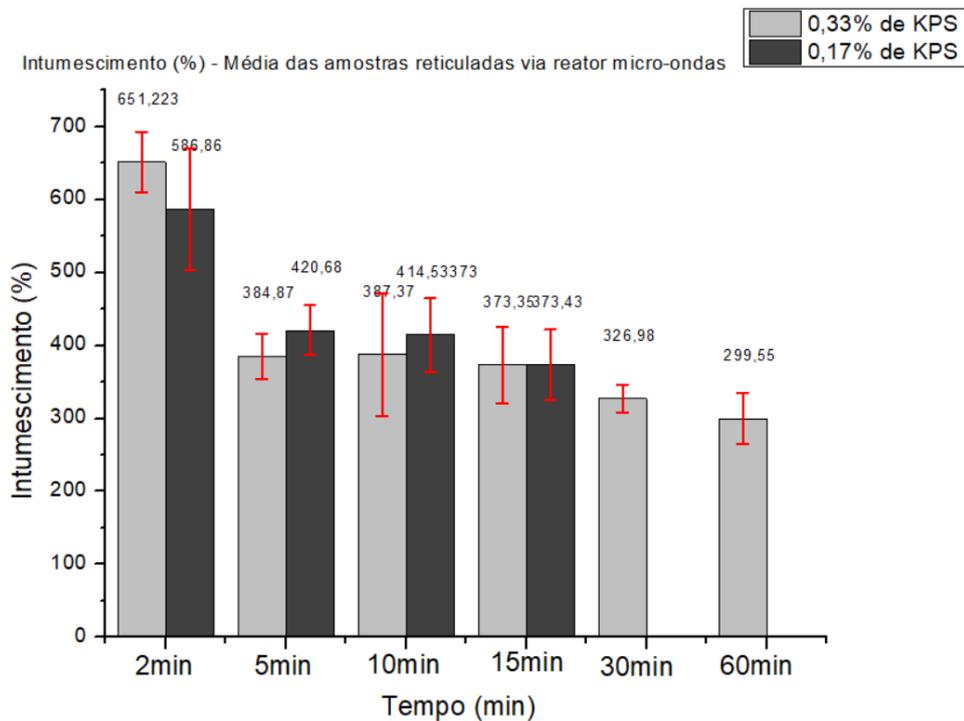
O intumescimento foi diretamente proporcional a fração gel. Quanto maior o intumescimento, maior a fração gel. Meena e colaboradores (2014) destacam que a diminuição na capacidade de inchaço pode ser devido ao aumento de ligações cruzadas intermoleculares na PVP e/ou o aumento das reticulações formadas no hidrogel, ou seja, obter um alto grau de fração gel pode gerar um menor o intumescimento. Os resultados apresentados neste trabalho se dão pela utilização da temperatura de  $90^{\circ}\text{C}$ , onde o ágar é totalmente solubilizado na solução, fazendo com que a reticulação ocorra de maneira uniforme entre polímero e polissacarídeo, evitando reações paralelas. A alta temperatura combinada com a utilização de iniciador também favoreceu a reticulação, gerando um equilíbrio entre os espaços reticulados e vazios, gerando um intumescimento proporcional à reticulação obtida.

Tabela 8 – Média do Intumescimento de amostras reticuladas via Micro-ondas (%).

Amostras	Média Intumescimento
MW033.02	651,22 ± 41,15
MW033.05	384,87 ± 30,77
MW033.10	387,37 ± 83,72
MW033.15	373,35 ± 52,68
MW033.30	326,98 ± 19,00
MW033.60	299,55 ± 34,85
MW017.02	586,86 ± 83,08
MW017.05	420,68 ± 34,24
MW017.10	414,53 ± 50,30
MW17.15	373,43 ± 48,57

Fonte: Autor (2021).

Figura 9 – Intumescimento (%) – Média das amostras reticuladas via reator micro-ondas.



Fonte: Autor (2021).

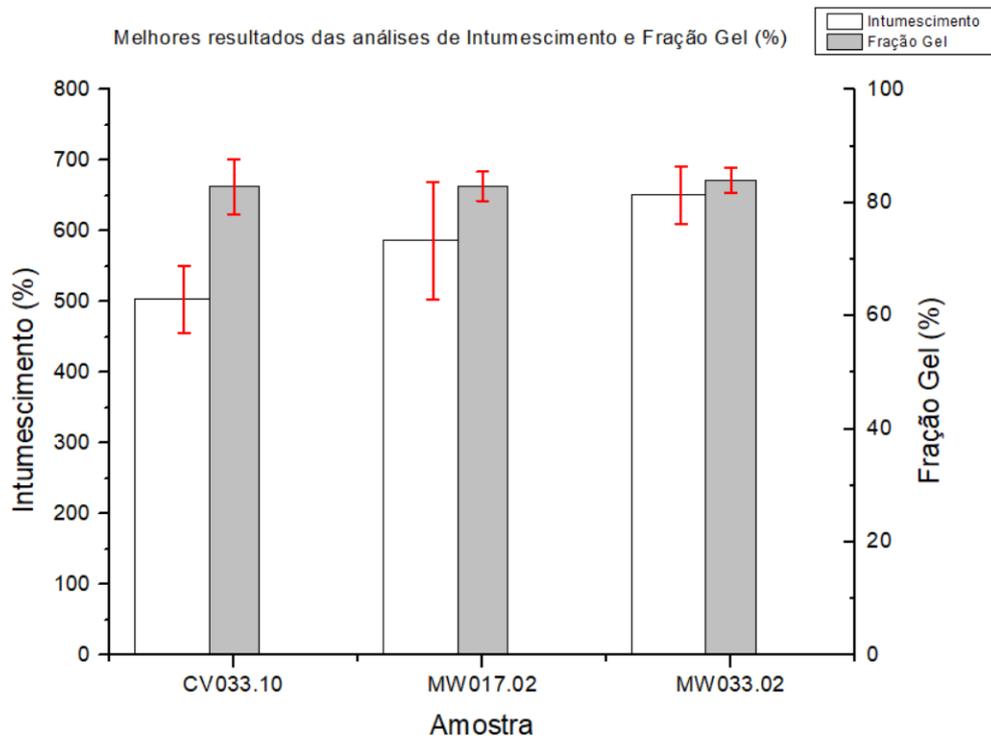
As amostras obtidas em micro-ondas nos tempos de 5, 10 e 15 min, com menor concentração de KPS (MW017.05, MW017.10 e MW17.15), obtiveram a porcentagem de intumescimento maior do que as amostras que utilizaram o dobro de iniciador KPS no mesmo tempo de reação. Segundo Meena e colaboradores (2014) concentrações altas de KPS podem causar decomposição do polímero, levando a uma diminuição na concentração de radicais e, assim, reduzindo os processos de iniciação, o que afetaria tanto a capacidade de reticulação quanto de inchamento. Ainda, segundo os mesmos autores, o aumento da concentração de KPS resulta em aumento das reações de terminação por colisões moleculares, o que também impacta na redução da concentração de radicais. Já nas amostras obtidas com 2 minutos de irradiação micro-ondas (MW017.02 e MW033.02) não foi observado efeito da concentração do KPS sobre o grau de intumescimento.

