



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA  
GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE MATERIAIS

Guilherme Breda Fatalla

**Desenvolvimento e Avaliação de Membranas de Alginato com Vidro Bioativo  
para Potenciais Aplicações em Regeneração Tecidual**

Florianópolis

2026

Guilherme Breda Fatalla

**Desenvolvimento e Avaliação de Membranas de Alginato com Vidro Bioativo  
para Potenciais Aplicações em Regeneração Tecidual**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Engenharia de Materiais do Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina com o requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Alexandre Pacheco de Castro Henriques

Florianópolis

2026

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) pela formação proporcionada ao longo da graduação e pelas oportunidades acadêmicas que contribuíram de forma significativa para meu desenvolvimento ao longo desse período.

A todos os professores que fizeram parte da minha trajetória no curso, deixo meu agradecimento pelo conhecimento transmitido, pelas orientações e pela contribuição direta na construção da minha base acadêmica e profissional.

Ao Laboratório CERMAT, onde foram realizados os ensaios e obtidos os materiais necessários para a execução deste projeto, bem como a todos os profissionais e colegas que, direta ou indiretamente, contribuíram para viabilizar as atividades experimentais, registro meu agradecimento.

Ao meu orientador, Dr. Eng. Bruno Alexandre Pacheco de Castro Henriques, agradeço pela confiança ao longo do processo, assim como pelas disciplinas ministradas durante a graduação, que contribuíram para minha formação e permaneceram marcantes desde os semestres iniciais.

Registro um agradecimento especial ao meu coorientador, Me. Eng. Rafael Costa de Matos, pela ajuda fundamental em todas as etapas deste trabalho. Agradeço pelo apoio desde a concepção da ideia e o planejamento do projeto até a execução dos ensaios, pela disponibilidade constante em esclarecer dúvidas, pela paciência e pelo comprometimento, que foram decisivos para a concretização deste TCC.

Agradeço à minha família, pelo apoio, incentivo e compreensão durante toda a graduação, especialmente nos períodos de maior dedicação.

Aos meus amigos, especialmente aos que estiveram comigo desde o início da universidade, agradeço pela parceria, pelo companheirismo e por estarem presentes ao longo dessa etapa.

## RESUMO

A regeneração tecidual continua sendo um desafio relevante na área de biomateriais, especialmente em interfaces entre tecidos com características distintas e nas quais abordagens convencionais apresentam limitações. Nesse contexto, a busca por materiais capazes de combinar hidratação, conformabilidade e resposta bioativa tem impulsionado o desenvolvimento de sistemas compósitos para aplicações em regeneração tecidual. Entre essas possibilidades, o alginato se destaca pela capacidade de formar estruturas hidratáveis e conformáveis, enquanto o vidro bioativo apresenta potencial para modular a interação do sistema com meios fisiológicos. Assim, este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar membranas de alginato de sódio e membranas compósitas de alginato-vidro bioativo (45S5), produzidas por *solvent casting* seguido de reticulação iônica em  $\text{CaCl}_2$ . Foram investigados os efeitos da concentração do banho reticulante (0,1 mol/L e 0,5 mol/L) e da incorporação de 1,0% (m/m) de vidro bioativo sobre o comportamento das membranas em meio aquoso e em fluido corporal simulado (SBF). As amostras foram avaliadas por ensaios de intumescimento durante a reticulação e após imersão em SBF no curto prazo, além de caracterização por difração de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), com análise por EDS e avaliação da estabilidade após 3 semanas de imersão em SBF. Os resultados mostraram que a concentração de  $\text{CaCl}_2$  influenciou de forma marcante a hidratação das membranas, com menor razão de intumescimento e estabilização mais rápida para 0,5 mol/L. A incorporação do vidro bioativo aumentou o intumescimento em relação ao alginato puro, tanto durante a reticulação quanto em SBF no curto prazo. Após 3 semanas em SBF, observaram-se elevada hidratação no estado úmido, indícios de degradação em todas as condições avaliadas e alterações superficiais compatíveis com a reatividade do sistema, com predomínio de fases carbonatadas e regiões enriquecidas em Ca e P. Em conjunto, os resultados evidenciam a viabilidade da rota proposta e mostram que a reticulação iônica e a presença do vidro bioativo modulam a hidratação, a estabilidade e a resposta do material em SBF, reforçando o potencial do sistema como plataforma promissora para o desenvolvimento de membranas bioativas obtidas por processamento simples.

**Palavras-chave:** alginato; vidro bioativo; membranas; reticulação iônica; SBF.

## ABSTRACT

Tissue regeneration remains a significant challenge in the field of biomaterials, especially at interfaces between tissues with distinct characteristics where conventional approaches present limitations. In this context, the search for materials capable of combining hydration, conformability, and a bioactive response has driven the development of composite systems for tissue regeneration applications. Among these possibilities, alginate stands out for its ability to form highly hydrated and conformable structures, while bioactive glass has the potential to modulate the system's interaction with physiological media. Therefore, this work aimed to develop and evaluate sodium alginate membranes and alginate-bioactive glass (45S5) composite membranes, produced by solvent casting followed by ionic crosslinking in  $\text{CaCl}_2$ . The effects of the crosslinking bath concentration (0.1 mol/L and 0.5 mol/L) and the incorporation of 1.0% (w/w) bioactive glass on the behavior of the membranes in an aqueous medium and in simulated body fluid (SBF) were investigated. The samples were evaluated by swelling tests during crosslinking and after short-term immersion in SBF, in addition to characterization by X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), coupled with EDS analysis, and stability evaluation after 3 weeks of immersion in SBF. The results showed that the  $\text{CaCl}_2$  concentration markedly influenced the hydration of the membranes, with a lower swelling ratio and faster stabilization for 0.5 mol/L. The incorporation of bioactive glass increased the swelling ratio compared with pure alginate, both during crosslinking and under short-term SBF exposure. After 3 weeks in SBF, high hydration in the wet state, signs of degradation under all evaluated conditions, and surface changes consistent with the system's reactivity were observed, with a predominance of carbonate phases and regions enriched in Ca and P. Overall, the results demonstrate the feasibility of the proposed route and show that ionic crosslinking and the presence of bioactive glass modulate the hydration, stability, and response of the material in SBF, reinforcing the system's potential as a promising platform for the development of bioactive membranes obtained through a simple processing route.

**Keywords:** alginate; bioactive glass; membranes; ionic crosslinking; SBF.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Preparo da solução de alginato por agitação mecânica.....  | 32 |
| Figura 2 - Diferença de membranas produzidas com vidro bioativo sem peneiramento e com peneiramento (325 mesh), evidenciando redução de heterogeneidades. ....  | 33 |
| Figura 3 - Preparo da suspensão de alginato com vidro bioativo por agitação mecânica.....   | 34 |
| Figura 4 - Esquema de obtenção das membranas de alginato e de alginato com vidro bioativo por <i>solvent casting</i> e secagem a 40 °C.....   | 35 |
| Figura 5 - Aspecto macroscópico das membranas no estado seco sem reticulação: alginato e alginato com vidro bioativo. ....  | 42 |
| Figura 6 - Aspecto macroscópico das membranas após reticulação no estado seco: alginato e alginato com vidro bioativo. ....   | 44 |
| Figura 7 - Evolução do <i>swelling ratio</i> (SR = m(t)/m seco) em função do tempo de reticulação para membranas de alginato (ALG) e alginato/vidro bioativo (ALG/BG) reticuladas em soluções de CaCl <sub>2</sub> 0,1 mol/L e 0,5 mol/L. Os valores correspondem à média ± desvio-padrão (n = 2). ....   | 45 |
| Figura 8 - <i>swelling ratio</i> máximo das membranas de alginato (ALG) e alginato/vidro bioativo (ALG/BG) reticuladas em soluções de CaCl <sub>2</sub> 0,1 mol/L e 0,5 mol/L. Os valores correspondem à média ± desvio-padrão (n = 2).....   | 48 |
| Figura 9 - Evolução do <i>swelling ratio</i> normalizado em função do tempo para membranas de alginato (ALG) e alginato/vidro bioativo (ALG/BG) reticuladas em soluções de CaCl <sub>2</sub> 0,1 mol/L e 0,5 mol/L. Os valores foram normalizados em relação ao estado inicial (t = 0) e correspondem à média ± erro padrão da média (SEM, n = 4). .... | 49 |
| Figura 10 - Difratoograma de DRX do vidro bioativo (matéria-prima), com identificação das fases calcita (CaCO <sub>3</sub> ), pirssonita (Na <sub>2</sub> Ca(CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O) e gaylussita (Na <sub>2</sub> Ca(CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O).....  | 55 |
| Figura 11 - Difratoograma de DRX da membrana ALG/BG reticulada em CaCl <sub>2</sub> 0,5 mol/L após 3 semanas de imersão em SBF, com identificação de CaCO <sub>3</sub> .....  | 56 |
| Figura 12 - Difratoograma de DRX da membrana ALG/BG reticulada em CaCl <sub>2</sub> 0,1 mol/L após 3 semanas de imersão em SBF, com identificação de CaCO <sub>3</sub> e NaCl...  | 57 |

|  |    |
|--|----|
| Figura 13 - Micrografia por MEV da seção transversal da membrana de alginato puro pré-reticulação (ALG-pré), obtida por fratura (120×). .....  | 60 |
| Figura 14 - Micrografia por MEV da seção transversal da membrana compósita de alginato com vidro bioativo pré-reticulação (ALG/BG-pré), obtida por fratura (120×). .....   | 61 |
| Figura 15 - Micrografia por MEV da superfície da membrana compósita de alginato com vidro bioativo pré-reticulação (ALG/BG-pré) (500×). .....  | 62 |
| Figura 16 - Micrografias por MEV da seção transversal das membranas compósitas de alginato com vidro bioativo reticuladas em CaCl <sub>2</sub> : (a) ALG/BG-0,1 (0,1 mol/L) (120×) e (b) ALG/BG-0,5 (0,5 mol/L) (120×).....  | 63 |
| Figura 17 - Micrografias por MEV da seção transversal das membranas compósitas de alginato com vidro bioativo reticuladas em CaCl <sub>2</sub> : (a) ALG/BG-0,1 (0,1 mol/L) (1000×) e (b) ALG/BG-0,5 (0,5 mol/L) (1000×).....  | 64 |
| Figura 18 - Micrografia por MEV da superfície da membrana compósita de alginato com vidro bioativo após reticulação em CaCl <sub>2</sub> 0,1 mol/L (ALG/BG-0,1), destacando a presença de particulado e aglomerados distribuídos sobre a matriz (500×). .....  | 65 |
| Figura 19 - MEV e EDS da membrana ALG/BG-0,1-SBF (3 semanas em SBF): morfologia em seção transversal e distribuição elementar. (a) Micrografia por MEV (1000×) da seção transversal da membrana, evidenciando a região interna com presença de partículas de vidro bioativo e a região superficial da membrana. (b) Mapa elementar misto (EDS) de Ca, Si e P na mesma região, indicando maior intensidade relativa de Ca e P na zona superficial, enquanto o Si se concentra preferencialmente na região interna associada ao particulado vítreo. (c) Micrografia por MEV da mesma área com indicação do Ponto 1 (região selecionada para análise por EDS). (d) Espectro EDS correspondente ao Ponto 1, evidenciando os elementos detectados na região analisada. (e) Micrografia por MEV da mesma área com indicação do Ponto 2 (segunda região selecionada para análise por EDS). (f) Espectro EDS correspondente ao Ponto 2, evidenciando os elementos detectados na região analisada. .... | 66 |
| Figura 20 - Micrografias por MEV das membranas compósitas após imersão em SBF por 3 semanas. (a) ALG/BG-0,1-SBF, superfície, 1000×. (b) ALG/BG-0,5-SBF, superfície, 1000×. (c) ALG/BG-0,1-SBF, seção transversal, 120×. (d) ALG/BG-0,5-SBF, seção transversal, 120×. ....  | 67 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Codificação das composições e condições de processamento das membranas produzidas.....  | 36 |
| Tabela 2 - Parâmetros de <i>swelling</i> das membranas durante a reticulação. ....   | 46 |
| Tabela 3 - Evolução do <i>swelling ratio</i> normalizado ( $SR/SR_0$ ) em função do tempo de imersão em SBF para as diferentes formulações.....  | 50 |
| Tabela 4 - Síntese de comparações percentuais sobre: a variação relativa do intumescimento em SBF (60 a 90 min); os efeitos da concentração de $CaCl_2$ ; e da presença de vidro bioativo..... | 51 |
| Tabela 5 - Variação de massa seca das membranas após 3 semanas de imersão em SBF. ....   | 53 |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2 OBJETIVOS</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>2.1 OBJETIVO GERAL</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>3.1 BIOMATERIAIS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS E EVOLUÇÃO</b> .....  | <b>8</b>  |
| 3.1.1 Classes de biomateriais .....   | 8         |
| 3.1.2 Biocompatibilidade e bioatividade .....   | 9         |
| 3.1.3 Biomateriais em aplicações de regeneração: tecidos moles e duros .....                            | 10        |
| <b>3.2 HIDROGÉIS E POLÍMEROS PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS</b> .....                                       | <b>12</b> |
| 3.2.1 Conceito de hidrogel e propriedades relevantes .....  | 12        |
| 3.2.2 Polímeros naturais e sintéticos em curativos e membranas.....                                     | 13        |
| 3.2.3 Requisitos para materiais destinados a feridas e interfaces complexas .....                       | 14        |
| <b>3.3 ALGINATO</b> .....   | <b>15</b> |
| 3.3.1 Estrutura química e fatores que controlam propriedades .....                                      | 15        |
| 3.3.2 Comportamento em solução e importância reológica para processamento .....                         | 16        |
| 3.3.3 Reticulação iônica com $Ca^{2+}$ e o modelo “egg-box” .....                                       | 16        |
| 3.3.4 Produção de filmes/membranas de alginato: <i>solvent casting</i> , secagem e<br>reticulação ..... | 17        |
| 3.3.5 Efeito da reticulação nas propriedades do filme .....   | 18        |
| 3.3.6 Aplicações biomédicas e limitações do alginato.....   | 18        |
| 3.3.7 Estabilidade em meio aquoso, intumescimento e dissolução.....                                     | 19        |
| <b>3.4 VIDROS BIOATIVOS</b> .....   | <b>20</b> |
| 3.4.1 Composição e estrutura: como a rede do vidro controla reatividade e<br>bioatividade .....         | 21        |
| 3.4.2 Reação em meio aquoso e formação de camada mineral .....  | 22        |
| 3.4.3 Liberação iônica e relevância biológica.....  | 22        |
| 3.4.4 Avaliação de bioatividade em laboratório: SBF como ensaio de triagem e suas<br>limitações .....   | 23        |
| 3.4.5 Vantagens, limitações e implicações de uso .....  | 23        |
| <b>3.5 COMPÓSITOS ALGINATO-VIDRO BIOATIVO: ESTADO DA ARTE</b> .....                                     | <b>25</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.5.1 Rotas de fabricação reportadas e relação com o formato final .....   | 26        |
| 3.5.2 Efeitos do vidro bioativo nas propriedades do compósito.....   | 27        |
| 3.5.3 Evidências de bioatividade e abordagens de caracterização mais recorrentes   | 28        |
| 3.5.4 Tendências e pontos de atenção para membranas alginato-vidro bioativo<br>obtidas por <i>solvent casting</i> e reticulação iônica ..... | 29        |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>4.1 MATERIAIS.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>4.2 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL E FORMULAÇÕES .....</b>   | <b>32</b> |
| <b>4.3 PRODUÇÃO DAS MEMBRANAS POR SOLVENT CASTING E RETICULAÇÃO<br/>IÔNICA.....</b>  | <b>32</b> |
| 4.3.1 Preparo da solução de alginato .....   | 32        |
| 4.3.2 Preparo da suspensão de alginato com vidro bioativo .....  | 33        |
| 4.3.3 Moldagem por <i>solvent casting</i> e secagem inicial .....  | 34        |
| 4.3.4 Preparo das soluções de CaCl <sub>2</sub> e reticulação iônica.....  | 35        |
| 4.3.5 Secagem final e armazenamento.....   | 36        |
| <b>4.4 ENSAIOS E CARACTERIZAÇÕES .....</b>   | <b>37</b> |
| 4.4.1 Intumescimento durante a reticulação iônica .....  | 37        |
| 4.4.2 Intumescimento em SBF .....  | 38        |
| 4.4.3 Variação de massa em SBF (estabilidade/degradação) .....   | 38        |
| 4.4.4 Difração de Raios X (DRX).....   | 39        |
| 4.4.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia por dispersão de<br>energia (EDS).....                                      | 40        |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>5.1 ASPECTO MACROSCÓPICO DAS MEMBRANAS .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>5.2 INTUMESCIMENTO DURANTE A RETICULAÇÃO IÔNICA .....</b>   | <b>44</b> |
| <b>5.3 INTUMESCIMENTO EM SBF .....</b>   | <b>49</b> |
| <b>5.4 VARIAÇÃO DE MASSA EM SBF (ESTABILIDADE/DEGRADAÇÃO) .....</b>  | <b>52</b> |
| <b>5.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....</b>  | <b>55</b> |
| <b>5.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV) E ESPECTROSCOPIA<br/>POR DISPERSÃO DE ENERGIA (EDS).....</b>                                | <b>59</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO .....</b>   | <b>69</b> |
| <b>7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....</b>  | <b>72</b> |
| <b>8 REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>73</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A necessidade de estratégias para reparo e regeneração tecidual tem se intensificado diante do impacto clínico e socioeconômico de lesões traumáticas, doenças crônicas e defeitos decorrentes de procedimentos cirúrgicos, que podem resultar em perdas teciduais significativas e em processos de cicatrização prolongados. Em particular, revisões sobre feridas crônicas destacam a magnitude do problema em termos de prevalência, recorrência e custo para sistemas de saúde, evidenciando que soluções utilizando biomateriais eficazes podem contribuir para acelerar o reparo, reduzir complicações e ampliar possibilidades terapêuticas em situações em que o tratamento convencional é limitado (NUSSBAUM et al., 2018; OLSSON et al., 2019).