Como discutido nos resultados de fração gel, o uso de micro-ondas aumenta a taxa de geração de radicais de KPS, acelerando a reação de reticulação e promovendo formação de alta fração de gel e grau de intumescimento em menor tempo, quando comparado ao convencional. Ainda, as micro-ondas podem gerar pontos quentes e efeitos não térmicos, que podem ser os responsáveis pela redução da fração de gel e consequente grau de intumescimento com o tempo de reação. Entretanto, o efeito das micro-ondas sobre o grau de intumescimento, nos menores tempos de reação, foi maior que o efeito sobre a fração gel. Para apenas 2 min de reação em micro-ondas, obteve-se um intumescimento 30% maior que em 10 min de aquecimento convencional com a mesma concentração de KPS.

Na Figura 10 são comparados os melhores resultados de intumescimento e fração gel dos hidrogéis obtidos. Para o método convencional, a amostra CV0.3310 apresentou melhor valor de intumescimento, característica importante para a incorporação do extrato no hidrogel. Verificou-se que as amostras MW0.1702 e MW0.3302 possuem resultados similares de fração gel que a amostra convencional, porém maiores valores de intumescimento, além de serem resultado de uma reação cinco vezes mais rápida. A redução da concentração do iniciador em 50% não alterou a fração gel destas amostras, e teve um pequeno impacto sobre o intumescimento. Estes resultados mostram que os diferentes graus de intumescimento obtidos nas reações com micro-ondas devem-se a outros fatores além da fração de gel, como

morfologia e tamanho dos poros dos hidrogéis obtidos. Isto indica que a forma de aquecimento, convencional ou micro-ondas, tem outros efeitos sobre a formação dos hidrogéis, além do aumento da taxa de reação de reticulação e diminuição do tempo do processo.

Figura 10 – Melhores resultados das análises de Intumescimento e Fração Gel(%)



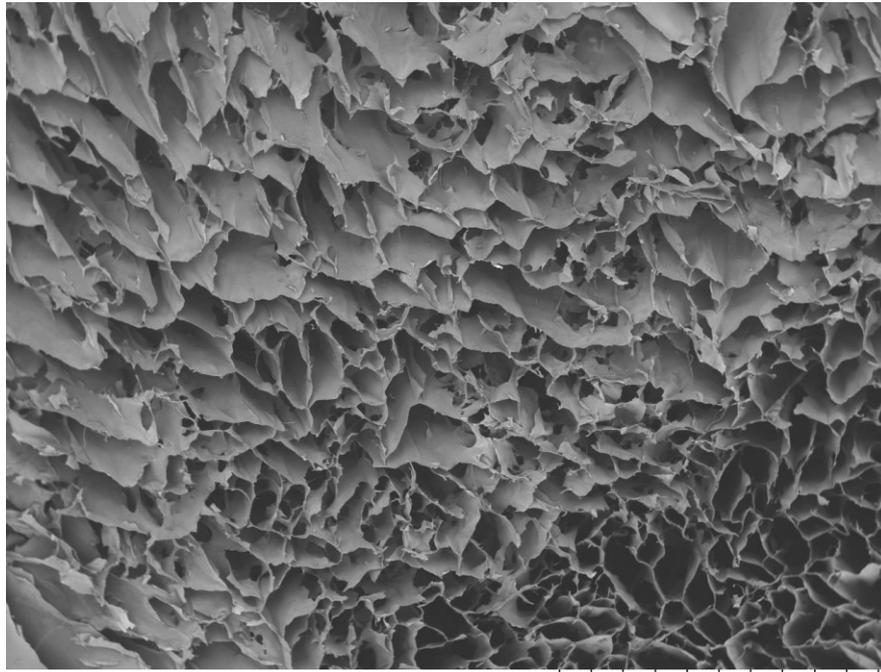
Fonte: Autor (2021).

#### 4.4 .ANÁLISE MORFOLÓGICA

As micrografias obtidas por MEV dos hidrogéis são apresentadas nas Figuras 11, 12 e 13. As imagens exibem um padrão tridimensional semelhante a um coral para os hidrogéis preparados via micro-ondas, com 2 minutos de irradiação (amostras MW03302 e MW01702). O hidrogel obtido por método convencional (Figura 13) também apresentou uma característica tridimensional, porém aglomerada. Considerando que a porosidade é uma característica morfológica desejada nos hidrogéis, destaca-se que a morfologia dos hidrogéis obtidos apresentou alta porosidade indicando sua adequação a uma possível aplicação. Os poros estão relacionados com o transporte de moléculas de água por meio do hidrogel. O movimento inicial do líquido através dos espaços é devido a menor atividade de água em seu interior (LIMA-TENÓRIO et al., 2015).

Os poros são semi-abertos, que são conectados e se estendem até o interior do hidrogel. É bem admitido que os poros interconectados e o efeito capilar são responsáveis por melhorar o grau de intumescimento do hidrogel. Esses poros são as regiões de permeação de água e sítios de interação de estímulos externos com os grupos hidrofílicos do hidrogel. (MOHAMMAD; ATASSI; TALLY, 2017). Comparando as micrografias, observa-se que os hidrogéis obtidos via micro-ondas apresentaram poros menores e em maior quantidade; também apresentaram uma distribuição mais homogênea ao longo da matriz de hidrogel. Estes resultados explicam o maior grau de intumescimento obtido para estes hidrogéis, uma vez que a maior quantidade de poros permite maior permeação da água e maior superfície de contato com os grupos hidrofílicos do hidrogel.

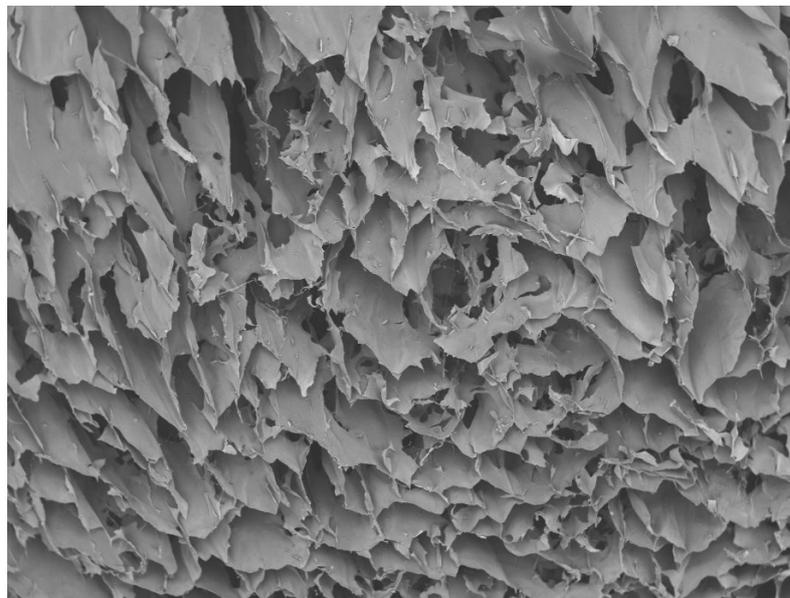
Figura 11 – Análise morfológica da amostra MW033.02 x30.



TM3030\_0740 2021/08/11 15:45 A x30 2 mm

Fonte: Autor (2021).