Frente a esse cenário, os biomateriais ocupam papel central por atuarem como suporte temporário, interface ou substituto parcial de funções biológicas, devendo interagir de forma controlada com o organismo. A literatura destaca que o conceito de biomaterial não se limita a “não causar dano”, mas envolve uma relação direta entre propriedades do material, resposta do hospedeiro e desempenho clínico no contexto de uso (WILLIAMS, 2009). Em paralelo, a própria noção de biocompatibilidade evoluiu para uma visão mais ampla, em que o resultado depende do ambiente biológico, da aplicação e do modo como a superfície do material condiciona eventos iniciais, como adsorção de proteínas, adesão celular e inflamação (WILLIAMS, 2008; CRAWFORD et al., 2021).

Na engenharia de tecidos, biomateriais são frequentemente empregados como arcabouços (*scaffolds*), isto é, estruturas tridimensionais e porosas que servem de suporte temporário para a formação de novo tecido, além de membranas e curativos funcionais. Em todos esses casos, busca-se fornecer uma matriz provisória que favoreça migração celular, difusão de nutrientes e remoção de produtos do metabolismo (metabólitos), além de contribuir para a organização de nova matriz extracelular (O'BRIEN, 2011). Revisões reforçam que estratégias regenerativas tendem a integrar conhecimento de materiais, biologia e processamento, buscando soluções que sejam eficazes e, ao mesmo tempo, viáveis do ponto de vista de

fabricação (DZOBÓ et al., 2018; ABDULGHANI; MITCHELL, 2019). Essa integração torna-se particularmente desafiadora em situações envolvendo interfaces entre tecidos com propriedades muito distintas, como a transição entre tecido mole e osso, na qual diferenças de rigidez, composição e vascularização dificultam uma regeneração coordenada.

De forma ampla, biomateriais podem ser classificados em metais, cerâmicas, polímeros e compósitos, cada um com vantagens e limitações associadas a propriedades mecânicas, estabilidade, degradação e interação com tecidos (CHONG et al., 2023). Para aplicações em regeneração e reparo, é comum que soluções efetivas combinem propriedades de mais de uma classe, motivando o desenvolvimento de compósitos desenhados para reunir função biológica e desempenho físico adequado (CHONG et al., 2023; O'BRIEN, 2011).

Entre as classes de biomateriais, os polímeros têm destaque em aplicações onde são desejadas flexibilidade e conformabilidade. Nesse contexto, os hidrogéis se destacam por serem redes poliméricas capazes de reter grande quantidade de água, resultando em materiais altamente hidratados, com propriedades frequentemente mais próximas de tecidos moles do que de sólidos densos (HOFFMAN, 2002; PEPPAS et al., 2000). Por isso, hidrogéis são amplamente investigados como matrizes para cicatrização, liberação de fármacos e engenharia de tecidos, justamente por combinarem hidratação, difusão e adaptabilidade ao leito da lesão (HOFFMAN, 2002; LI; MOONEY, 2016). Quando direcionados a curativos e membranas, critérios como manutenção de ambiente úmido, permeabilidade adequada e manejo do exsudato (fluido liberado pela ferida) são frequentemente considerados no projeto, pois influenciam conforto, proteção e evolução do reparo (ADERIBIGBE; BUYANA, 2018; OP 'T VELD et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2023). Nesse sentido, hidrogéis e membranas poliméricas aparecem como alternativas atraentes, mas frequentemente precisam ser ajustados para atender requisitos mecânicos e funcionais do cenário de uso.

Entre polímeros naturais, o alginato é amplamente investigado por sua biocompatibilidade, disponibilidade e capacidade de formar hidrogéis sob condições brandas. Em especial, ele permite produzir filmes e membranas por rotas simples em

meio aquoso, com possibilidade de ajuste de propriedades por concentração de polímero e condições de reticulação (DRAGET; SKJÅK-BRÆK; SMIDSRØD, 1997; LEE; MOONEY, 2012). Em curativos, alginatos são conhecidos por sua capacidade de interagir com fluidos do leito da ferida, contribuindo para o manejo de exsudato e conforto local, o que sustenta seu uso e estudo em diferentes formatos (ADERIBIGBE; BUYANA, 2018).

Apesar dessas vantagens, membranas e hidrogéis de alginato, quando utilizados isoladamente, podem apresentar limitações importantes dependendo do objetivo, como propriedades mecânicas insuficientes em ambiente úmido, tendência à desintegração/instabilidade em meio fisiológico e baixa capacidade de promover interações específicas associadas à regeneração de tecidos mineralizados. Por isso, uma tendência recorrente na literatura é a combinação de alginato com fases inorgânicas bioativas (por exemplo, biocerâmicas e vidros bioativos), buscando materiais híbridos que preservem a conformabilidade e a hidratação do polímero, enquanto adicionam funções associadas à bioatividade e à mineralização em condições fisiológicas (CHEN et al., 2024; SERGI et al., 2020; SARKER et al., 2016).

Nesse ponto, vidros bioativos se destacam como fase inorgânica com potencial de estimular integração tecidual, sobretudo em aplicações relacionadas ao osso. Revisões sobre compósitos envolvendo polímeros e vidros bioativos discutem que a incorporação de uma fase particulada bioativa pode permitir combinar processabilidade e flexibilidade do polímero com respostas de superfície e efeitos iônicos associados ao vidro bioativo, resultando em sistemas ajustáveis conforme fração inorgânica, morfologia e rota de processamento (BOCCACCINI et al., 2010; EROL-TAYGUN et al., 2019). Quando a matriz é um polímero natural, como o alginato, a literatura registra diferentes estratégias de fabricação e aplicação, variando de *scaffolds* porosos e estruturas tridimensionais até filmes e membranas obtidos por rotas mais simples (SERGI et al., 2020; FAN, 2014; HATTON et al., 2019).

Especificamente para o sistema alginato–vidro bioativo, estudos reportam que a fase vítrea pode influenciar propriedades como morfologia, estabilidade em meio aquoso e comportamento em fluidos simulados, além de permitir explorar propostas que vão além do osso, incluindo curativos e materiais para reparo de tecidos moles

com funções adicionais (SERGI et al., 2020; HOMAEIGO HAR et al., 2022; BARGAVI et al., 2024). Ao mesmo tempo, há trabalhos que utilizam rotas de processamento mais complexas, como fabricação em 3D, enquanto outros exploram rotas acessíveis como *casting* e reticulação iônica, que são particularmente atraentes quando se busca reprodutibilidade e simplicidade compatível com desenvolvimento inicial em escala de laboratório (TÜRE et al., 2019; SERGI et al., 2020).

Além do desempenho biológico, a literatura tem enfatizado que a distância entre resultados promissores em bancada e a adoção clínica ainda é um gargalo recorrente em biomateriais. Nesse contexto, torna-se importante a translacionalidade, entendida como a capacidade de uma proposta avançar de modo realista em direção a aplicações clínicas, considerando reprodutibilidade, escalonamento, custo, padronização e controle de qualidade. Revisões recentes discutem que estratégias com maior potencial translacional tendem a privilegiar rotas de processamento simples e robustas, sem depender de infraestrutura complexa, reduzindo dependência de técnicas complexas quando elas não são essenciais para cumprir a função pretendida. Assim, propostas baseadas em métodos de fabricação acessíveis podem ser especialmente relevantes para aproximar o desenvolvimento experimental do cenário de produção e uso clínico (MENDES; PRASAD; CONDE, 2025; BAI; SU, 2023).

Com base nesse panorama, este Trabalho de Conclusão de Curso se insere na proposta de desenvolver membranas baseadas em alginato com incorporação de vidro bioativo particulado, obtidas por um processo simples (*solvent casting* e reticulação iônica com  $\text{Ca}^{2+}$ ), visando um material hidratável, conformável e bioativo, com potencial de aplicação em cenários de interface entre tecidos. A escolha do sistema alginato–vidro bioativo se justifica pela complementaridade esperada entre uma matriz polimérica de fácil processamento e uma fase bioativa amplamente estudada em compósitos, permitindo discutir tendências do estado da arte e, ao mesmo tempo, construir uma rota experimental reprodutível (BOCCACCINI et al., 2010; SERGI et al., 2020; TÜRE et al., 2019).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e avaliar membranas de alginato e membranas compósitas de alginato contendo vidro bioativo, produzidas por *solvent casting* e reticuladas ionicamente com  $\text{CaCl}_2$ , investigando a influência da concentração do reticulante e da incorporação do vidro bioativo sobre o comportamento em meio aquoso e em SBF, bem como sobre indícios de reatividade/bioatividade após imersão.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Produzir membranas de alginato e membranas compósitas contendo vidro bioativo, assegurando padronização do preparo e do processamento.
2. Estabelecer e comparar condições de reticulação iônica, avaliando seu impacto na estrutura e no desempenho das membranas.
3. Investigar o comportamento de hidratação e a estabilidade das membranas em meios aquosos, considerando o efeito combinado da reticulação e da incorporação do vidro bioativo.
4. Avaliar a interação do material com fluido corporal simulado (SBF), verificando alterações associadas à exposição ao meio e discutindo implicações para aplicações em biomateriais.
5. Caracterizar mudanças estruturais e/ou formação de produtos superficiais após imersão, relacionando-as às condições de processamento e à formulação.
6. Correlacionar os resultados obtidos para discutir a viabilidade do sistema proposto e indicar diretrizes para otimização e trabalhos futuros.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 BIOMATERIAIS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS E EVOLUÇÃO

O termo biomaterial é usado para descrever materiais desenvolvidos para uso em contato com o corpo humano, com a finalidade de apoiar, restaurar ou substituir funções biológicas. Ao longo do tempo, essa área deixou de ser vista apenas como a seleção de “materiais para implantes” e passou a ser compreendida como uma ciência de interface, na qual o desempenho depende tanto das propriedades do material quanto da forma como ele interage com o ambiente biológico (WILLIAMS, 2009). Nesse sentido, mais do que apresentar resistência ou estabilidade, um biomaterial deve cumprir sua função em condições fisiológicas reais, envolvendo fluidos, proteínas, células e respostas do organismo.

A própria noção de biocompatibilidade também evoluiu. Em vez de ser tratada como uma característica fixa (“o material é biocompatível”), a literatura enfatiza que ela depende do tipo de aplicação, do local de implantação e da resposta desejada. Assim, o foco desloca-se de uma visão centrada apenas em toxicidade para uma abordagem que considera o biomaterial como parte de um sistema que deve conduzir a uma resposta apropriada do hospedeiro e, em cenários mais modernos, favorecer reparo e regeneração (WILLIAMS, 2008; CRAWFORD et al., 2021).

##### 3.1.1 Classes de biomateriais

É comum classificar biomateriais em quatro grandes grupos: metais, cerâmicas, polímeros e compósitos. Cada classe apresenta vantagens e limitações que se tornam mais evidentes quando se considera o ambiente fisiológico e a função clínica (CHONG et al., 2023).

Os metais historicamente ocupam papel central em aplicações estruturais devido à elevada resistência mecânica, sendo frequentemente empregados em próteses e dispositivos de fixação. Entretanto, revisões ressaltam desafios associados à corrosão, à liberação de íons e à compatibilidade mecânica com o tecido, além do interesse crescente por metais biodegradáveis que cumpram uma função temporária

e, posteriormente, degradem-se no organismo, reduzindo a necessidade de procedimentos para remoção do implante (PRAKASAM et al., 2017).

As cerâmicas incluem materiais bioinertes e bioativos, amplamente aplicados em odontologia e ortopedia. Revisões enfatizam que cerâmicas podem apresentar elevada dureza e resistência à compressão, mas frequentemente possuem limitações importantes de tenacidade à fratura, restringindo seu uso em situações que exigem maior tolerância a defeitos. Por isso, seu emprego é comum em recobrimentos, componentes específicos de próteses e, sobretudo, em sistemas voltados à integração com tecido ósseo, quando se utiliza cerâmicas bioativas ou reabsorvíveis (VAIANI et al., 2023).

Os polímeros se destacam pela versatilidade de processamento e pela possibilidade de ajuste de propriedades, o que favorece aplicações como membranas, hidrogéis, suportes temporários e sistemas de liberação (por exemplo de fármacos). Já os compósitos surgem como estratégia para combinar propriedades, por exemplo reunindo a processabilidade de uma matriz polimérica com a bioatividade de uma fase cerâmica ou vítrea. Essa lógica é particularmente relevante quando se deseja forma, manuseio e integridade macroscópica, ao mesmo tempo em que se busca direcionar respostas biológicas específicas (CHONG et al., 2023).

### 3.1.2 Biocompatibilidade e bioatividade

A biocompatibilidade é um conceito central em biomateriais e deve ser entendida em função do contexto de uso. A definição mais difundida na literatura é a proposta por Williams (1987), segundo a qual biocompatibilidade é a capacidade de um material desempenhar sua função com uma resposta apropriada do hospedeiro em uma aplicação específica (WILLIAMS, 2008). Essa formulação é importante porque reforça que a resposta “apropriada” depende do objetivo do dispositivo: em alguns casos busca-se mínima reação, em outros deseja-se uma interação controlada que favoreça adesão celular, integração tecidual ou cicatrização.

Do ponto de vista mecanístico, a literatura descreve que a resposta do organismo a um biomaterial é mediada por eventos na interface, incluindo adsorção

de proteínas, recrutamento celular e processos inflamatórios, que podem evoluir de modo benéfico ou prejudicial dependendo do material e do contexto. Por isso, a biocompatibilidade deve ser entendida como uma relação entre material, aplicação e resposta biológica, e não como uma “etiqueta fixa” (WILLIAMS, 2008; CRAWFORD et al., 2021).