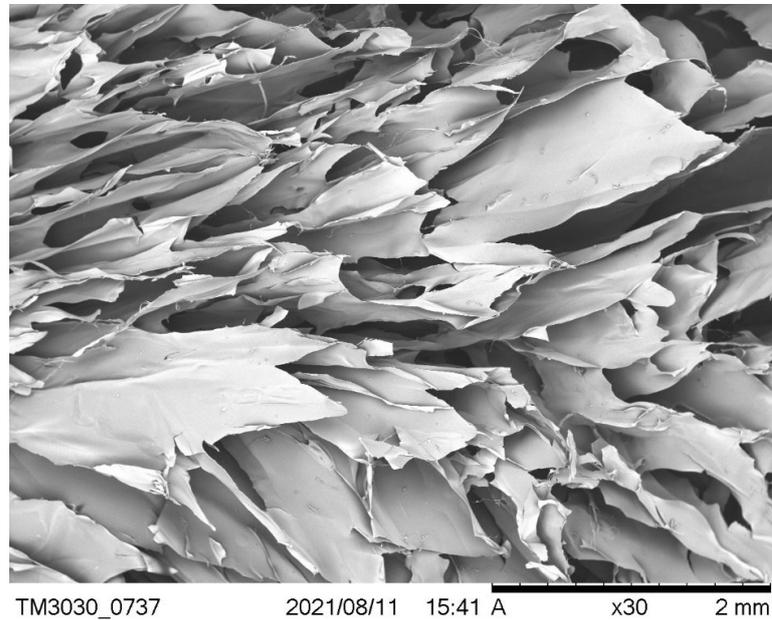
Figura 12 – Análise morfológica da amostra MW017.02 x30.



TM3030\_0738 2021/08/11 15:43 A x30 2 mm

Fonte: Autor (2021).

Figura 13 – Análise morfológica da amostra CV0.3310.



Fonte: Autor (2021).

A partir deste ponto, por obter resultados similares ou abaixo do esperado, os resultados obtidos em 10 minutos das amostras reticuladas convencionalmente estão similares as reticulações obtidas via reator micro-ondas com 2 minutos. Por obter resultados alcançados em um tempo cinco vezes menor, essas amostras da análise convencional não serão avaliadas. Escolheu-se trabalhar com as amostras obtidas com 2 min de irradiação micro-ondas (MW017.2 e MW033.02).

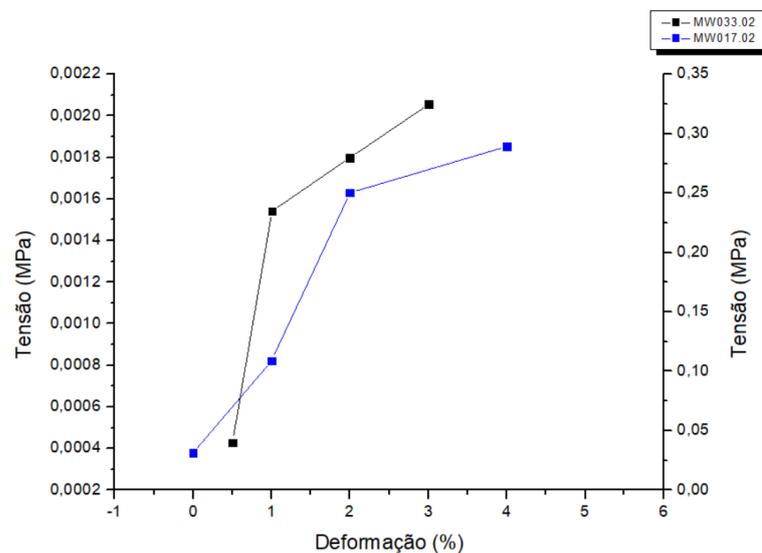
#### 4.5 PROPRIEDADES MECÂNICAS

A análise de resistência à tração avalia a tensão máxima requerida para deformação e/ou ruptura do material. Reticulação, ramificações, massa molar, grau de cristalinidade, morfologia, copolimerização, são exemplos de fatores estruturais que podem influenciar os comportamentos mecânicos. (MACDERMOTT; SHENOY, 1997). As propriedades mecânicas dos hidrogéis estão associadas à habilidade do material resistir às tensões mecânicas, principalmente, com a aptidão do polímero em formar ligações nas cadeias poliméricas, dificultando ou não a separação destas cadeias quando submetidos a tensões mecânicas.

A Figura 14 apresenta os resultados obtidos na análise de resistência à tração das amostras MW033.02 e MW017.02. Pode-se observar que os hidrogéis produzidos neste estudo, possuem deformações inferiores a 5% e a tensão inferior a 0,0022 MPa. Segundo Darwis e colaboradores (1993) aumentar a quantidade de ágar na composição de hidrogéis com PVP, pode melhorar as propriedades mecânicas.

Para uma melhor discussão e comparação entre os resultados obtidos e da literatura, observou-se que utilizar um outro método, análise de compressão ou análise de textura do material seria mais eficiente para verificar a propriedade mecânica do material elaborado neste trabalho.

Figura 14 – Tensão x Deformação das Amostras.



Fonte: Autor (2021).

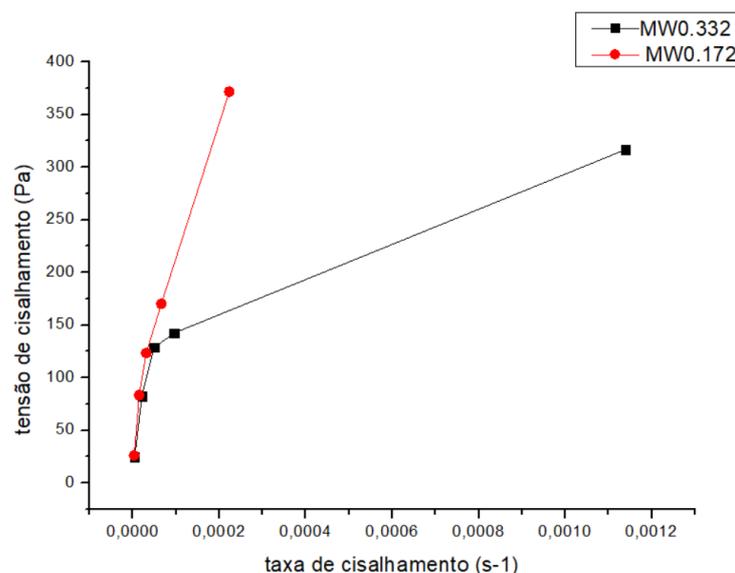
#### 4.6 ANÁLISE REOLÓGICA

Para definir qual classe de fluido o hidrogel pertence, pode-se avaliar o comportamento reológico da amostra medindo os valores de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento. Os resultados dos ensaios reológicos realizados são apresentados na Figura 15.

Pela análise do gráfico, pode-se verificar que houve uma diminuição na viscosidade ao passo que a taxa cisalhamento foi aumentada. Segundo Coutinho e Cabello (2005), esse resultado é uma característica de um fluido não-Newtoniano pseudoplástico, frequentemente obtido na avaliação reológica de géis. Essa situação permite inferir que ocorre o alinhamento das macromoléculas do polímero na direção do fluxo, em função da tensão aplicada, ocasionado por rupturas de forças intermoleculares. Esse comportamento é desejado em processos onde a viscosidade em fluxo deve ser menor que a viscosidade em repouso, possibilitando, por exemplo, que cosméticos podem ser colocados em frascos. (LIMA 2017).

Observa-se que a amostra MW033.2 possui um valor maior de taxa de cisalhamento, ou seja, esta amostra obteve um melhor alinhamento das macromoléculas do polímero na direção do fluxo.

Figura 15 – Tensão de Cisalhamento x Taxa de Cisalhamento.



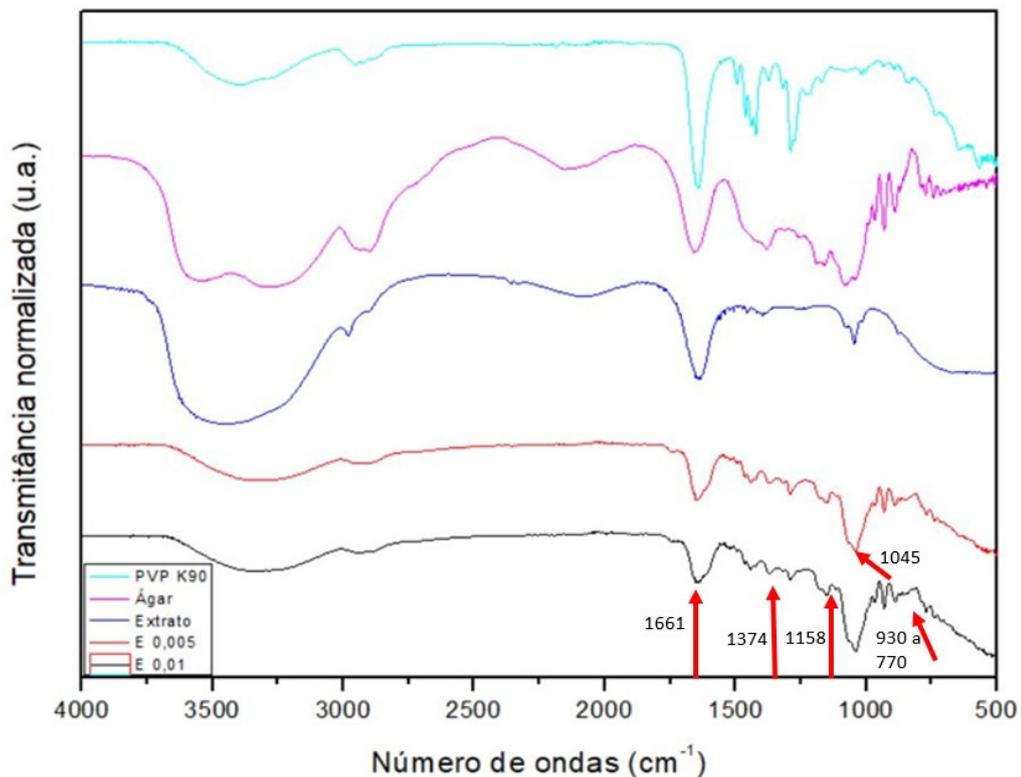
Fonte: Autor (2022).

#### 4.7 OBTENÇÃO DO HIDROGEL INCORPORADO COM O EXTRATO DA FOLHA DA GOIABEIRA-SERRANA

A extração de compostos bioativos resultou em um rendimento de 36,03 % (g extrato/g folha). Após a extração, produziu-se uma solução de 60 mL com extrato e água, de concentração 10 mg.mL<sup>-1</sup>. Os hidrogéis de PVP/ágar ficaram em contato com 10 mL dessa solução em uma placa de petri por 24 h, resultando na incorporação do extrato pelo método de intumescimento. Para as 2 amostras de hidrogéis utilizadas, obteve-se um grau de intumescimento próximo ao obtido nas análises com água, obtendo intumescimento de 610 % para MW033.02 e 593 % para MW017.02 ao usar o extrato.

Para avaliar a formação dos hidrogéis e a incorporação dos extratos nos hidrogéis, foram realizadas análises de espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). Os espectros obtidos são apresentados na Figura 16.

Figura 16 - Análise FTIR das amostras MW017.02 e MW033.02

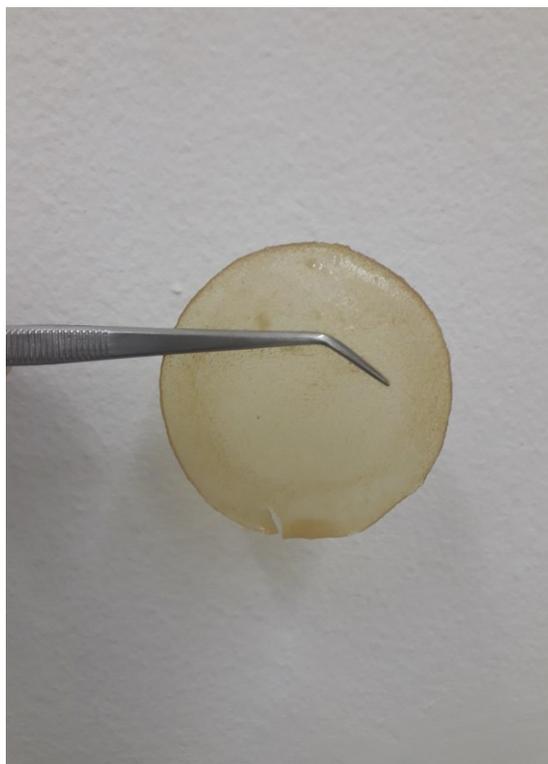


Fonte: Autor (2021).

Os hidrogéis MW017.02 (E0,005) e MW033.02 (E 0,01) apresentaram os grupos funcionais de PVP e ágar, podendo-se observar deslocamentos significativos do grupo carbonila (C=O) de 1.641 para 1.661  $\text{cm}^{-1}$ ; característica comumente atribuída ao deslocamento da densidade eletrônica que altera as energias de transição de vibração associadas aos grupos hidroxila de ágar e grupos carbonila de PVP devido à formação de ligações de hidrogênio (WANG et al., 2018).

Bandas entre 1045  $\text{cm}^{-1}$  indicam a incorporação do extrato nas 2 amostras de hidrogéis avaliadas, pois este pico está presente no extrato e não aparece nas amostras controle de PVP e ágar. Assim, a análise FTIR comprova a incorporação do extrato de *Acca sellowiana* O. (Berg) Burret nos hidrogéis preparados. O hidrogel obtido e incorporado com o extrato da folha da goiabeira-serrana é apresentado na Figura 17.

Figura 17 – Matriz de hidrogel incorporado com o extrato da folha da goiabeira-serrana.



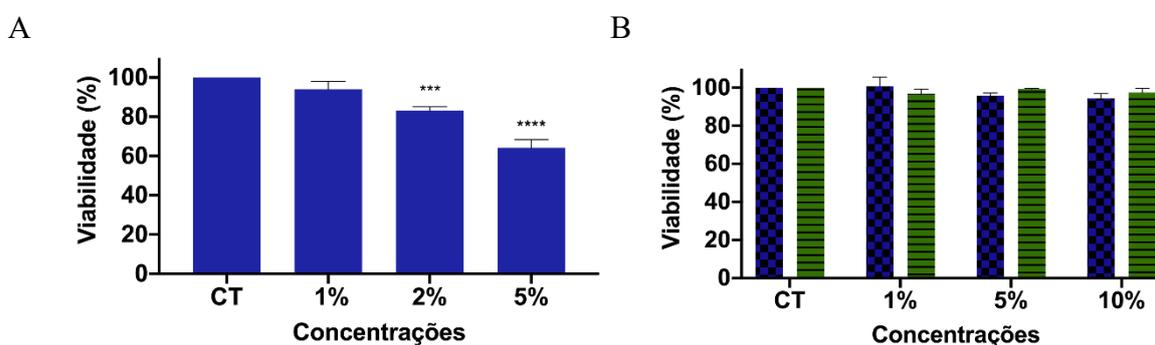
Fonte: Autor (2021).