Em paralelo, o termo bioatividade é utilizado quando o material não apenas é tolerado pelo organismo, mas participa de forma mais direta do processo biológico, induzindo respostas específicas. Em revisões, aparece com frequência a distinção entre materiais bioinertes e bioativos, sendo estes últimos associados à capacidade de interagir com o tecido e favorecer reparo e regeneração, por exemplo por estímulos químicos ou pela formação de interfaces favoráveis (BONFERONI et al., 2021; PRAKASAM et al., 2017).

### 3.1.3 Biomateriais em aplicações de regeneração: tecidos moles e duros

A aplicação de biomateriais em regeneração está fortemente conectada ao avanço da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa. Revisões destacam que a área busca desenvolver soluções capazes de restaurar ou substituir tecidos e órgãos, enfrentando limitações de terapias convencionais e a disponibilidade restrita de doadores, o que impulsiona estratégias baseadas em células, biomateriais e sinais bioquímicos (DZOBO et al., 2018; O'BRIEN, 2011; ABDULGHANI; MITCHELL, 2019).

Nessa perspectiva, o conceito de *scaffold* é recorrente, entendido como uma estrutura tridimensional que oferece suporte temporário para adesão, migração e organização celular. O'Brien (2011) descreve a engenharia de tecidos como uma abordagem baseada na combinação de células e *scaffolds*, destacando que tais estruturas devem atender simultaneamente a requisitos biológicos e físico-estruturais, como arquitetura porosa, transporte de nutrientes e comportamento de degradação compatível com o tempo de regeneração (O'BRIEN, 2011).

Ao comparar regeneração de tecidos duros e tecidos moles, as exigências de projeto mudam significativamente. Em tecidos duros, como osso, há demanda mais intensa por suporte mecânico e, muitas vezes, por sinais que favoreçam

osteocondução (capacidade de servir como suporte para crescimento de tecido ósseo) e integração. Nesse cenário, materiais inorgânicos bioativos e reabsorvíveis, como vidros bioativos, são discutidos como alternativas, desde que a degradação e a resposta do hospedeiro sejam controladas. Revisões sobre implantes biodegradáveis reforçam que materiais temporários devem degradar em faixa tolerável e com taxa ajustada à função desempenhada durante a reconstrução tecidual (PRAKASAM et al., 2017; ZHENG; GU; WITTE, 2014).

Para tecidos moles, como pele e estruturas associadas, frequentemente se priorizam propriedades como conformabilidade, capacidade de manter ambiente úmido controlado, interação com células e suporte à cicatrização, sendo comuns abordagens com polímeros e hidrogéis. Uma revisão voltada a reparo e regeneração de tecidos moles descreve biomateriais como estruturas projetadas para suportar funções biomédicas e enfatiza a relevância de materiais bioativos e estratégias regenerativas nesse campo (BONFERONI et al., 2021).

Além da engenharia de tecidos “clássica”, há interesse crescente em estratégias de regeneração *in situ*, em que o biomaterial é desenhado para modular o microambiente no próprio local da lesão, guiando recrutamento celular e deposição de matriz sem depender necessariamente de cultivo celular prévio. Revisões sobre biomateriais para regeneração *in situ* discutem esse enfoque como alternativa relevante, especialmente quando se busca simplificar a tradução clínica e reduzir a complexidade de terapias baseadas em células (ABDULGHANI; MITCHELL, 2019).

Em síntese, a evolução do campo reforça que o desempenho de um biomaterial não depende apenas da composição, mas da interação entre propriedades do material, ambiente fisiológico e requisitos clínicos da aplicação. Essa visão é particularmente importante em regeneração, pois diferentes tecidos impõem demandas distintas de suporte, degradação e sinalização biológica, o que justifica a ampla diversidade de classes de materiais e estratégias discutidas na literatura.

## 3.2 HIDROGÉIS E POLÍMEROS PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Hidrogéis são materiais poliméricos caracterizados por formar uma rede tridimensional capaz de absorver e reter grandes quantidades de água ou fluidos biológicos, mantendo, ainda assim, uma estrutura coesa. Essa combinação de alto teor de água com integridade estrutural aproxima o comportamento do hidrogel do ponto de vista físico de tecidos moles e, por isso, esses materiais são recorrentes em aplicações biomédicas como curativos, matrizes para engenharia de tecidos e sistemas de liberação controlada (HOFFMAN, 2002; PEPPAS et al., 2000).

Um ponto central é que as propriedades do hidrogel não dependem apenas do “tipo de polímero”, mas principalmente de como a rede é formada, isto é, do número e da natureza dos pontos de ligação que conectam as cadeias e impedem sua dissolução. Ao longo das últimas décadas, essa lógica de “projeto da rede” foi refinada para ajustar hidratação, difusão e resposta mecânica, de acordo com a função desejada em um dispositivo biomédico (HOFFMAN, 2002; LI; MOONEY, 2016).

### 3.2.1 Conceito de hidrogel e propriedades relevantes

A capacidade de um hidrogel reter água está associada ao caráter hidrofílico de suas cadeias, que atraem moléculas de água, e à presença de uma rede que impede a dissolução completa. Na prática, o equilíbrio entre entrada de água e restrição imposta pela rede define o grau de intumescimento, a porosidade efetiva e a mobilidade interna do solvente (HOFFMAN, 2002; PEPPAS et al., 2000).

A rede pode ser estabilizada por ligações químicas (reticulação covalente) ou por interações físicas, como associações reversíveis, cristalitos, interações hidrofóbicas e, em alguns casos, reticulação iônica. A escolha do tipo de reticulação altera propriedades como estabilidade em meio aquoso, reversibilidade, sensibilidade a estímulos e comportamento durante o uso. Em aplicações como curativos, essa escolha é crítica porque afeta tanto o desempenho em contato com exsudato (fluido liberado pela ferida) quanto o manuseio e a remoção do material (HOFFMAN, 2002; HODGE et al., 2022).

A alta hidratação também se conecta ao transporte de moléculas. Como a água ocupa grande parte do volume do hidrogel, a difusão de fármacos e solutos ocorre através do domínio aquoso e é modulada pela densidade de reticulação, pelo tamanho de malha da rede e por interações entre soluto e polímero. Por isso, hidrogéis são frequentemente tratados como plataformas ajustáveis para liberação controlada, em que a cinética pode ser governada por difusão, degradação da rede, afinidade química ou combinações desses mecanismos (LI; MOONEY, 2016).

Além de hidratação e difusão, o comportamento mecânico de hidrogéis costuma ser viscoelástico, combinando resposta elástica (deformação reversível) com resposta dependente do tempo, como relaxação de tensões e amortecimento. Em curativos e membranas, essas características influenciam conformabilidade ao leito da ferida, estabilidade durante movimentos e resposta ao manuseio. Estudos de reologia enfatizam que parâmetros como módulo de armazenamento, módulo de perda e resposta em relaxação dependem da microestrutura da rede e das interações entre cadeias, conectando estrutura e resposta mecânica macroscópica (STOJKOV et al., 2021; CARVALHO; KUMAR, 2023).

### 3.2.2 Polímeros naturais e sintéticos em curativos e membranas

Hidrogéis e membranas para uso biomédico podem ser obtidos a partir de polímeros naturais, sintéticos ou combinações entre ambos. Polímeros naturais costumam ser associados à semelhança com componentes biológicos e à presença de grupos funcionais que favorecem interações com água e biomoléculas. Entre exemplos frequentemente citados em discussões gerais de curativos e matrizes poliméricas estão alginato, colágeno, gelatina, quitosana e ácido hialurônico, processáveis em filmes, hidrogéis, esponjas e outras morfologias (HOFFMAN, 2002; OLIVEIRA et al., 2023; SOLANKI et al., 2023).

Apesar dessas vantagens, materiais naturais podem apresentar limitações relevantes, como variabilidade entre lotes, menor previsibilidade de degradação e resistência mecânica insuficiente para certas exigências de manuseio. Por esse motivo, polímeros sintéticos aparecem com frequência em curativos avançados por

oferecerem maior reprodutibilidade e controle de propriedades. Revisões apontam materiais como PEG, PVA e poliuretanos como plataformas recorrentes em formulações para feridas, muitas vezes combinadas com outras fases para adicionar funcionalidades específicas (HOFFMAN, 2002; OLIVEIRA et al., 2023; SOLANKI et al., 2023).

Nesse cenário, blends e sistemas híbridos são estratégias comuns: combina-se a capacidade de hidratação e interação de polímeros naturais com a estabilidade e previsibilidade de polímeros sintéticos. Na literatura voltada a curativos, também é frequente a incorporação de cargas e aditivos, como nanopartículas, agentes antimicrobianos e sistemas de liberação, com o objetivo de adaptar o material às diferentes fases e desafios do reparo, especialmente em feridas crônicas (OP 'T VELD et al., 2020; LIN et al., 2025; SOLANKI et al., 2023).

### 3.2.3 Requisitos para materiais destinados a feridas e interfaces complexas

Curativos e membranas destinados ao reparo tecidual devem cumprir funções simultâneas. Em termos gerais, a literatura descreve como desejáveis: manutenção de ambiente úmido, capacidade de lidar com exsudato sem provocar maceração (amolecimento e dano do tecido por umidade excessiva), trocas gasosas adequadas, barreira contra contaminação e baixa aderência ao tecido para reduzir trauma na remoção e conforto ao paciente. Em hidrogéis, essas metas se conectam diretamente à alta retenção de água e à capacidade de absorção (HODGE et al., 2022; OP 'T VELD et al., 2020).

O desempenho depende de um equilíbrio entre hidratação, integridade e estabilidade: um material pode reter água e ainda assim falhar se não tiver resistência mecânica suficiente, se degradar rapidamente ou se perder integridade durante o uso. Por isso, revisões enfatizam que parâmetros como densidade de reticulação, arquitetura porosa, escolha do polímero e inclusão de reforços devem ser selecionados para atender simultaneamente a requisitos de hidratação, proteção e manuseio (OP 'T VELD et al., 2020; HODGE et al., 2022).

Em feridas crônicas e de difícil cicatrização, surgem exigências adicionais relacionadas ao controle de infecção, modulação do microambiente inflamatório e estímulo ao avanço do reparo. Nesse contexto, hidrogéis são discutidos não apenas como coberturas passivas, mas também como matrizes capazes de carregar e liberar ativos, incluindo agentes antimicrobianos e compósitos bioativos, além de permitir combinações com partículas e outras fases para ampliar funcionalidades (LIN et al., 2025; SOLANKI et al., 2023; LI; MOONEY, 2016).

### 3.3 ALGINATO

O alginato é um polissacarídeo aniônico de origem natural, amplamente utilizado em biomateriais devido à sua disponibilidade, biocompatibilidade e capacidade de formar hidrogéis em condições brandas, especialmente por reticulação iônica. Em aplicações biomédicas, destaca-se pela versatilidade de processamento, podendo ser empregado como solução precursora, hidrogel, filme ou membrana, bem como em formatos particulados e estruturas porosas (*scaffolds*), e pela possibilidade de modular propriedades por parâmetros relativamente simples de controle, como tamanho de cadeia, origem, concentração e modo de reticulação (LEE; MOONEY, 2012; DRAGET et al., 1997; ADERIBIGBE; BUYANA, 2018).

#### 3.3.1 Estrutura química e fatores que controlam propriedades

Quimicamente, o alginato é um copolímero linear formado por unidades de ácido  $\beta$ -D-manurônico (M) e  $\alpha$ -L-gulurônico (G), organizadas em blocos com diferentes sequências ao longo da cadeia (blocos ricos em M, ricos em G e blocos alternados MG) (LEE; MOONEY, 2012; DRAGET et al., 1997; FAN, 2014). Essa organização é central para compreender o comportamento do material, pois influencia a viscosidade da solução precursora, a facilidade de formação de gel, a rigidez e estabilidade após reticulação e a resposta em meio aquoso, incluindo intumescimento e manutenção de integridade (LEE; MOONEY, 2012; FU et al., 2011; DRAGET et al., 1997).

Entre as variáveis estruturais mais discutidas como determinantes do desempenho estão a razão M/G e a distribuição de blocos (relacionadas à densidade

de zonas de junção, isto é, à quantidade de regiões de ligação iônica entre cadeias por unidade de volume, e à rigidez após reticulação), a massa molar (impactando viscosidade e processabilidade) e a pureza do alginato, relevante para reprodutibilidade e para respostas biológicas em diferentes contextos (LEE; MOONEY, 2012; FAN, 2014; ADERIBIGBE; BUYANA, 2018).

### 3.3.2 Comportamento em solução e importância reológica para processamento

O alginato é comumente fornecido como alginato de sódio, solúvel em água, formando soluções viscosas que podem ser moldadas por técnicas simples, como vazamento da solução em molde (*solvent casting*), seguido de secagem. A viscosidade e o comportamento reológico dependem de concentração, massa molar e composição do alginato, afetando homogeneização, formação de filme contínuo e repetibilidade do processo (LEE; MOONEY, 2012; FU et al., 2011; DRAGET et al., 1997).

Fu et al. (2011) discutem a relação entre propriedades reológicas da solução e características do gel de alginato de cálcio, reforçando que parâmetros reológicos são indicativos práticos de processabilidade e do desempenho após gelificação/reticulação (FU et al., 2011). Em termos práticos, soluções muito diluídas podem dificultar a formação de filmes uniformes, enquanto soluções muito concentradas podem aumentar aprisionamento de bolhas e dificultar a mistura, especialmente quando há incorporação de fase particulada, como vidro bioativo.

### 3.3.3 Reticulação iônica com $\text{Ca}^{2+}$ e o modelo “egg-box”

Uma das propriedades mais exploradas do alginato em biomateriais é sua capacidade de formar hidrogéis por reticulação iônica com cátions divalentes, sendo  $\text{Ca}^{2+}$  (normalmente via cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ )) um dos reticulantes mais empregados pela simplicidade e eficiência (LEE; MOONEY, 2012; ADERIBIGBE; BUYANA, 2018; CANO-VICENT et al., 2022). O mecanismo clássico de formação das zonas de junção é descrito pelo modelo “egg-box”, proposto originalmente por Grant et al. (1973) e aprofundado por Braccini e Pérez (2001). Nesse modelo, segmentos ricos em unidades G organizam sítios favoráveis à coordenação com  $\text{Ca}^{2+}$ , formando

“pontes” entre cadeias e originando uma rede tridimensional (GRANT et al., 1973; BRACCINI; PÉREZ, 2001; LEE; MOONEY, 2012).

Do ponto de vista do processamento, a gelificação por  $\text{Ca}^{2+}$  pode ocorrer por difusão externa, quando o  $\text{Ca}^{2+}$  difunde do meio para o interior do material, ou por difusão interna, quando o  $\text{Ca}^{2+}$  é liberado gradualmente a partir de uma fonte interna menos solúvel (FAN, 2014). Essa distinção é relevante porque a gelificação muito rápida pode gerar heterogeneidade de densidade de reticulação ao longo da espessura, o que impacta intumescimento, integridade e propriedades mecânicas. Esse comportamento é coerente com discussões sobre efeito de concentração de  $\text{CaCl}_2$  e limitações de difusão em filmes (LILING et al., 2016).

#### 3.3.4 Produção de filmes/membranas de alginato: *solvent casting*, secagem e reticulação

A obtenção de filmes e membranas à base de alginato por rotas simples de laboratório geralmente envolve preparo de solução aquosa de alginato, deposição em molde (*solvent casting*), secagem controlada para formação do filme e reticulação posterior em solução contendo  $\text{Ca}^{2+}$  (por exemplo,  $\text{CaCl}_2$ ), frequentemente seguida de uma etapa de lavagem para remoção do excesso de sais. Essa rota é amplamente empregada por ser reprodutível, de baixo custo e compatível com infraestrutura laboratorial básica, além de permitir controle de espessura por volume depositado e área do molde (LEE; MOONEY, 2012; ADERIBIGBE; BUYANA, 2018; PEREIRA et al., 2013; CANO-VICENT et al., 2022; KAHYA et al., 2024).