## 4.8 VIABILIDADE CELULAR

### 4.8.1 Teste de viabilidade celular

O extrato (Figura 18) apresentou uma atividade citotóxica em maneira dose-dependente. A concentração de 1% de extrato não apresentou uma redução na viabilidade das células NIH3T3, ou seja, não possui efeito citotóxico na célula. Os hidrogéis (Figura 18), não apresentaram qual efeito citotóxico sob as células NIH3T3 em todas as concentrações testadas. Ou seja, concentrações acima de 1% de extrato, a viabilidade celular tende a diminuir, inviabilizando o uso para fins in vivo. Já os hidrogéis, independentes das concentrações, não possuem qualquer efeito citotóxico nas células, garantindo a biocompatibilidade referenciada na literatura.

Figura 18 - Ensaio de citotoxicidade in vitro de diferentes concentrações de extrato (A) e hidrogel (B).



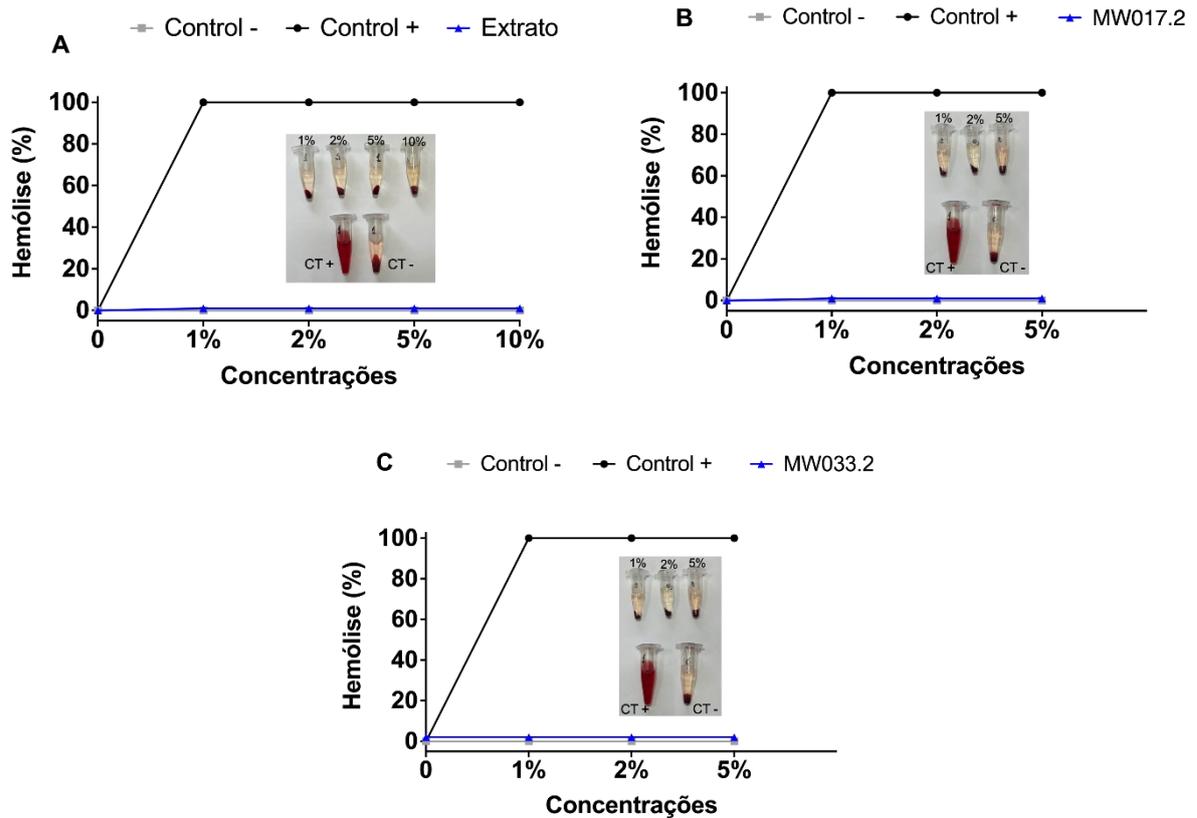
Fonte: Grupo Biotech (2022).

### 4.8.2 Análise de hemólise

Os resultados da análise de hemólise (Figura 19), na sua maioria, ficaram muito próximos a zero, o que indicou baixa taxa de hemólise, resultando em uma baixa toxicidade. Os extratos não possuíram atividade hemolítica para células humanas, pois uma taxa de hemólise menor que 20% é indicativa de que não há danos à membrana celular dos eritrócitos humanos, ou seja, uma baixa toxicidade para células eucarióticas.

Após este ensaio, a baixa ocorrência de hemólise pôde ser diretamente relacionada com a baixa citotoxicidade dos extratos, contudo é evidente a necessidade de ensaios mais específicos de citotoxicidade; (FEUSER et al., 2016; VALÉRIO et al., 2017; COSTA, 2015).

Figura 19 – Análise de hemólise do extrato (A) e dos diferentes hidrogéis (B (MW017.02) e C (MW033.02)).



Fonte: Grupo Biotech (2022).

## CAPÍTULO V

### 5 CONCLUSÃO

O presente trabalho produziu hidrogéis a partir de um processo químico de reticulação via reator micro-ondas e aquecimento convencional, de origem sintética e natural (PVP/ágar), não iônico, semi-IPN, pois apenas a PVP reticula e realiza a enxertia no ágar. Caracterizado como matriz, possibilitando incorporação de ativos.

Os resultados de fração gel e intumescimento trouxeram características superiores a literatura, e podem ser justificados de acordo com a formulação, tipo de reticulação e tempo de reação de reticulação da amostra. Para o método convencional, a amostra CV0.3310 apresentou melhor valor de intumescimento, característica importante para a incorporação do extrato no hidrogel. Verificou-se que as amostras MW0.1702 e MW0.3302 possuem resultados similares de fração gel que a amostra convencional, porém maiores valores de intumescimento, além de serem resultado de uma reação cinco vezes mais rápida. A redução da concentração do iniciador em 50% não alterou a fração gel destas amostras, e teve um pequeno impacto sobre o intumescimento.

A estrutura da matriz de hidrogel foi observada por MEV, sendo observada uma estrutura semelhante a corais, com elevada porosidade, assim também justificando os bons resultados obtidos e do grau de intumescimento. As amostras reticuladas via reator micro-ondas ficaram visivelmente melhor.

A análise de tração apresenta resultados inferiores aos obtidos na literatura, uma possibilidade seriam as formações de ligações de hidrogênio no hidrogel, mesmo ele sendo reticulado quimicamente e irradiado via micro-ondas. A análise reológica comprovou o comportamento de um pseudoplástico, característica que se espera de hidrogéis.

A incorporação do extrato da folha *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret foi realizada por intumescimento na matriz já reticulado. Concentrações de até 1% de extrato não apresentam efeito citotóxico, e todas as concentrações de hidrogel não possuem efeito tóxico a células. A análise de hemólise também foi positiva, pois a

baixa ocorrência de hemólise pode ser diretamente relacionada com a baixa citotoxicidade do extrato e hidrogel.

Conclui-se que o método de reticulação de hidrogel via reator micro-ondas é um processo eficaz, garantindo uma economia na matéria-prima, economia energética, e garante hidrogéis capazes de incorporar compostos bioativos em sua matriz.

Para trabalhos futuros, sugere-se:

- Utilizar novas concentrações de PVP e ágar;
- Realizar testes de compressão e de textura, para melhor compreensão dos resultados de propriedades mecânicas;
- Produzir hidrogéis de PVP com outro tipo de polissacarídeo para verificar a melhora nas propriedades mecânicas;
- Avaliação antimicrobiana e antiinflamatória, cicatrizante da matriz de hidrogel incorporada com o extrato da folha de *Acca sellowiana* (O. Berg) Burret.

## REFERÊNCIAS

ABAD, L. V. et al. Properties of radiation synthesized PVP-kappa carrageenan hydrogel blends. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 68, n. 5, p. 901–908, 2003.

AJJI, Z.; OTHMAN, I.; ROSIAK, J. M. Production of hydrogel wound dressings using gamma radiation. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 229, n. 3–4, p. 375–380, 2005.

ALI, A. et al. An efficient wound healing hydrogel based on a hydroalcoholic extract of *Moringa oleifera* seeds. **South African Journal of Botany**, v. 145, p. 192–198, 2022.

ALTEMIMI, A. et al. Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. **Plants**, v. 6, n. 4, 2017.

AMARANTE, C. V. T. DO; SANTOS, K. L. DOS. Goiabeira-serrana (*Acca sellowiana*). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 33, n. 1, p. 001-334, 2011.

ARHAM, R., et al., Physical and mechanical properties of agar based edible film with glycerol plasticizer. **International Food Research Journal**, v. 23(4), p. 1669, 2016.

ARMISEN, R.; GAIATAS, F. Agar, in Handbook of Hydrocolloids. **Elsevier**, v. 2 p. 82 -107, 2009.

BAKKALI, F. et al. **Biological effects of essential oils - A review** **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n 2, p. 446-475, 2008.

BARROS, J. A. G. et al. Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels produced by Fenton reaction. **Polymer**, v. 47, n. 26, p. 8414–8419, 2006.

BUENO, V. B. et al. Preparation of PVP hydrogel nanoparticles using lecithin vesicles. **Quimica Nova**, v. 33, n. 10, 2010.

BUWALDA, S. J. et al. Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 254–273, 2014.

CHIRAYATH, R. B. et al. Development of *Mangifera indica* leaf extract incorporated carbopol hydrogel and its antibacterial efficacy against *Staphylococcus aureus*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 178, n. March, p. 377–384, 2019.

COOK, J. P. et al. Microwave-assisted hydrogel synthesis: A new method for crosslinking polymers in aqueous solutions. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 33, n. 4, p. 332-336, 2012.

COSTA, C. et al. Kinetic advantages of using microwaves in the emulsion polymerization of MMA. **Materials Science and Engineering C**, v. 29, n. 2, p. 415–419, 2009a.

COSTA, C. et al. Microwave-assisted rapid decomposition of persulfate. **European Polymer Journal**, v. 45, n. 7, p. 2011–2016, 2009b.

COSTA, C. et al. Microwave effects due to anionic or cationic initiators in emulsion polymerization reactions. **Macromolecular Symposia**, v. 302, n. 1, p. 161–168, 2011.

COSTA, C. et al. Kinetic Parameters of the Initiator Decomposition in Microwave and in Conventional Batch Reactors - KPS and V50-Case Studies. **Macromolecular Reaction Engineering**, v. 9, n. 4, p. 366–373, 2015.

COUTINHO, A. P. C, CABELLO, C. Caracterização reológica da fécula de

mandioca. **Revista Raízes e Amidos Tropicais**, v. 1, p. 40-48, 2005.

DAS, N. Preparation methods and properties of hydrogel: A review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 112–117, 2013.

DARWIS,D., HILMY,N., HARDININGSIH,L., and ERLINDA,TRadial. **Phys. Chem.** Vol. 42, Nos 4—6, pp. 907—910, 1993.

DONAZZOLO, J. et al. Path analysis for selection of feijoa with greater pulp weight. **Ciência Rural**, v. 47, n 06, 2017.

DOU, Y. et al. Keratin/polyvinyl alcohol blend films cross-linked by dialdehyde starch and their potential application for drug release. **Polymers**, v. 7, n 3, p. 580-591, 2015.

DUQUETTE, D.; DUMONT, M. J. Comparative studies of chemical crosslinking reactions and applications of bio-based hydrogels. **Polymer Bulletin**, v. 76, n. 5, p. 2683–2710, 2019.

EBARA, M., Y. KOTSUCHIBASHI, R. NARAIN, N. IDOTA, Y.-J. KIM, J. M. HOFFMAN, K. UTO, AND T. A. **Smart biomaterials**. [s.l: s.n.]. v. 305

FERREIRA, M. O. G. et al. Chitosan Hydrogel in combination with Nerolidol for healing wounds. **Carbohydrate Polymers**, v. 15, n. 5, p. 409-418, 2016.

FEUSER, P. E. et al. Increased cellular uptake of lauryl gallate loaded in superparamagnetic poly(methyl methacrylate) nanoparticles due to surface modification with folic acid. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 27, n. 12, 2016.

GARG, S.; GARG, A.; VISHWAVIDYALAYA, R. D. Hydrogel : Classification , Properties , Preparation and Technical Features. **Asian Journal of Biomaterial Research**, v. 2, n. 6, p. 163–170, 2016.

GONZÁLEZ-TORRES, M. et al. Biological activity of radiation-induced collagen–polyvinylpyrrolidone–PEG hydrogels. **Materials Letters**, v. 214, n. 1, p. 224-227, 2018.

GUI-JIE, M. et al. Crosslinking of corn starch with sodium trimetaphosphate in solid state by microwave irradiation. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, n. 6, p. 5854-5860, 2006.

GUO, W. et al. Rapid synthesis of polymer brush surfaces via microwave-assisted surface-initiated radical polymerization. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 33, n. 9, p. 863-868, 2012.

HAAF, F.; SANNER, A.; STRAUB, F. Polymers of n-vinylpyrrolidone: Synthesis, characterization and uses. **Polymer Journal**, v. 17, p. 143-152, 1985.

HACKER, M. C.; NAWAZ, H. A. Multi-functional macromers for hydrogel design in biomedical engineering and regenerative medicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 11, p. 27677–27706, 2015.

HOFFMAN, A. S. **Hydrogels for biomedical applications****Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 18-23, 2012.

HUSAIN, M. S. B. et al. Synthesis of PVA/PVP based hydrogel for biomedical applications: a review. **Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization and Environmental Effects**, v.40, n. 20, p. 2388-2393, 2018.

IIZAWA, T. et al. Synthesis of porous poly(N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization. **Polymer Journal**, v. 36, n. 4, p. 356–360, 2004.

JAEGLE, M. et al. **Protein-Templated Fragment Ligations—From Molecular Recognition to Drug Discovery****Angewandte Chemie - International**

**Edition**, v. 56, n 26, p. 7358-7378, 2017.

JANG, S.A., G.O. LIM, and K.B. SONG, Use of nano-clay (Cloisite Na+) improves tensile strength and vapour permeability in agar rich red algae (*Gelidium corneum*) –gelatin composite films. **International journal of food science & technology**, v. 45 (9), p. 1883 -1888, 2010.

JEONG, J. O. et al. Gamma ray-induced polymerization and cross-linking for optimization of PPy/PVP hydrogel as biomaterial. **Polymers**, v. 12, n. 1, 2020.

KAPPE, C. O. Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 6, p. 1127–1139, 2008.

KIM, Y.; NARAYANAN, S.; CHANG, K. O. Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. **Antiviral Research**, v. 88, n. 2, p. 227–235, 2010.