Na etapa de *solvent casting*, parâmetros como viscosidade da solução, eliminação de bolhas, homogeneidade e tempo entre preparo e deposição influenciam a uniformidade do filme. Como discutido no item 3.3.2, a reologia da solução condiciona tanto a formação de um filme contínuo quanto a ocorrência de defeitos de processamento. Assim, a padronização de condições de preparo é importante para repetibilidade entre amostras (FU et al., 2011; LEE; MOONEY, 2012).

A secagem remove água e promove aproximação entre cadeias, originando um filme coeso por interações físicas. Entretanto, a estabilidade do material em água

depende principalmente da formação de uma rede iônica com  $\text{Ca}^{2+}$ , que limita dissolução e modula o intumescimento. Dessa forma, a secagem está associada à formação do filme, enquanto a reticulação atua como etapa de estabilização e ajuste de propriedades (LEE; MOONEY, 2012; CANO-VICENT et al., 2022; FAN, 2014).

### 3.3.5 Efeito da reticulação nas propriedades do filme

A reticulação iônica é uma das variáveis de maior impacto no desempenho de filmes e membranas de alginato, pois define a densidade de zonas de junção e influencia propriedades mecânicas, estabilidade em meio aquoso, permeabilidade e intumescimento. Em geral, maior disponibilidade de  $\text{Ca}^{2+}$  e maior tempo de contato aumentam o grau de reticulação, reduzindo mobilidade de cadeia e alterando a resposta em água. Contudo, concentrações elevadas podem favorecer reticulação rápida na superfície e limitar difusão para o interior, induzindo gradientes na espessura e maior variabilidade de propriedades (BRACCINI; PÉREZ, 2001; FAN, 2014; LILING et al., 2016).

Na prática, a seleção de concentração e tempo de reticulação deve buscar equilíbrio: reticulação suficiente para estabilizar o filme em água e manter integridade, sem induzir heterogeneidade pronunciada. Estudos mostram que variações de  $\text{CaCl}_2$  alteram significativamente propriedades físicas e mecânicas, reforçando que essa etapa deve ser tratada como parâmetro de projeto e não apenas como “passo final” do processo (LILING et al., 2016; GIZ et al., 2020).

### 3.3.6 Aplicações biomédicas e limitações do alginato

O alginato é explorado em diferentes formatos, com destaque para aplicações relacionadas a curativos e barreiras temporárias, devido à capacidade de absorver água/exsudato e manter ambiente úmido, além da facilidade de processamento em condições brandas. Filmes e membranas de alginato constituem uma plataforma recorrente em estudos de curativos e estruturas de cobertura, podendo receber modificações e combinações para ajustar desempenho e agregar funcionalidades (ADERIBIGBE; BUYANA, 2018; LEE; MOONEY, 2012; PEREIRA et al., 2013; KAHYA et al., 2024).

Nesse contexto, filmes de alginato reticulados com  $\text{Ca}^{2+}$  também são investigados como plataforma para agregar funcionalidades, incluindo abordagens com ação antimicrobiana/antiviral mediante modificações específicas, como uso de outros íons divalentes ou superfícies funcionalizadas. Esses desenvolvimentos reforçam a versatilidade do alginato como plataforma de filme biomédico e como matriz para compósitos e funcionalizações (CANO-VICENT et al., 2022; CANO-VICENT et al., 2023; KAHYA et al., 2024).

Em contrapartida, revisões apontam limitações bem estabelecidas: baixa adesão celular intrínseca (pela ausência de sítios específicos de ligação) e dependência de pureza e controle de impurezas para reprodutibilidade de respostas biológicas em alguns contextos. Por isso, a seleção do material e o controle de qualidade são aspectos relevantes quando se busca uso biomédico (LEE; MOONEY, 2012; FAN, 2014; ADERIBIGBE; BUYANA, 2018).

### 3.3.7 Estabilidade em meio aquoso, intumescimento e dissolução

Em meio aquoso, filmes de alginato reticulados ionicamente podem apresentar variações de intumescimento e estabilidade ao longo do tempo, pois a rede depende da densidade de reticulação, da composição do polímero e, sobretudo, das interações e trocas iônicas com o meio. Em filmes reticulados ionicamente, eletrólitos e cátions do ambiente podem promover troca iônica e redistribuição de cargas, afetando a estabilidade das zonas de junção e alterando o intumescimento ao longo do tempo. Assim, mesmo sem degradação enzimática relevante em certas condições, pode ocorrer perda gradual de integridade por troca iônica e dissolução, dependendo do meio e da formulação (LEE; MOONEY, 2012; FAN, 2014).

Dessa forma, ensaios de intumescimento (*swelling*) e estabilidade em meios simulados são particularmente relevantes para caracterizar filmes e membranas de alginato, pois conectam diretamente processamento (reticulação e espessura) com desempenho em condições aquosas. Esses ensaios permitem avaliar capacidade de absorção, variações de massa e manutenção de integridade estrutural, parâmetros

essenciais para aplicações biomédicas em ambientes úmidos (ADERIBIGBE; BUYANA, 2018; PEREIRA et al., 2013; GIZ et al., 2020).

### **3.4 VIDROS BIOATIVOS**

Os vidros bioativos constituem uma classe de biomateriais projetada para reagir de maneira controlada em contato com fluidos fisiológicos, modificando a própria superfície e liberando íons para o meio. Essa resposta química é a base do termo “bioativo”, em vez de apenas permanecer estável, o material interage com o ambiente e pode induzir a formação de uma camada mineral na interface, frequentemente associada ao comportamento de ligação ao osso (osseointegração) observada para determinadas composições de vidro bioativo (HENCH, 2006; JONES, 2013; KOKUBO; TAKADAMA, 2006).

No contexto de regeneração tecidual, essa característica é particularmente relevante porque a resposta do material ocorre no local de contato e depende de fenômenos que podem ser avaliados em laboratório, como alterações superficiais e mineralização. Em sistemas compósitos, como membranas poliméricas contendo partículas bioativas, a matriz fornece forma e manuseio, enquanto a fase de vidro bioativo contribui com a reatividade e sinais químicos associados à bioatividade (RAHAMAN et al., 2011; JONES, 2013; FIUME et al., 2018).

A evolução dos vidros bioativos está ligada a uma mudança de paradigma, passando de soluções baseadas em materiais predominantemente ‘inertes’ para soluções que interagem com o organismo e favorecem eventos benéficos de integração. O conceito de bioatividade ganhou força quando composições vítreas específicas demonstraram capacidade de se ligar ao osso por meio de reações de superfície, estabelecendo uma nova classe de materiais para aplicações relacionadas ao reparo ósseo e, posteriormente, à engenharia de tecidos (HENCH, 2006; HENCH, 2013; JONES, 2013).

Com o amadurecimento do campo, a literatura passou a enfatizar que o desempenho dos vidros bioativos depende não apenas de “ser biocompatível”, mas de controlar composição, taxa de reação e forma de uso. Esse desenvolvimento

acompanha necessidades clínicas persistentes em reconstrução óssea e enxertia, além do interesse em ampliar os formatos aplicáveis, como partículas, recobrimentos e arquiteturas porosas, o que possibilitou expandir a utilização em diferentes cenários (RAHAMAN et al., 2011; FIUME et al., 2018; BAINO; HAMZEHLOU; KARGOZAR, 2018).

#### 3.4.1 Composição e estrutura: como a rede do vidro controla reatividade e bioatividade

Para compreender por que certos vidros são bioativos, é útil considerar a ideia de rede vítrea. Em um vidro silicato, a estrutura consiste em uma rede tridimensional de ligações envolvendo silício e oxigênio. Nessa linguagem, alguns óxidos atuam como formadores de rede (como  $\text{SiO}_2$ ), compondo a espinha dorsal estrutural do vidro, outros atuam como modificadores de rede (como  $\text{Na}_2\text{O}$  e  $\text{CaO}$ ), reduzindo o grau de polimerização e tornando o material mais suscetível à interação com água (BRAUER, 2015; JONES, 2013).

Em termos práticos, os modificadores tornam a rede menos “fechada”, facilitando trocas iônicas e aumentando a reatividade em meio aquoso. Essa diferença estrutural tem consequência direta: redes mais polimerizadas tendem a ser mais duráveis quimicamente e reagem menos; redes menos polimerizadas tendem a reagir mais facilmente, favorecendo transformações superficiais associadas à bioatividade, desde que a dissolução permaneça controlada (BRAUER, 2015; JONES, 2013).

A literatura utiliza o conceito de conectividade de rede (*network connectivity*) como indicador simplificado do grau de polimerização da rede silicatada. Conectividades menores estão associadas a maior suscetibilidade à hidrólise e à troca iônica, conectividades maiores tendem a indicar maior durabilidade e menor reatividade. Assim, a conectividade ajuda a relacionar composição com comportamento em meio aquoso e a entender por que variações composicionais podem alterar significativamente a resposta bioativa (BRAUER, 2015; JONES, 2013).

Uma composição clássica discutida como referência é a 45S5, frequentemente descrita, em % em massa, como 45%  $\text{SiO}_2$ , 24,5%  $\text{Na}_2\text{O}$ , 24,5%  $\text{CaO}$  e 6%  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Essa formulação é amplamente citada por apresentar elevada reatividade e resposta bioativa marcante (HENCH, 2006; HENCH; JONES, 2015).

#### 3.4.2 Reação em meio aquoso e formação de camada mineral

A característica central dos vidros bioativos é que sua superfície se transforma em contato com solução aquosa. A sequência descrita na literatura envolve troca iônica entre íons do vidro e do meio, alteração de pH local e ataque à rede silicatada, evoluindo para uma camada superficial rica em sílica (comumente descrita como gel de sílica). Sobre essa camada, cálcio e fosfato passam a se acumular e precipitar, culminando na formação de uma apatita do tipo hidroxiapatita carbonatada, frequentemente descrita como semelhante ao mineral do osso (HENCH, 2006; JONES, 2013; BRAUER, 2015).

A relevância dessa camada é que, como o osso possui uma fase mineral baseada em apatita, a formação de uma camada mineral semelhante na superfície do biomaterial cria uma interface mais compatível com tecido mineralizado e está associada ao processo de osseointegração descrito para biomateriais bioativos (KOKUBO; TAKADAMA, 2006; JONES, 2013).

#### 3.4.3 Liberação iônica e relevância biológica

Além da formação de camada mineral, os vidros bioativos liberam íons ao meio durante sua dissolução controlada. Enquanto a troca iônica é um evento inicial na interface (com substituição de íons do vidro por íons da solução), a dissolução envolve a liberação efetiva de espécies para o meio, alterando a composição iônica do microambiente ao redor do material. Revisões discutem que esses produtos de dissolução podem influenciar atividades celulares e etapas do reparo tecidual, reforçando a ideia de biomateriais que atuam não apenas por presença física, mas também por sinais químicos (HOPPE; GÜLDAL; BOCCACCINI, 2011; RAHAMAN et al., 2011; HENCH; JONES, 2015).

Do ponto de vista conceitual, dois processos ajudam a conectar essa discussão à regeneração: osteogênese, referente à formação de osso novo, e angiogênese,

referente à formação de novos vasos sanguíneos, essencial para suprimento de oxigênio e nutrientes em tecidos em regeneração. A literatura discute relações entre produtos de dissolução e eventos associados a osteogênese e angiogênese, com dependência de composição, taxa de dissolução e condições do meio (RAHAMAN et al., 2011; HOPPE; GÜLDAL; BOCCACCINI, 2011).

O avanço do campo também envolve composições ajustadas e dopagens com íons específicos para modular reatividade e efeitos biológicos, indicando que composição e cinética de dissolução são variáveis de projeto relevantes quando se busca direcionar respostas desejadas (HOPPE; GÜLDAL; BOCCACCINI, 2011; RAHAMAN et al., 2011).

#### 3.4.4 Avaliação de bioatividade em laboratório: SBF como ensaio de triagem e suas limitações

Uma forma prática de observar a tendência de formação de camada mineral em condições controladas é o ensaio em fluido corporal simulado (*Simulated Body Fluid* - SBF), solução com concentrações iônicas próximas às do plasma sanguíneo. Esse ensaio é utilizado para verificar se o material induz a formação de uma camada de apatita em condições padronizadas, permitindo comparação entre amostras (KOKUBO; TAKADAMA, 2006; JONES, 2013).

A literatura sistematiza a utilidade do SBF como ferramenta de previsão e triagem, discutindo correlações entre formação de apatita em SBF e bioatividade óssea *in vivo* (KOKUBO; TAKADAMA, 2006). Ao mesmo tempo, por ser um modelo químico, o SBF não reproduz a complexidade biológica completa, portanto, seus resultados devem ser interpretados como indicadores comparativos e não como substitutos de ensaios biológicos e clínicos (KOKUBO; TAKADAMA, 2006; JONES, 2013).

#### 3.4.5 Vantagens, limitações e implicações de uso

Os vidros bioativos se destacam por combinarem dois aspectos que, em conjunto, ajudam a explicar sua relevância em biomateriais. O primeiro é a capacidade

de promover transformações superficiais em meio fisiológico, incluindo a formação de uma camada mineral na interface. O segundo é a liberação controlada de íons durante a reação em solução, capaz de modificar o microambiente local e influenciar eventos associados ao reparo tecidual. Esses mecanismos sustentam o interesse contínuo por vidros bioativos em aplicações de regeneração, especialmente quando se busca um material que não atue apenas como “preenchimento”, mas que interaja com o meio de forma ativa (JONES, 2013; HOPPE; GÜLDAL; BOCCACCINI, 2011; RAHAMAN et al., 2011; HENCH; JONES, 2015).

Ao mesmo tempo, por serem materiais vítreos, suas limitações de projeto também são bem estabelecidas. A fragilidade e a baixa tolerância a defeitos dificultam seu uso em situações estruturais sob carga, o que favorece o emprego em formatos como partículas e grânulos, recobrimentos e arquiteturas porosas, em que a função principal está mais associada à resposta de superfície e à reatividade em solução do que ao suporte mecânico direto (RAHAMAN et al., 2011; BAINO; HAMZEHLU; KARGOZAR, 2018; FIUME et al., 2018). Além disso, a taxa de dissolução e as alterações do microambiente local dependem fortemente da composição e das condições de exposição, o que torna necessário controlar a reatividade para evitar comportamento excessivamente rápido ou instável, principalmente em contato prolongado com fluidos (JONES, 2013; BRAUER, 2015).

Essas características ajudam a entender por que existem exemplos clínicos consolidados em que o vidro bioativo é aplicado na forma particulada. Um exemplo recorrente é o uso dos vidros bioativos em terapia periodontal, isto é, em abordagens voltadas à regeneração do periodonto, que é o conjunto de tecidos que sustentam o dente, incluindo a gengiva (tecido mole) e o osso alveolar (tecido mineralizado). Em defeitos periodontais, a aplicação local de grânulos de vidro bioativo é discutida como uma estratégia para apoiar o preenchimento e a reparação de defeitos ósseos ao redor do dente, atuando como enxerto sintético bioativo. Nesse contexto, a dissolução controlada e as reações de superfície do vidro podem contribuir para uma interface mineralizada e para a liberação iônica local, favorecendo condições mais propícias ao reparo de defeitos ósseos (NICHOLSON, 2022). Além do uso particulado, vidros bioativos também podem ser empregados como revestimentos sobre substratos

estruturalmente resistentes, como implantes metálicos, combinando a função mecânica do suporte com uma resposta superficial mais favorável à osteointegração (JONES, 2013; RAHAMAN et al., 2011).