KOCZKUR, K. M. et al. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. **Dalton Transactions**, v. 44, p. 17883-17905, 2015.

LAAMAN, T.R., Hydrocolloids in food processing. **John Wiley & Sons**, v. 47, 2011.

LARRAÑETA, E. et al. Microwave-assisted preparation of hydrogel-forming microneedle arrays for transdermal drug delivery applications. **Macromolecular Materials and Engineering**, v. 300, n. 6, p. 586-595, 2015.

LIMA, L. F. Gel de Biopolímero para tratamento da Pediculose. **Universidade Federal do Rio Grande do Norte**, 2017.

LIMA-TENÓRIO, M. K. et al. Hydrogel nanocomposite based on starch and Co-doped zinc ferrite nanoparticles that shows magnetic field-responsive drug release changes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 210, p. 100–105, 2015.

LIU, Y. et al. Preparation, characterization and in vivo pharmacokinetic study of PVP-modified oleanolic acid liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 517, n 1-2, p. 1-7, 2017.

MAOLIN, Z. et al. The swelling behavior of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 58, n. 4, p. 397–400, 2000.

MAQ, B.; RAHMAN, M. S. Improvement of Swelling Behaviour of Poly (Vinyl Pyrrolidone) and Acrylic Acid Blend Hydrogel Prepared By the Application of Gamma Radiation. **Organic Chemistry: Current Research**, v. 04, n. 02, 2015.

MARTINY, S. Acetylenic polymers for hair styling products. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 24, n. 3, p. 125-134,2002.

MEENA, R.; LEHNEN, R.; SAAKE, B. Microwave-assisted synthesis of kC/Xylan/PVP-based blend hydrogel materials: Physicochemical and rheological studies. **Cellulose**, v. 21, p. 553-568, 2014.

MICHALSKA-SIONKOWSKA, M. et al. Antimicrobial activity of new materials based on the blends of collagen/chitosan/hyaluronic acid with gentamicin sulfate addition. **Materials Science and Engineering C**, v, 86, n. 1, p. 103-105, 2018.

MINTAS, A.; GROZA, M.F; FRITEA, L; GANEA, M.; ZDRINCA, M.; DOBIANSCHI L.; ANTONESCU, A.; VICAS S.I; BODOG, F.; SINDHU R.K; et al. Perspectives on the Combined Effects of *Ocimum Basilicum* and *Trifolium Pratense* Extracts in Terms of Phytochemical Profile and Pharmacological Effects. **Processes**,

v. 9, n 11, p. 2096, 2021.

MOHAMMAD, N.; ATASSI, Y.; TALLY, M. Synthesis and swelling behavior of metal-chelating superabsorbent hydrogels based on sodium alginate-g-poly(AMPS-co-AA-co-AM) obtained under microwave irradiation. **Polymer Bulletin**, v. 74, n. 11, p. 4453–4481, 2017.

MORETTO, S. P.; NODARI, E. S.; NODARI, R. O. A Introdução e os Usos da Feijoa ou Goiabeira Serrana (*Acca sellowiana*): A perspectiva da história ambiental. **Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science**, v. 3, n. 2, p. 67-79, 2014.

MOSELEY, J. D.; KAPPE, C. O. A critical assessment of the greenness and energy efficiency of microwave-assisted organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 794–806, 2011.

MUKHOPADHYAY, A. et al. Dual cross-linked honey coupled 3D antimicrobial alginate hydrogels for cutaneous wound healing. **Materials Science and Engineering C**, v. 116, n. December 2019, p. 111218, 2020.

NIETO, M.B., Structure and function of polysaccharide gum-based edible films and coatings, in Edible films and coatings for food applications. **Springer**, v. p. 57 - 112, 2009.

NIETO, M.B. and M. AKINS, Hydrocolloids in bakery fillings. **Hydrocolloids in Food Processing**, 2010: p. 67 -107.

NOWACKA, N. et al. Analysis of phenolic constituents, antiradical and antimicrobial activity of edible mushrooms growing wild in Poland. **LWT - Food Science and Technology**, v. 59, n. 2P1, p. 689–694, 2014.

PELLIS, A.; GUEBITZ, G. M.; FARMER, T. J. On the effect of microwave energy on lipase-catalyzed polycondensation reactions. **Molecules**, v. 21, n.9, p.1245, 2016.

PEPPAS, N. A. Principles of Polymer Science and Technology in Cosmetics and Personal Care. **Journal of Controlled Release**, v. 68, n. 2, p. 303, 2000.

PAN The, D., et al., Biopolymer interactions affect the funcional properties of edible films based on agar, cassava starch and arabinoxylan blends. **Journal of Foode Engineering**, v. 90(4), p-548-558, 2009.

PISCOPO, M. et al. Antimicrobial and antioxidant activity of proteins from Feijoa sellowiana Berg. fruit before and after in vitro gastrointestinal digestion. **Natural Product Research**, v. 34, n 18, p. 2607-2611, 2018.

PRASAD, K. et al. Hydrogel-forming agar-graft-PVP and  $\kappa$ -carrageenan-graft-PVP Blends: Rapid Synthesis and Characterization. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, n. 4, p. 3654–3663, 2006.

REYNERTSON, K. A.; BASILE, M. J.; KENNELLY, E. J. Antioxidant Potential of Seven Myrtaceous Fruits. **Ethnobotany Research and Applications**, v. 3, p. 025, 2005.

SAIFERT, L. et al. Evaluation of the genetic diversity in the feijoa accessions maintained at Santa Catarina, Brazil. **Crop Science**, v. 60, n. 1, p. 345–356, 2020.

SÁNCHEZ-MORA, F. D. et al. Characterization of Phenotypic Diversity of Feijoa Fruits of Germplasm Accessions in Brazil. **Agrosystems, Geosciences and Environment**, v. 2, n. 1, p. 1–11, 2019.

SANTOS, P. H. et al. Extraction of bioactive compounds from feijoa (*Acca sellowiana* (O. Berg) Burret) peel by low and high-pressure techniques. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 145, p. 219–227, 1 mar. 2019b.

SANTOS, P. H. et al. Antioxidant and antibacterial compounds from feijoa leaf extracts obtained by pressurized liquid extraction and supercritical fluid extraction. **Food Chemistry**, v. 344, n. April 2020, p. 128620, 2021.

SENN, A. M.; BOTARO, V. R. Biodegradable hydrogel derived from cellulose acetate and EDTA as a reduction substrate of leaching NPK compound fertilizer and water retention in soil. **Journal of Controlled Release**, v. 260, n. 28, p. 194-201, 2017.

SETHI, S. et al. Fabrication and characterization of microwave assisted carboxymethyl cellulose-gelatin silver nanoparticles imbibed hydrogel: Its evaluation as dye degradation. **Reactive and Functional Polymers**, v. 142, n. April, p. 134–146, 2019.

SHI, S. et al. Facile preparation of hydrogen-bonded supramolecular polyvinyl alcohol-glycerol gels with excellent thermoplasticity and mechanical properties. **Polymer**, v. 111, n. 24, p. 168-176, 2017.

SILVA, C. G. et al. Evaluation of antioxidant activity of Brazilian plants. **Pharmacological Research**, v. 52, n. 3, p. 229–233, 2005.

SINGH, B.; SHARMA, S.; DHIMAN, A. Design of antibiotic containing hydrogel wound dressings: Biomedical properties and histological study of wound healing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 257, n. 1, p. 82-91, 2013.