Diante dessas limitações e possibilidades de aplicação, torna-se natural o interesse por sistemas combinados em que o vidro bioativo contribui com a reatividade e a bioatividade, enquanto outra fase fornece forma, manuseio e estabilidade macroscópica em ambiente úmido. Essa lógica aparece de forma recorrente em discussões sobre compósitos e sistemas híbridos voltados à regeneração, justamente como resposta prática às limitações mecânicas intrínsecas do vidro e à necessidade de controlar a cinética de reação em meio fisiológico (JONES, 2013; FIUME et al., 2018; BAINO; HAMZEHLOU; KARGOZAR, 2018).

### **3.5 COMPÓSITOS ALGINATO–VIDRO BIOATIVO: ESTADO DA ARTE**

A combinação entre alginato e vidro bioativo tem sido explorada como estratégia para reunir, em um único material, características dificilmente obtidas por uma única fase. Em geral, o alginato contribui com processabilidade em meio aquoso, capacidade de formar hidrogéis por reticulação iônica e possibilidade de obtenção de formatos flexíveis, como filmes, membranas e matrizes porosas. O vidro bioativo agrega bioatividade por mecanismos associados à dissolução iônica e à formação de camada superficial rica em fosfato de cálcio (frequentemente descrita como apatita) em meio fisiológico, além de permitir modular respostas locais por meio da composição do vidro e de sua morfologia (BOCCACCINI et al., 2010; SERGI et al., 2020; SREENA et al., 2024).

Essa classe de compósitos aparece em diferentes contextos de engenharia de tecidos e reparo, cobrindo desde arquiteturas porosas voltadas à regeneração óssea até configurações mais próximas de curativos e membranas bioativas para tecidos moles. A diversidade de rotas de fabricação e aplicações reflete a versatilidade do par “hidrogel polimérico + fase vítrea bioativa”, mas também evidencia desafios como controle de homogeneidade, estabilidade em meio aquoso e equilíbrio entre

integridade mecânica e reatividade (BOCCACCINI et al., 2010; EROL-TAYGUN et al., 2019; SERGI et al., 2020).

A motivação para incorporar vidro bioativo ao alginato é transformar uma matriz polimérica altamente hidratável em um sistema com função bioativa mais pronunciada. Revisões discutem que compósitos vidro–polímero podem contornar limitações clássicas do vidro bioativo isolado, como fragilidade, ao atribuir à fase polimérica parte do papel estrutural e de processamento, mantendo a contribuição bioativa do vidro (BOCCACCINI et al., 2010; EROL-TAYGUN et al., 2019; SREENA et al., 2024).

Em compósitos com polímeros naturais, como alginato, destaca-se também a lógica de microambiente químico. A dissolução do vidro bioativo tende a liberar íons e modificar o meio local, enquanto a matriz de alginato controla a entrada de água e a difusão de espécies no compósito, modulando como o fluido acessa a superfície do vidro e como os íons liberados se distribuem no material. Essa perspectiva aparece como justificativa para o uso de vidro bioativos em compósitos destinados a reparo e regeneração, inclusive quando se considera a incorporação de agentes terapêuticos para obtenção de sistemas multifuncionais (SERGI et al., 2020; SREENA et al., 2024; BARGAVI et al., 2024).

Além disso, a morfologia e a rota de síntese do vidro bioativo (particulado micrométrico/nanomaterial, vidro obtido por sol-gel, vidro bioativo mesoporoso) são tratadas como variáveis de projeto por alterar cinética de dissolução, interação com a matriz polimérica e resposta em meio fisiológico (BOCCACCINI et al., 2010; FAN, 2014; LUO et al., 2012).

### 3.5.1 Rotas de fabricação reportadas e relação com o formato final

A literatura sobre alginato–vidro bioativo mostra forte relação entre rota de fabricação e aplicação. Em regeneração óssea, são frequentes arcabouços (*scaffolds*), produzidos por rotas que priorizam porosidade interconectada. Nesses sistemas, o alginato pode atuar como matriz/ligante processável em meio aquoso, enquanto o vidro bioativo fornece a fase funcional. Há exemplos tanto de estruturas

porosas obtidas por processamento convencional quanto de abordagens por manufatura aditiva (impressão 3D) sob condições brandas, com maior controle de geometria e arquitetura de poros (HATTON et al., 2019; LUO et al., 2017).

Há também uma linha consistente de trabalhos que combina vidro bioativo mesoporoso com alginato, neste caso, a ênfase está na microestrutura do próprio vidro, explorando a mesoporosidade para aumentar a área superficial e reatividade e, simultaneamente, viabilizar incorporação de moléculas bioativas. Nessa abordagem, a microestrutura do vidro bioativo é tratada como plataforma que, combinada à matriz polimérica, pode sustentar estratégias de liberação controlada e resposta bioativa (LUO et al., 2012; FAN, 2014).

Para filmes e membranas, uma rota amplamente empregada envolve dispersar vidro bioativo em solução aquosa de alginato, moldar por *solvent casting*, secar e realizar reticulação iônica posterior. Um exemplo alinhado a essa lógica é o trabalho de TÜRE et al. (2019), que desenvolveu membranas de alginato contendo vidro bioativo dopado com cobre, preparadas por *solvent casting* e reticuladas por imersão em  $\text{CaCl}_2$ , com lavagem e secagem após reticulação (TÜRE et al., 2019). Trabalhos correlatos mostram que essa rota apresenta robustez e reprodutibilidade para produzir membranas de alginato–vidro bioativo, mesmo em aplicações não biomédicas, reforçando seu valor como estratégia metodológica (TÜRE et al., 2023).

Além desses exemplos, surgem morfologias alternativas, como curativos fibrosos contendo vidro bioativo. Nessa configuração, a estrutura fibrosa tende a apresentar maior área superficial e maior facilidade de troca com o meio, favorecendo absorção de fluidos e interação rápida com o microambiente local (por exemplo, com o exsudato). Nessa configuração, o vidro bioativo permanece como componente funcional do sistema, contribuindo com reatividade/liberação iônica, enquanto a morfologia em fibras favorece contato e transporte. (HOMAEIGOHAR et al., 2022).

### 3.5.2 Efeitos do vidro bioativo nas propriedades do compósito

A incorporação de vidro bioativo modifica propriedades de transporte e estabilidade da matriz de alginato em meio aquoso. Em termos gerais, a presença de

uma fase inorgânica particulada altera microestrutura, porosidade efetiva, interação com água e resposta mecânica, sendo recorrente a necessidade de controlar dispersão e fração de carga para evitar heterogeneidade e perda de integridade (BOCCACCINI et al., 2010; SERGI et al., 2020; SREENA et al., 2024).

Em sistemas com vidro bioativo de alta área superficial, como vidro mesoporoso, a interface alginato–vidro e a cinética de troca com o meio tendem a ser intensificadas, o que impacta reatividade em SBF e comportamento do compósito em imersões prolongadas (LUO et al., 2012; FAN, 2014). Isso se conecta diretamente às métricas frequentemente avaliadas em membranas e hidrogéis: intumescimento, manutenção de forma, variação de massa, alterações morfológicas e evolução de superfície após exposição a meios aquosos.

A presença do vidro bioativo também é explorada para introduzir funcionalidades adicionais ao compósito. Estudos voltados a curativos e membranas multifuncionais investigam combinações do vidro bioativo com outros componentes inorgânicos e moléculas bioativas, buscando respostas como atividade antibacteriana e melhoria do reparo em modelos de feridas. Um exemplo é o desenvolvimento de bandagens/membranas baseadas em compósitos com vidro bioativo e óxidos metálicos em matriz de alginato, com avaliação de desempenho em cicatrização e ação antimicrobiana (BARGAVI et al., 2024). Esses trabalhos refletem uma tendência de evoluir o compósito de um sistema binário para plataformas multifuncionais, com aumento de complexidade de formulação e avaliação (SREENA et al., 2024; BARGAVI et al., 2024).

### 3.5.3 Evidências de bioatividade e abordagens de caracterização mais recorrentes

A avaliação de bioatividade em compósitos alginato–vidro bioativo frequentemente segue a lógica consolidada para vidros bioativos: observar, após imersão em SBF, sinais de deposição de fosfato de cálcio (frequentemente na forma de apatita) na superfície e mudanças químicas compatíveis com a formação de camada rica em Ca–P. Em estudos com vidro bioativo mesoporoso e alginato, a evolução dessa camada é discutida como indicativo de que a fase vítrea permanece

funcional dentro do compósito, mesmo na presença da matriz polimérica (LUO et al., 2012; FAN, 2014).

As técnicas mais reportadas incluem microscopia para observar deposição e mudanças morfológicas, análises espectroscópicas e difração para identificar assinaturas químicas e fases cristalinas associadas à apatita, além de avaliações de variação de massa e intumescimento durante a imersão. Em compósitos de alginato com vidro bioativo, esse conjunto de evidências é utilizado para conectar mudanças superficiais em SBF ao potencial de bioatividade do sistema (LUO et al., 2012; FAN, 2014; TÜRE et al., 2019; BEGINES et al., 2022).

Paralelamente, revisões ressaltam que, em compósitos vidro–polímero, a interpretação deve considerar fenômenos próprios da matriz polimérica, como intumescimento, reorganização estrutural e troca iônica, que podem alterar a cinética aparente de deposição. Por isso, é comum integrar diferentes técnicas e discutir bioatividade como evidências convergentes, e não como um único marcador isolado (BOCCACCINI et al., 2010; SERGI et al., 2020; SREENA et al., 2024).

#### 3.5.4 Tendências e pontos de atenção para membranas alginato-vidro bioativo obtidas por *solvent casting* e reticulação iônica

Embora exista um volume expressivo de trabalhos em *scaffolds* e arquiteturas complexas, também há espaço para estudos que priorizem rotas simples, reproduzíveis e compatíveis com processamento aquoso, especialmente quando o objetivo é obter membranas flexíveis para atuar como barreira, interface ou suporte temporário em ambientes úmidos. Nesse cenário, a rota baseada em *solvente casting* e reticulação por  $\text{CaCl}_2$  se destaca por exigir poucos reagentes, dispensar solventes orgânicos e permitir comparação direta entre formulações pela variação controlada da fração de vidro bioativo (TÜRE et al., 2019).

Além disso, discussões recentes em biomateriais têm reforçado que a distância entre resultados promissores em bancada e adoção clínica permanece um gargalo, e que propostas com maior potencial translacional tendem a privilegiar processos robustos, escalonáveis e com controle de qualidade viável, evitando complexidade

quando ela não é essencial para cumprir a função pretendida. Nessa lógica, estudar membranas produzidas por rotas acessíveis e bem controláveis ajuda a construir uma base comparável para avanços futuros, inclusive quando se pensa em padronização e custo (MENDES; PRASAD; CONDE, 2025; BAI; SU, 2023).

Em paralelo, observa-se tendência de expansão funcional do compósito: dopagens do vidro bioativo, inclusão de óxidos metálicos e incorporação de fármacos e moléculas bioativas aparecem como caminhos para agregar efeito antibacteriano, modular inflamação e favorecer cicatrização, ampliando o uso do compósito para aplicações em tecidos moles e feridas complexas, sem restringi-lo ao contexto ósseo clássico (HOMAEIGO HAR et al., 2022; BARGAVI et al., 2024; SREENA et al., 2024). Ao lado dessas tendências, permanecem desafios que justificam estudos mais sistemáticos, como definir condições de fabricação que produzam membranas homogêneas, avaliar estabilidade e intumescimento de forma comparável, e verificar se a fase vítrea mantém capacidade de induzir alterações superficiais compatíveis com bioatividade após imersão em SBF (SERGI et al., 2020; TÜRE et al., 2019; BEGINES et al., 2022).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

O polímero empregado como matriz foi alginato de sódio (PA, Êxodo Científica). A fase bioativa foi constituída por vidro bioativo particulado com formulação 45S5, produzido por processo de fritagem em uma empresa parceira.

Para a síntese do vidro, os precursores carbonato de cálcio (98%, Lafan), carbonato de sódio (99%, Lafan), pentóxido de fósforo (99,5%, Êxodo Científica) e sílica (99,9%, Sigma-Aldrich) foram homogeneizados manualmente em recipiente apropriado com auxílio de espátula. Os parâmetros do processo de fusão não foram disponibilizados pela empresa parceira. Foi utilizado um cadinho virgem de cordierita-alumina, sem especificações adicionais informadas.

Após a fritagem, o material foi cominuído em moinho gira-jarro (Servitech, CT-12248), em jarro de alta alumina com bolas de alta alumina, em meio contendo etanol (98%, Êxodo Científica), por 12 h. Em seguida, o pó foi seco em estufa (Quimis, Q317M-23) a 100 °C por 24 h e posteriormente peneirado em peneira 325 mesh (44 µm). O material obtido foi acondicionado em recipiente fechado.

Para reticulação iônica foram preparadas soluções aquosas de cloreto de cálcio dihidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (PA, Êxodo Científica). Em todas as etapas de preparo foi utilizada água destilada.

Para o preparo da solução de SBF foi utilizado NaCl,  $\text{NaHCO}_3$ , KCl,  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (Sigma-Aldrich, grau ACS), além de solução de HCl 1 mol/L (Dinâmica Química) para ajuste de pH e solução de penicilina/estreptomicina (Pen-Strep, 10 000 U/mL; Gibco – Thermo Fisher Scientific) como medida de controle microbiológico, e água destilada.

## 4.2 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL E FORMULAÇÕES

Foram produzidos quatro grupos de membranas, combinando duas formulações (alginato puro e alginato com vidro bioativo) e duas condições de reticulação ( $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L e  $\text{CaCl}_2$  0,5 mol/L).

A obtenção das membranas foi realizada por *solvent casting* seguido de reticulação iônica por difusão externa em solução aquosa de  $\text{CaCl}_2$ .

## 4.3 PRODUÇÃO DAS MEMBRANAS POR SOLVENT CASTING E RETICULAÇÃO IÔNICA

### 4.3.1 Preparo da solução de alginato

A solução polimérica foi preparada dissolvendo-se alginato de sódio em água destilada até concentração de 2,5% (m/m). Para isso, a água destilada foi adicionada a um béquer e o alginato foi incorporado gradualmente sob agitação mecânica, de modo a reduzir formação de grumos e favorecer hidratação homogênea. A mistura foi mantida em agitador mecânico tipo hélice, por volta de 1500 rpm até completa homogeneização. Quando necessário, foi deixada em repouso por breve período de tempo para a saída das bolhas de ar incorporadas durante a mistura (Figura 1).

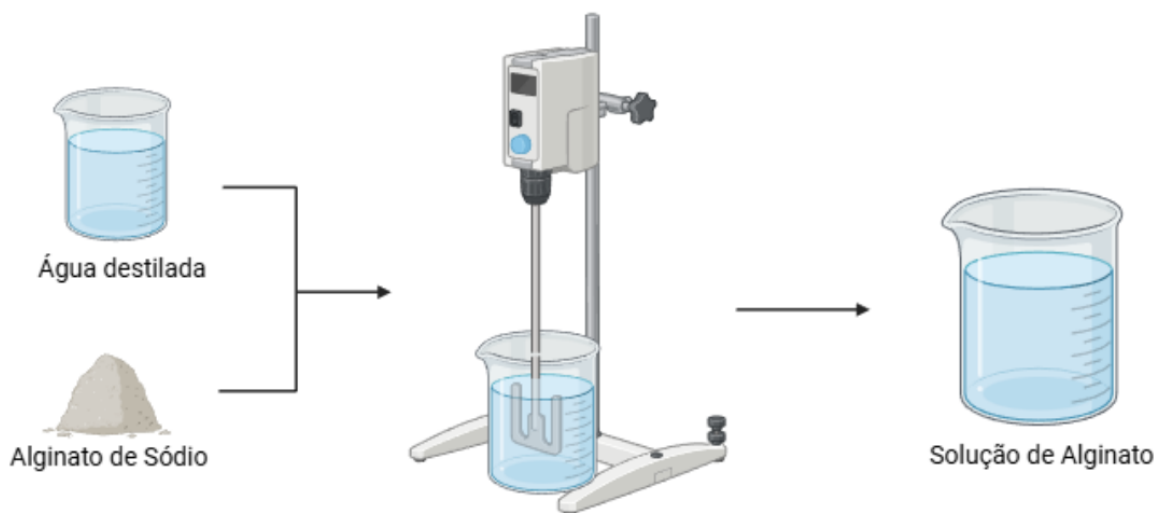
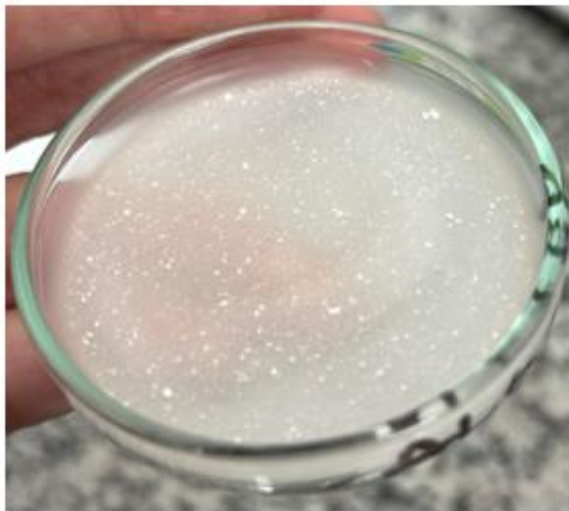


Figura 1 - Preparo da solução de alginato por agitação mecânica.

#### 4.3.2 Preparo da suspensão de alginato com vidro bioativo

Antes da incorporação do vidro bioativo às formulações compósitas, o material particulado foi peneirado em peneira de 325 mesh (44  $\mu\text{m}$ ). Essa etapa foi adotada para reduzir a presença de aglomerados e estreitar a faixa granulométrica, favorecendo a dispersão mais uniforme das partículas na matriz polimérica, além de melhorar a reprodutibilidade entre lotes e minimizar heterogeneidades locais (por exemplo, regiões com excesso de partículas e variação de espessura/porosidade) (Figura 2).



SEM PENEIRAR



PENEIRADO

Figura 2 - Diferença de membranas produzidas com vidro bioativo sem peneiramento e com peneiramento (325 mesh), evidenciando redução de heterogeneidades.

Inicialmente foi preparado a solução de alginato 2,5% (m/m) conforme Seção 4.3.1. Em seguida, adicionou-se o vidro bioativo peneirado à solução polimérica sob agitação mecânica, de modo a obter uma suspensão contendo 1,0% (m/m) de vidro bioativo em relação à massa total da mistura. A mistura foi mantida em agitador mecânico tipo hélice, por volta de 1500 rpm até homogeneização, buscando minimizar aglomerados e obter distribuição mais uniforme do particulado (Figura 3).

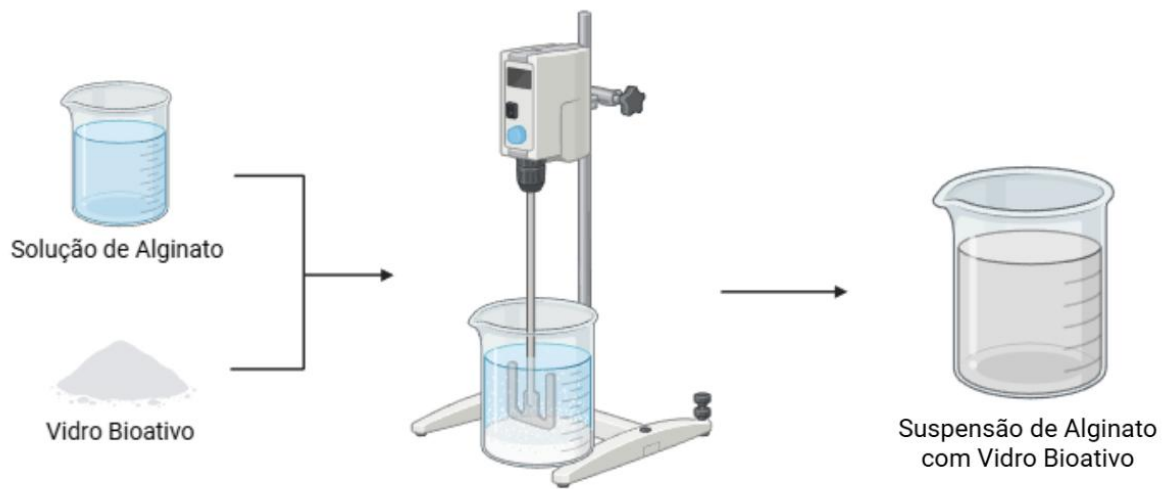


Figura 3 - Preparo da suspensão de alginato com vidro bioativo por agitação mecânica.

#### 4.3.3 Moldagem por *solvent casting* e secagem inicial

A moldagem feita é igual para ambas as formulações (alginato puro e alginato com vidro bioativo). Ela foi realizada em placas de Petri de vidro (diâmetro 10 cm), utilizando 50g de solução por placa. Após a adição, a solução foi distribuída até recobrimento uniforme do fundo (Figura 4).

As placas foram submetidas à secagem em estufa a 40 °C, mantida com abertura parcial para favorecer a circulação de ar. As membranas foram retiradas da estufa quando apresentavam aspecto seco e destacamento da placa sem deformação significativa.

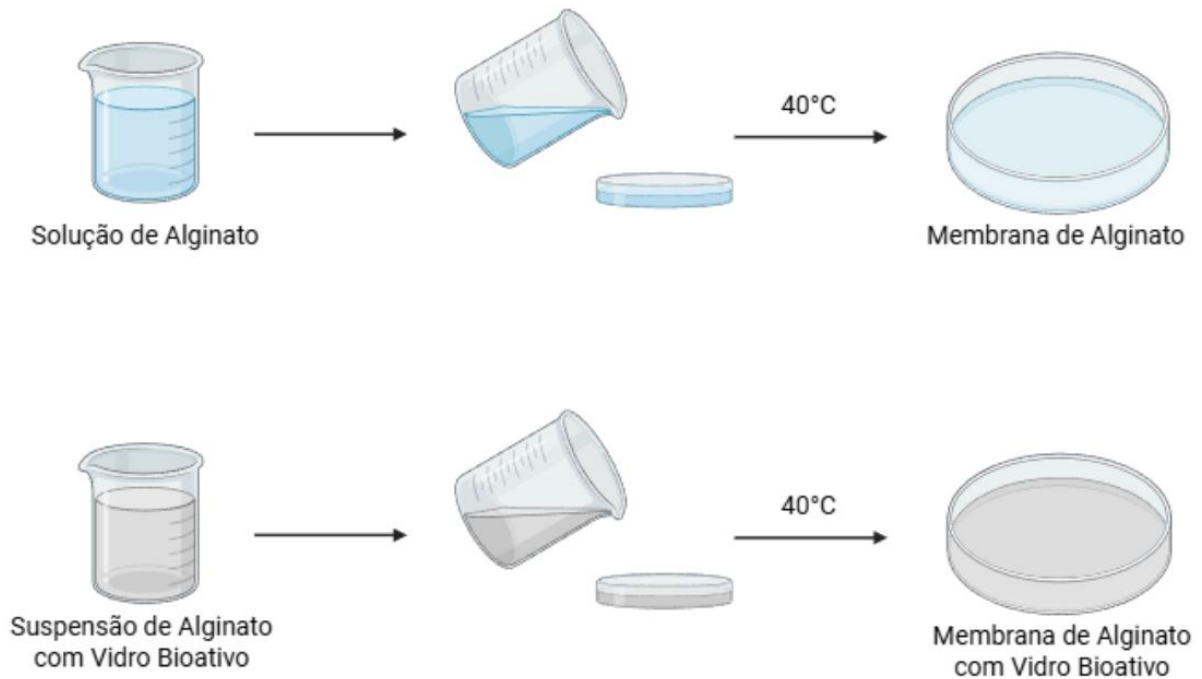


Figura 4 - Esquema de obtenção das membranas de alginato e de alginato com vidro bioativo por *solvent casting* e secagem a 40 °C.

#### 4.3.4 Preparo das soluções de $\text{CaCl}_2$ e reticulação iônica

Foram preparadas duas soluções aquosas de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , com concentrações de 0,1 mol/L e 0,5 mol/L, utilizando água destilada. As massas necessárias de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  foram determinadas por cálculo estequiométrico, segundo a Equação (1):

$$m = C \cdot V \cdot MM \quad \text{Equação (1)}$$

Em que  $m$  é a massa de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (g),  $C$  é a concentração (mol/L),  $V$  é o volume da solução (L) e  $MM$  é a massa molar do  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (147,01 g/mol).

O cloreto de cálcio dihidratado foi pesado em balança analítica, dissolvido em volume parcial de água destilada sob agitação até completa dissolução e, em seguida, o volume foi completado para o valor final utilizando um balão volumétrico.

A reticulação foi realizada após a secagem inicial, por imersão das membranas em soluções aquosas de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,1 mol/L ou 0,5 mol/L), à temperatura

ambiente, utilizando-se volume elevado de solução reticulante ( $\approx 500$  mL por membrana) para garantir excesso de íons  $\text{Ca}^{2+}$  e condições reprodutíveis de difusão externa. O tempo total de reticulação foi padronizado em 60 minutos para todas as condições. Durante a reticulação, foi realizada movimentação manual ocasional do banho, a fim de evitar sobreposição e favorecer difusão homogênea de  $\text{Ca}^{2+}$ .

Após o tempo de reticulação, as membranas foram lavadas para remoção do excesso de sais. Para isso, cada membrana foi mergulhada por 30 segundos em um recipiente contendo água destilada, sendo esse procedimento repetido por três ciclos sucessivos, com renovação completa da água a cada ciclo.

#### 4.3.5 Secagem final e armazenamento

Após a lavagem, as membranas foram secas em temperatura ambiente, em ambiente com circulação de ar, até a estabilização do aspecto visual e manuseio. Em seguida, foram armazenadas em recipiente limpo e fechado, protegidas de umidade e poeira, até a realização dos ensaios.

A Tabela 1 compila as formulações avaliadas e as principais condições de processamento utilizadas.

Tabela 1 – Codificação das composições e condições de processamento das membranas produzidas.

| <b>Código</b> | <b>Matriz polimérica</b> | <b>Vidro Bioativo</b> | <b><math>\text{CaCl}_2</math></b> | <b>Reticulação</b> |
|---------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
| ALG-0,1       | Alginato 2,5% (m/m)      | 0%                    | 0,1 mol/L                         | 60 min             |
| ALG-0,5       | Alginato 2,5% (m/m)      | 0%                    | 0,5 mol/L                         | 60 min             |
| ALG/BG-0,1    | Alginato 2,5% (m/m)      | 1,0% (m/m)            | 0,1 mol/L                         | 60 min             |
| ALG/BG-0,5    | Alginato 2,5% (m/m)      | 1,0% (m/m)            | 0,5 mol/L                         | 60 min             |

## 4.4 ENSAIOS E CARACTERIZAÇÕES

### 4.4.1 Intumescimento durante a reticulação iônica

O ensaio de intumescimento durante a reticulação iônica foi realizado para acompanhar o ganho de massa das membranas ao longo do tempo de imersão em solução de  $\text{CaCl}_2$ , comparando o efeito da concentração do banho (0,1 mol/L e 0,5 mol/L) e da presença de vidro bioativo particulado.

Foram avaliadas quatro condições, membranas de alginato puro e de alginato contendo vidro bioativo, reticuladas em soluções de  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L e 0,5 mol/L (ALG-0,1; ALG-0,5; ALG/BG-0,1; ALG/BG-0,5).

Para o ensaio, as membranas secas não reticuladas foram pesadas e submetidas à reticulação. O procedimento de reticulação seguiu o descrito na Seção 4.3.4.

Em tempos pré-definidos, as membranas foram retiradas do banho, o excesso superficial de solução foi removido por enxugamento leve com papel absorvente (sem compressão), na sequência as amostras eram pesadas para obtenção da massa no tempo  $t$  ( $m_t$ ). Em seguida, retornavam ao banho até a próxima leitura.

Para a solução de 0,1 mol/L, as pesagens foram realizadas a cada 10 min, por se tratar de uma condição em que a reticulação tende a evoluir de forma mais gradual. Para a solução de 0,5 mol/L, adotaram-se intervalos mais curtos no início, com intervalos de pesagem de 5 em 5 minutos nas primeiras etapas, devido à maior velocidade de formação da rede em concentrações mais altas. Em ambos os casos, buscou-se equilibrar resolução temporal e mínima perturbação do processo, reduzindo o número de retiradas quando não era necessário.

O intumescimento foi expresso como razão de intumescimento (*swelling ratio* - SR), definido pela Equação (2):

$$SR = \frac{m_t}{m_{seco}} \quad \text{Equação (2)}$$

Em que  $m_t$  é a massa medida no tempo  $t$  e  $m_{seco}$  é a massa seca inicial (antes da reticulação).

#### 4.4.2 Intumescimento em SBF

O ensaio de intumescimento em SBF foi conduzido para avaliar o ganho de massa das membranas em meio iônico complexo, em condição de curto prazo, permitindo comparar o efeito da concentração de reticulação ( $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L e 0,5 mol/L) e da incorporação de vidro bioativo particulado (1,0% m/m) na cinética de hidratação. O SBF foi preparado conforme descrito na Seção 4.1.

Foram avaliadas quatro formulações (ALG-0,1; ALG-0,5; ALG/BG-0,1; ALG/BG-0,5), com  $n = 4$  amostras por condição. As membranas foram inicialmente pesadas no estado seco (massa seca inicial,  $m_{seco}$ ) e, em seguida, imersas individualmente em béqueres contendo 200 mL de SBF por membrana, mantidos à temperatura ambiente.

Em tempos pré-definidos (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90 min), as amostras foram retiradas do meio, e o excesso superficial de solução foi removido por enxugamento leve com papel absorvente (sem compressão). O procedimento de enxugamento foi aplicado de forma padronizada entre amostras, visando apenas remover o excesso superficial de solução. Na sequência, as membranas foram pesadas para obtenção da massa no tempo  $t$  ( $m_t$ ) e retornaram ao SBF até a próxima leitura.

O intumescimento foi expresso como *swelling ratio* (SR), calculado conforme a Equação (2).

#### 4.4.3 Variação de massa em SBF (estabilidade/degradação)

A variação de massa das membranas durante a imersão em solução simuladora de fluido corporal (SBF) foi utilizada como um indicador global do comportamento do material em meio aquoso fisiologicamente relevante, contemplando simultaneamente fenômenos de hidratação, trocas iônicas e possível perda de constituintes solúveis. O ensaio foi conduzido para as quatro formulações

(ALG-0,1; ALG-0,5; ALG/BG-0,1; ALG/BG-0,5), utilizando uma membrana por béquer contendo 200 mL de SBF, mantidos a 37  C, com renova o semanal do meio. O SBF foi preparado conforme descrito na Se o 4.1.

As amostras, previamente reticuladas e secas, foram inicialmente pesadas para determina o da massa seca inicial ( $m_{seco}$ ). Após 3 semanas de imersão, as membranas foram retiradas do SBF e pesadas ainda úmidas, apenas removendo o excesso superficial de soluço por enxugamento leve com papel absorvente (sem compressão), para obten o da massa úmida ao final do ensaio ( $m_{ mido}$ ). Em seguida, as amostras foram submetidas a uma etapa de lavagem rápida em água destilada com o objetivo de remover excesso de soluço e sais superficialmente retidos, e então secas em estufa para determina o da massa seca final ( $m_{final}$ ).