SOUSA, A.M., et al. Biodegradable agar extracted from gracilaria vermiculophylla: film properties and application to edible coating. **Materials Science Forum**, v. 636-637, p-739-744, 2010.

TAKAGISHI, T.; KUROKI, N. INTERACTION OF POLYVINYLPIRROLIDONE WITH METHYL ORANGE AND ITS HOMOLOGS IN AQUEOUS SOLUTION: THERMODYNAMICS OF THE BINDING EQUILIBRIA AND THEIR TEMPERATURE DEPENDENCES. **J Polym Sci Part A-1 Polym Chem**, v. 11, n. 8, p. 1889-1901, 1973.

TASSANAPUKDEE, Y.; PRAYONGPAN, P.; SONGSRIROTE, K. Removal of heavy metal ions from an aqueous solution by CS/PVA/PVP composite hydrogel synthesized using microwaved-assisted irradiation. **Environmental Technology and Innovation**, v. 24, p. 101898, 2021.

TIMAEVA, O. et al. Synthesis and physico-chemical properties of poly(N-vinyl pyrrolidone)-based hydrogels with titania nanoparticles. **Journal of Materials Science**, 2020.

TSITSILIANIS, C. Responsive reversible hydrogels from associative “smart” macromolecules. **Soft Matter**, v. 6, n. 11, p. 2372–2388, 2010.

TSUKUI, A.; REZENDE, C. M. Microwave assisted extraction and green chemistry. **Revista Virtual de Quimica**, v. 6, n. 6, p. 1713–1725, 2014.

VALÉRIO, A. et al. In vitro biocompatibility and macrophage uptake assays of poly(urea-urethane) nanoparticles obtained by miniemulsion polymerization. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 17, n. 7, p. 4955–4960, 2017.

VAN HOORICK, J. et al. Cell regeneration: Current knowledge and evolutions. In: **Surgery of the Spine and Spinal Cord: A Neurosurgical Approach**, v., n., p. 15-63, 2016.

VIJAN, V. et al. Microwave assisted synthesis and characterization of acrylamide grafted gellan, application in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v.90, n. 1, p. 496-506, 2012.

VUOTTO, M. L. et al. Antimicrobial and antioxidant activities of Feijoa sellowiana fruit. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 13, n. 3, p.197-201, 2000.

WANG, Y. et al. Ultrasonic assisted microwave synthesis of poly (Chitosan-co-gelatin)/polyvinyl pyrrolidone IPN hydrogel. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 40, n. August 2017, p. 714–719, 2018.

WICHTERLE, O.; LÍM, D. Hydrophilic Gels for Biological Use. **Nature**, 1960.

YAHIA, LH. History and Applications of Hydrogels. **Journal of Biomedical Sciences**, v. 04, n. 02, p. 1–23, 2015.

YAHYA, N. A.; ATTAN, N.; WAHAB, R. A. An overview of cosmeceutically relevant plant extracts and strategies for extraction of plant-based bioactive compounds. **Food and Bioproducts Processing**, v. 112, p. 69–85, 2018.

YANG, D. Recent Advances in Hydrogels. **Chemistry of Materials**, v. 34, n. 5, p. 1987–1989, 2022.

YİĞİTOĞLU, M.; AYDIN, G.; IŞIKLAN, N. Microwave-assisted synthesis of alginate-g-polyvinylpyrrolidone copolymer and its application in controlled drug release. **Polymer Bulletin**, v. 71, n., p. 385–414, 2014.

YOM-TOV, O. et al. A novel design of injectable porous hydrogels with in situ pore formation. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 10, p. 4236–4246, 2014.

YU, H. et al. Preparation and antibacterial effects of PVA-PVP hydrogels containing silver nanoparticles. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 103, n. 1, p. 125–133, 2007.

ZHANG, Q. G. et al. UV-crosslinked chitosan/polyvinylpyrrolidone blended membranes for pervaporation. **RSC Advances**, v. 3, n. 6, p. 1855–1861, 2013.

ZHAO, L. et al. Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation. **Carbohydrate Polymers**, v. 53, n. 4, p. 439–446, 2003.

ZHOU, C. et al. Application of rod-shaped cellulose nanocrystals in polyacrylamide hydrogels. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 353, n. 1, p. 116–123, 2011.

## APÊNDICE “A” – Análises iniciais para definição dos parâmetros para reticulação de hidrogel

Para alcançar os parâmetros de reticulação via método convencional e via irradiação micro-ondas utilizados neste trabalho, foram realizadas testes iniciais, variando concentração de Ágar, temperatura da reação e tempo da reação. Os resultados obtidos estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Resultados dos testes iniciais e observações.

MÉTODO	CONCENTRAÇÃO % (PVP/Ágar/KPS)	TEMPERATURA	TEMPO (min)	FRAÇÃO GEL	INTUMESCIMENTO	OBSERVAÇÕES
MW	2-1-0,01	80°C	5	74,12 ± 2,74	384,87 ± 54,56	Resquício de Ágar não solubilizado na amostra
			10	75,66 ± 1,30	343,19 ± 35,34	
			15	76,30 ± 4,28	373,35 ± 38,14	
			30	65,53 ± 3,18	373,51 ± 10,99	
			60	62,43 ± 3,78	367 ± 14,53	
CV	2-1-0,01	80°C	15	-	-	Não formou hidrogel. Excesso de ágar não solubilizado na amostra
			30	-	-	
			60	-	-	
			120	-	-	
CV	2-1-0,01	90°C	15	90,95 ± 1,32	417,33 ± 28,90	Resultados de 30, 60 e 120 inferiores aos obtidos em 15 min, provável não homogeneidade na amostra
			30	96,28 ± 1,36	580,86 ± 72,32	
			60	85,29 ± 10,00	459,20 ± 29,32	
			120	83,00 ± 1,03	441,69 ± 104,11	
MW	2-1-0,01	90°C	5	81,43 ± 0,67	392,54 ± 55,78	Amostra totalmente solubilizada, formou hidrogel.
			10	79,90 ± 0,55	387,38 ± 57,34	
			15	75,63 ± 1,80	326,99 ± 33,97	
			30	76,46 ± 6,68	307,85 ± 25,27	
			60	70,34 ± 0,98	299,55 ± 27,44	
MW	2-0,5-0,01	90°C	2	64	362	Inclusão do tempo 2 min. Diminuição da % de ágar influenciou nas características em relação a fração gel e intumescimento. Sem desvios pois não foram feitas replicatas.
			5	66	290	
			10	64	347	
CV	2-0,5-0,01	90°C	15	66	218	Inclusão do tempo 10 min. Diminuição da % de ágar influenciou nas características em relação a fração gel e intumescimento.
			10	67,13 ± 0,15	371,60 ± 23,54	
MW	2-1-0,005	90°C	10	63,10 ± 4,26	417,19 ± 35,23	Resultados semelhantes utilizando 0,01% de KPS. Realizar análises também com essa concentração.
			15	63,10 ± 4,26	417,19 ± 35,23	
			2	78,65 ± 2,15	689,04 ± 144,72	
			5	79,57 ± 9,06	690,39 ± 13,91	
CV	2-1-0,005	90°C	10	75,56	974,44	Diminuição da % de KPS influenciou nas características em relação a fração gel e intumescimento.
			15	76,27 ± 3,04	674,05 ± 53,60	
			10	67,57	471,81	
			15	72,76 ± 2,24	406,13 ± 13,45	