Para interpreta o dos resultados, foram calculados: a razão de hidrata o após 3 semanas ( $RH$ ), definida pela Equa o (3):

$$RH = \frac{m_{úmido}}{m_{seco}} \quad \text{Equa o (3)}$$

E a varia o relativa de massa seca, utilizada como indicador líquido de perda de massa do material, definida pela Equa o (4):

$$\Delta m_{seco}(\%) = \frac{m_{final} - m_{seco}}{m_{seco}} \quad \text{Equa o (4)}$$

Os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão, com  $n = 4$  para cada condi o.

#### 4.4.4 Difrac o de Raios X (DRX)

A difrac o de raios X (DRX) foi utilizada para caracterizar o vidro bioativo (matéria-prima) e avaliar altera es mineralógicas em membranas compósitas de alginato contendo vidro bioativo após ensaio em SBF. A análise do vidro bioativo na condi o de matéria-prima fornece um padrão de referência das fases presentes antes do contato com o meio, auxiliando a interpreta o dos difratogramas obtidos após a imersão em SBF, etapa na qual podem ocorrer rea es de superfície e/ou

precipitação de produtos sobre a amostra. O SBF foi preparado conforme descrito na Seção 4.1.

Após o período de 3 semanas de imersão em SBF, as membranas foram retiradas do meio, lavadas com água destilada para remoção do excesso de solução e sais superficialmente aderidos, e então secas em estufa antes da análise. Considerando que a secagem pode favorecer a cristalização de resíduos do meio sobre a superfície, a interpretação dos difratogramas também levou em conta a possibilidade de identificação de fases associadas ao SBF.

As análises de DRX foram realizadas em um difratômetro MiniFlex600 (Rigaku), empregando radiação Cu K $\alpha$ , passo angular de 0,05° e velocidade de varredura de 10 °/min, na faixa de 2 $\theta$  de 15 a 60°. As amostras foram analisadas na condição seca. A identificação das fases foi conduzida por comparação do padrão experimental com cartas-padrão de referência (base ICDD), selecionando-se as fases compatíveis com as posições e intensidades relativas dos picos observados.

#### 4.4.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia por dispersão de energia (EDS)

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi empregada para avaliar qualitativamente a morfologia superficial e a seção transversal das membranas, bem como para identificar, de forma semiquantitativa, elementos associados a regiões de interesse por meio de espectroscopia por dispersão de energia (EDS). Foram selecionadas seis condições de membranas: alginato puro pré-reticulação (ALG-pré), membrana compósita alginato com vidro bioativo pré-reticulação (ALG/BG-pré), membranas compósitas reticuladas em CaCl<sub>2</sub> 0,1 mol/L (ALG/BG-0,1) e 0,5 mol/L (ALG/BG-0,5), e as mesmas condições após imersão em SBF por 3 semanas (ALG/BG-0,1-SBF e ALG/BG-0,5-SBF). As análises foram realizadas em microscópio Hitachi TM3030, com aquisição de imagens em diferentes ampliações. Para observação da seção transversal, as amostras foram fraturadas para expor a região interna. De modo geral, as amostras foram fixadas em suporte apropriado para análise, sem necessidade de preparos adicionais relevantes para o escopo deste

trabalho. Quando aplicável, foram obtidos espectros EDS em regiões selecionadas, com o objetivo de auxiliar a interpretação de depósitos e recobrimentos observados nas micrografias.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 ASPECTO MACROSCÓPICO DAS MEMBRANAS

A avaliação macroscópica foi realizada de forma qualitativa, com base em inspeção visual e manuseio das membranas nas principais etapas do processamento. Como as condições de reticulação (0,1 e 0,5 mol/L de  $\text{CaCl}_2$ ) não resultaram em diferenças visuais evidentes, esta seção foca na comparação entre as duas formulações: alginato (ALG) e alginato com vidro bioativo (ALG/BG).

No estado seco (após *solvent casting* e secagem inicial), as membranas de alginato apresentaram-se transparentes, com aparência homogênea e filme contínuo. Já as membranas ALG/BG apresentaram coloração branca, com a presença de múltiplos pontos claros distribuídos no filme, compatíveis com a presença do particulado de vidro bioativo disperso na matriz (Figura 5). Esse contraste visual entre as formulações manteve-se tanto no estado hidratado quanto após reticulação e secagem, funcionando como um indicativo macroscópico da incorporação do particulado.

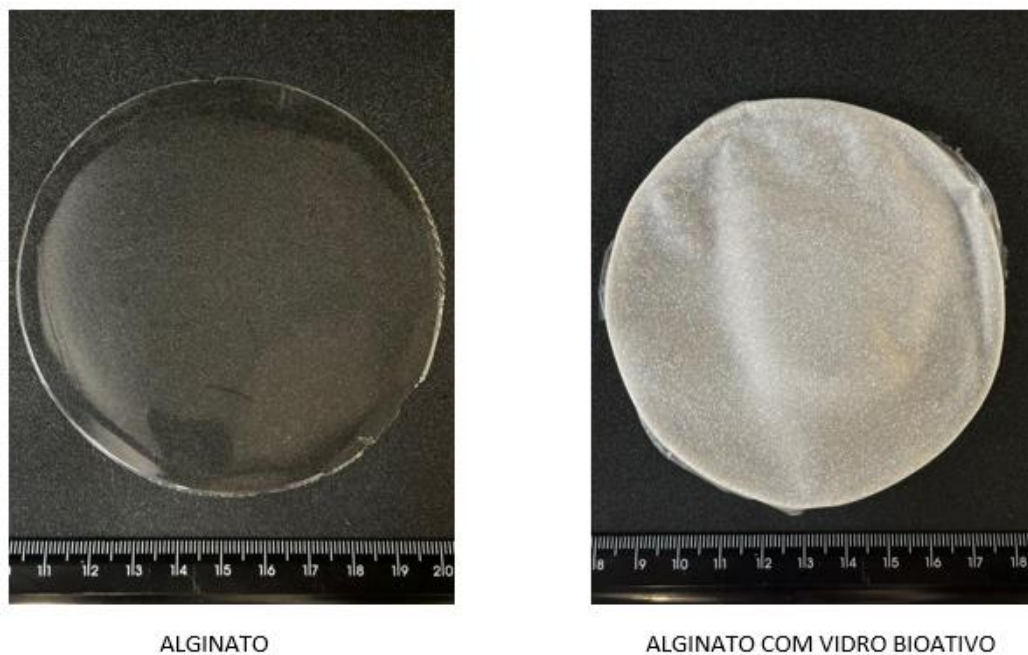


Figura 5 - Aspecto macroscópico das membranas no estado seco sem reticulação: alginato e alginato com vidro bioativo.

Quanto ao manuseio, antes da reticulação (membranas secas), ambas as formulações eram maleáveis e fáceis de manipular, sem comportamento rígido pronunciado. Ainda assim, foi possível perceber diferença entre as formulações, com as membranas contendo vidro bioativo apresentando um pouco mais de rigidez e sensação tátil distinta em relação às membranas de alginato puro, coerente com a presença de uma fase particulada na matriz. Durante a reticulação em meio aquoso, observou-se aumento de maleabilidade, com as membranas tornando-se mais flexíveis quando hidratadas, o que é consistente com a elevada afinidade do alginato por água e com a formação de um sistema altamente hidratado durante a imersão.

Após a secagem pós-reticulação, as membranas passaram a apresentar comportamento bem mais rígido, com redução acentuada de maleabilidade. Nessa etapa também foi observado que as membranas deformaram e contraíram parcialmente durante a secagem (Figura 6), o que sugere variações dimensionais associadas à reorganização da rede polimérica e à perda de água após a etapa de reticulação iônica. Essas observações macroscópicas não substituem as análises quantitativas (como intumescimento, variação de massa e caracterizações estruturais), mas ajudam a contextualizar o comportamento das membranas ao longo do processamento e a interpretar, de forma integrada, as tendências observadas nos ensaios em meio aquoso.



ALGINATO



ALGINATO COM VIDRO BIOATIVO

Figura 6 - Aspecto macroscópico das membranas após reticulação no estado seco: alginato e alginato com vidro bioativo.

## 5.2 INTUMESCIMENTO DURANTE A RETICULAÇÃO IÔNICA

As curvas de *swelling ratio* (SR) em função do tempo (Figura 7) evidenciam um efeito claro da concentração do banho reticulante sobre a absorção de água e a cinética de estabilização da rede. Para  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L, observou-se maior intumescimento, com SR na faixa de aproximadamente 2,6 a 3,8 vezes a massa seca, enquanto em  $\text{CaCl}_2$  0,5 mol/L o intumescimento foi significativamente menor, com SR na faixa aproximada de 1,5 a 2,1.

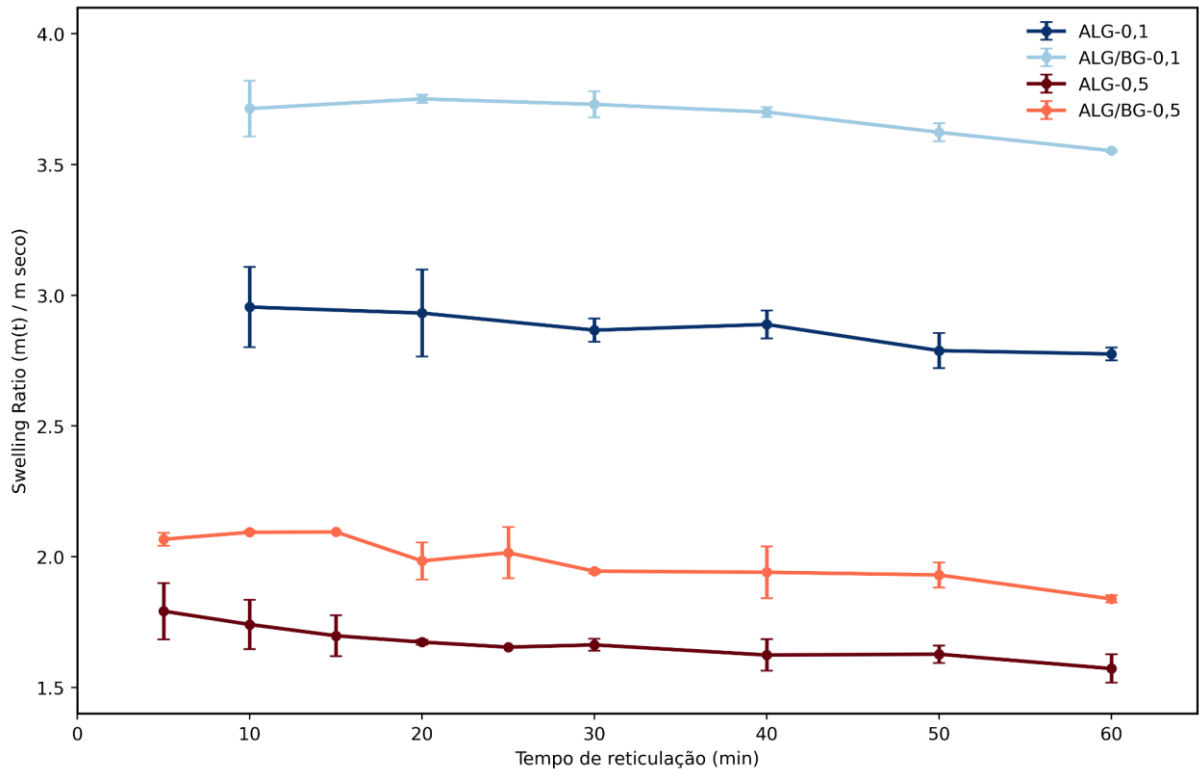


Figura 7 - Evolução do *swelling ratio* (SR =  $m(t)/m$  seco) em função do tempo de reticulação para membranas de alginato (ALG) e alginato/vidro bioativo (ALG/BG) reticuladas em soluções de  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L e 0,5 mol/L. Os valores correspondem à média  $\pm$  desvio-padrão ( $n = 2$ ).

Esse comportamento é consistente com o mecanismo clássico de gelificação iônica do alginato descrito pelo modelo “*egg-box*”, em que maiores disponibilidades de  $\text{Ca}^{2+}$  tendem a aumentar a densidade de zonas de junção (principalmente envolvendo blocos ricos em  $\alpha$ -L-gulurônico (G)), levando a uma rede mais compacta e com menor mobilidade de cadeia, o que limita a entrada e retenção de água (GRANT et al., 1973; BRACCINI; PÉREZ, 2001). Em termos de processamento por difusão externa, concentrações mais elevadas de  $\text{CaCl}_2$  também podem intensificar a formação rápida de uma camada superficial mais densamente reticulada, o que altera o transporte de íons e a evolução temporal das propriedades na espessura do filme (LILING et al., 2016).

Além da diferença de magnitude, as curvas mostraram diferenças na cinética. Para a concentração de 0,1 mol/L, as variações do SR ocorrem de maneira mais gradual ao longo do tempo, mantendo-se estáveis até por volta de 40 minutos. Em 0,5

mol/L, o SR muda rapidamente, por volta de 15 minutos a curva das duas membranas apresentou queda mais pronunciada. Para quantificar essa diferença cinética, a razão  $SR(20)/SR_{m\acute{a}x}$  foi utilizada como indicado, permitindo avaliar a fração do inchaço máximo atingida após 20 minutos de reticulação (Tabela 2), e mostrou que, em 0,5 mol/L, uma fração muito alta do intumescimento máximo já havia sido atingida em 20 min, enquanto em 0,1 mol/L a aproximação ao máximo ocorreu de forma mais lenta, refletindo a menor força motriz de reticulação e difusão efetiva de  $Ca^{2+}$  ao longo do tempo.

Tabela 2 - Parâmetros de *swelling* das membranas durante a reticulação.

| <b>Condição</b> | <b>SR<sub>máx</sub></b> | <b>SR(20)/SR<sub>máx</sub></b> | <b>SR<sub>final</sub>/SR(60)</b> |
|-----------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| ALG-0,1         | 2,96 ± 0,150            | 0,992 ± 0,005                  | 0,923 ± 0,012                    |
| ALG/BG-0,1      | 3,78 ± 0,020            | 0,993 ± 0,001                  | 0,927 ± 0,027                    |
| ALG-0,5         | 1,79 ± 0,110            | 0,936 ± 0,062                  | 0,966 ± 0,008                    |
| ALG/BG-0,5      | 2,10 ± 0,001            | 0,947 ± 0,033                  | 0,943 ± 0,014                    |

Em ambas as concentrações, observou-se uma redução do SR após certo tempo, esse comportamento é compatível com processos de reorganização da rede iônica e expulsão de água fracamente ligada (sinérese), em que a estrutura do gel/filme evolui para um arranjo mais estável ao longo do tempo de reticulação, diminuindo o volume de água retida (BLANDINO et al., 1999).

A comparação entre a massa no tempo de 60 minutos e a massa úmida final (massa medida após o processo de lavagem inicial das amostras descrito no item 4.3.3) indicou que as amostras atingiram um estado relativamente estável após 60 minutos, com razão Final/60 tipicamente na faixa de 0,90 a 0,97 (Tabela 2). Esse

resultado sugere que o tempo de 60 minutos, embora superior ao necessário para atingir o pico de intumescimento máximo em algumas condições, favorece a estabilização do material e reduz variações associadas a etapas subsequentes de manuseio.

A incorporação de vidro bioativo (ALG/BG) levou a um aumento consistente do *swelling* em relação às membranas de alginato puro, em ambas as concentrações de  $\text{CaCl}_2$ . Em termos médios, o aumento foi mais evidente em 0,1 mol/L ( $\approx 9\%$ ) do que em 0,5 mol/L ( $\approx 3\%$ ), sugerindo que o efeito da fase particulada é parcialmente “suprimido” quando a rede polimérica se torna mais densamente reticulada.

Esse resultado pode ser interpretado a partir de três contribuições plausíveis, coerentes com o comportamento de compósitos polímero - fase inorgânica em meio aquoso: a presença do particulado pode aumentar o volume livre e criar microdomínios interfaciais capazes de reter água; superfícies silicatadas podem apresentar caráter hidrofílico e favorecer retenção local; e a presença de uma fase inorgânica pode alterar a microestrutura efetiva do filme, afetando difusão e distribuição de água (SERGI et al., 2020; TÜRE et al., 2019). Em concentrações mais altas de  $\text{Ca}^{2+}$ , a maior densidade de reticulação tende a dominar o comportamento, reduzindo a sensibilidade do SR a variações microestruturais induzidas pelo particulado, o que explica a diferença menor observada em 0,5 mol/L.

Apesar de o máximo de SR ocorrer antes de 60 minutos em todas as condições (especialmente em 0,5 mol/L), o uso de 60 min como tempo padrão mostrou-se adequado por três motivos: garante tempo suficiente para difusão externa e consolidação da rede ao longo da espessura; reduz a influência de estados transientes próximos ao pico, que podem amplificar variações entre amostras; favorece um estado mais estável, evidenciado pela razão Final/60 próxima da unidade. Assim, o ensaio de *swelling* durante a reticulação iônica não apenas descreve a cinética de formação do material, mas também fornece suporte experimental para a padronização do processamento e para a comparação posterior entre formulações e caracterizações.

Por fim, deve-se ressaltar que o número de réplicas utilizadas para esse ensaio foi reduzido ( $n = 2$  para cada formulação (ALG-0,1; ALG-0,5; ALG/BG-0,1; ALG/BG-0,5)), de modo que as conclusões são apresentadas como tendências consistentes e coerentes com a literatura, e não como inferências estatísticas. Ainda assim, as diferenças entre 0,1 mol/L e 0,5 mol/L foram suficientemente marcantes para validar o controle de propriedades por concentração de reticulante, em concordância com estudos sobre gelificação de alginato e influência de condições de reticulação (BLANDINO et al., 1999; LILING et al., 2016).

Do ponto de vista do projeto do material, os resultados confirmam que a concentração de  $\text{CaCl}_2$  é um parâmetro de projeto capaz de modular a densidade de rede e o swelling, e a incorporação de vidro bioativo altera de forma mensurável o comportamento de absorção, especialmente em condições de reticulação mais brandas (Figura 8), o que é relevante para o desenvolvimento de membranas com propriedades ajustáveis.

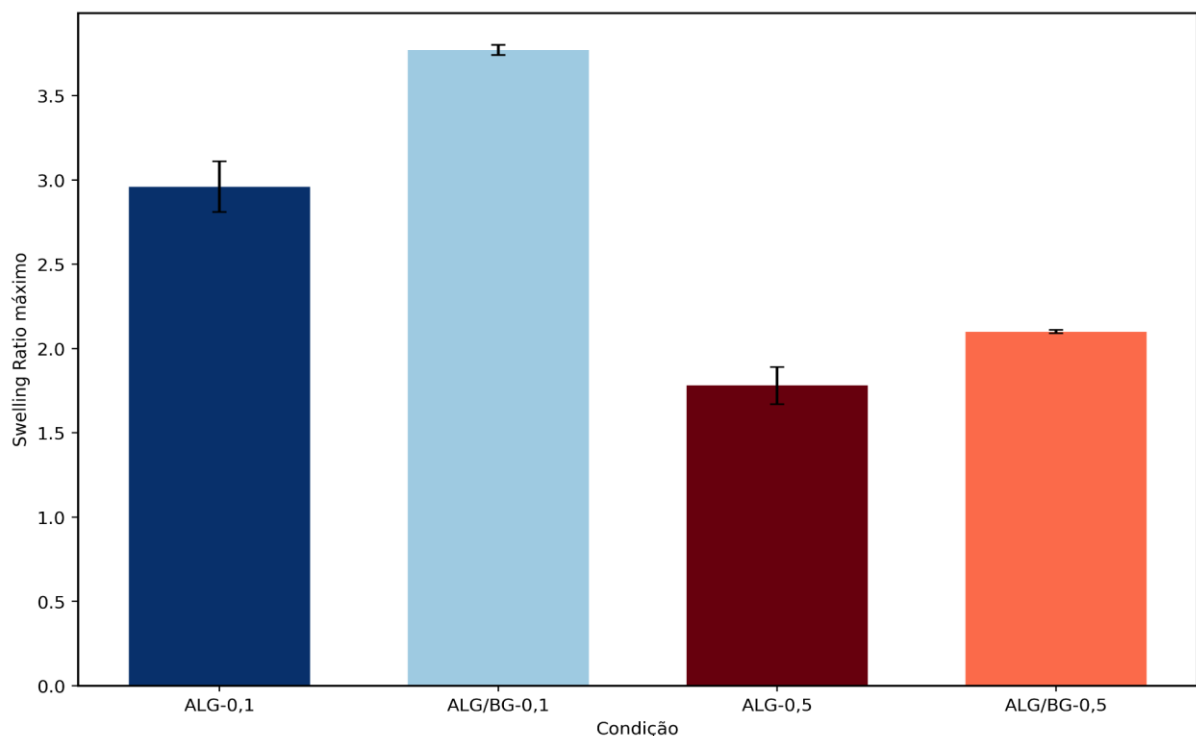


Figura 8 - *swelling ratio* máximo das membranas de alginato (ALG) e alginato/vidro bioativo (ALG/BG) reticuladas em soluções de  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L e 0,5 mol/L. Os valores correspondem à média  $\pm$  desvio-padrão ( $n = 2$ ).

### 5.3 INTUMESCIMENTO EM SBF

A Tabela 3 e as curvas SR(t) (Figura 9) mostram que todas as formulações apresentam aumento progressivo de massa ao longo de 90 min em SBF, refletindo a entrada e retenção de solução no interior das membranas. Em termos gerais, o comportamento observado é coerente com a natureza hidrofílica do alginato e com o fato de que, mesmo reticuladas, essas redes poliméricas podem incorporar volume significativo de meio aquoso, especialmente quando a densidade de reticulação é mais baixa (BRACCINI; PÉREZ, 2001; CHEN et al., 2024).

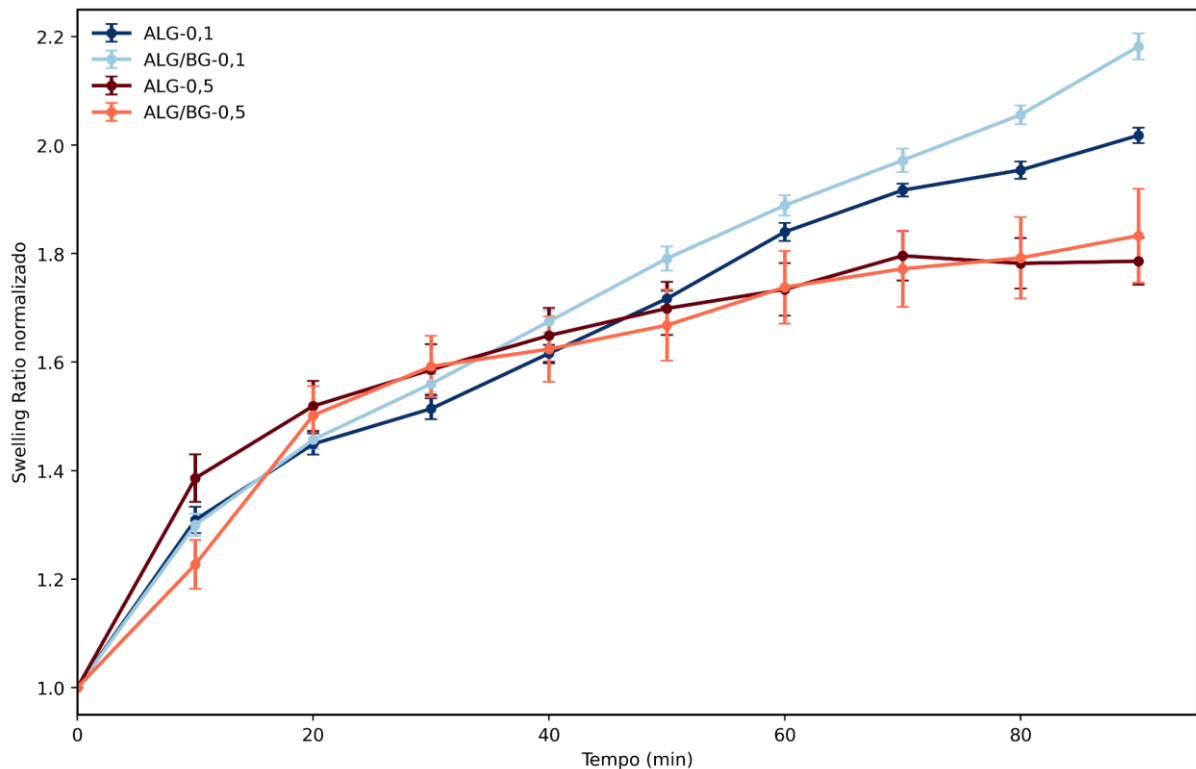


Figura 9 - Evolução do *swelling ratio* normalizado em função do tempo para membranas de alginato (ALG) e alginato/vidro bioativo (ALG/BG) reticuladas em soluções de  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L e 0,5 mol/L. Os valores foram normalizados em relação ao estado inicial ( $t = 0$ ) e correspondem à média  $\pm$  erro padrão da média (SEM,  $n = 4$ ).

Tabela 3 - Evolução do *swelling ratio* normalizado ( $SR/SR_0$ ) em função do tempo de imersão em SBF para as diferentes formulações.

| <b>Tempo (min)</b> | <b>ALG-0,1</b> | <b>ALG-0,5</b> | <b>ALG/BG-0,1</b> | <b>ALG/BG-0,5</b> |
|--------------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| 0                  | 1,000 ± 0,000  | 1,000 ± 0,000  | 1,000 ± 0,000     | 1,000 ± 0,000     |
| 10                 | 1,309 ± 0,049  | 1,386 ± 0,088  | 1,300 ± 0,041     | 1,227 ± 0,090     |
| 20                 | 1,449 ± 0,039  | 1,519 ± 0,093  | 1,457 ± 0,034     | 1,502 ± 0,107     |
| 30                 | 1,514 ± 0,039  | 1,586 ± 0,094  | 1,560 ± 0,036     | 1,592 ± 0,113     |
| 40                 | 1,616 ± 0,032  | 1,649 ± 0,102  | 1,675 ± 0,040     | 1,624 ± 0,121     |
| 50                 | 1,717 ± 0,029  | 1,699 ± 0,098  | 1,791 ± 0,044     | 1,668 ± 0,131     |
| 60                 | 1,840 ± 0,033  | 1,734 ± 0,097  | 1,889 ± 0,037     | 1,738 ± 0,134     |
| 70                 | 1,917 ± 0,024  | 1,796 ± 0,091  | 1,972 ± 0,043     | 1,772 ± 0,141     |
| 80                 | 1,954 ± 0,032  | 1,782 ± 0,093  | 2,056 ± 0,034     | 1,792 ± 0,150     |
| 90                 | 2,018 ± 0,028  | 1,786 ± 0,087  | 2,182 ± 0,048     | 1,833 ± 0,173     |

Ao comparar as condições de reticulação, as membranas reticuladas em 0,1 mol/L atingiram SR mais elevado ao final do ensaio do que as correspondentes reticuladas em 0,5 mol/L, tanto para alginato puro quanto para o compósito. Aos 90 min, ALG-0,5 atingiu  $SR = 1,786 \pm 0,087$ , enquanto ALG-0,1 atingiu  $SR = 2,018 \pm 0,028$ , isso representa um aumento de aproximadamente 18,7% do intumescimento, esse comportamento se mantém entre as membranas de ALG/BG, conforme mostra a Tabela 4. Esse resultado é consistente com a expectativa de que soluções reticulantes mais concentradas promovem uma rede iônica mais densa (maior densidade de zonas de junção  $Ca^{2+}$ -alginato), restringindo a mobilidade de cadeia e limitando a incorporação de solução ao longo do tempo (GRANT et al., 1973; BRACCINI; PÉREZ, 2001). Em SBF, embora ocorram interações adicionais por se

tratar de um meio multiiônico, a resposta de curto prazo tende a ser fortemente governada pela estrutura reticulada de partida e pela difusão/transportes associados na matriz (LILING et al., 2016).

A presença de vidro bioativo também afetou o intumescimento. Na condição 0,1 mol/L, a incorporação particulada elevou o SR final de  $2,018 \pm 0,028$  (ALG-0,1) para  $2,182 \pm 0,048$  (ALG/BG-0,1), representando um aumento de aproximadamente 6,1%, esse comportamento se mantém entre as membranas reticuladas com solução de  $\text{CaCl}_2$  0,5 mol/L, conforme mostra a Tabela 4, sugerindo aumento da retenção de solução quando há fase inorgânica dispersa. Em termos de interpretação, esse aumento de SR em compósitos pode estar associado à criação de microdomínios interfaciais polímero-partícula e à retenção local de solução nas regiões ao redor do particulado, enquanto o efeito da concentração de  $\text{CaCl}_2$  continua governando a “capacidade base” de hidratação da rede. (SERGI et al., 2020; CHEN et al., 2024).

Tabela 4 - Síntese de comparações percentuais sobre: a variação relativa do intumescimento em SBF (60 a 90 min); os efeitos da concentração de  $\text{CaCl}_2$ ; e da presença de vidro bioativo.

| <b>Comparação</b>   | <b>Métrica</b>                   | <b>Resultado (≈)</b> |
|---|----------------------------------|----------------------|
| <b>Efeito da concentração de <math>\text{CaCl}_2</math></b> | ALG: (0,1 mol/L vs 0,5 mol/L)    | 18,7%                |
|   | ALG/BG: (0,1 mol/L vs 0,5 mol/L) | 18,0%                |
| <b>Efeito do vidro bioativo</b>                             | 0,1 mol/L: (ALG/BG vs ALG)       | 6,1%                 |
|   | 0,5 mol/L: (ALG/BG vs ALG)       | 6,7%                 |
| <b>Varição relativa de SR</b>                               | 60 a 90 min (ALG-0,1)            | 9,8%                 |
|   | 60 a 90 min (ALG-0,5)            | 3,1%                 |
|   | 60 a 90 min (ALG/BG-0,1)         | 15,7%                |
|   | 60 a 90 min (ALG/BG-0,5)         | 4,7%                 |

Do ponto de vista cinético, observa-se que as condições 0,5 mol/L tendem a apresentar uma aproximação mais rápida de um comportamento quase estacionário após cerca de 60 min (menor incremento médio de SR entre 60 e 90 min), ao passo que as condições 0,1 mol/L, especialmente ALG/BG-0,1, mantêm aumento mais pronunciado até o final do intervalo analisado. Esse contraste é compatível com discussões de que redes mais densas limitam tanto a magnitude do intumescimento quanto sua evolução temporal em meio aquoso. (LILING et al., 2016; BRACCINI; PÉREZ, 2001).

Por fim, vale notar que, em ensaios com pesagens sucessivas, parte da variabilidade, sobretudo em tempos iniciais, pode ser influenciada por aspectos operacionais, como o grau de enxugamento superficial antes da pesagem e a rapidez do manuseio entre retirada e leitura. Isso é particularmente relevante quando se observam dispersões mais altas em determinados pontos, porém, sem comprometer a tendência global que se mantém consistente: reticulação em 0,5 mol/L reduz o SR de forma sistemática, e a incorporação de vidro bioativo tende a elevar a hidratação, principalmente na condição de reticulação mais branda (0,1 mol/L). Essa leitura também se alinha aos resultados de intumescimento durante a reticulação iônica discutidos anteriormente, nos quais a concentração de  $\text{CaCl}_2$  se mostrou determinante para modular a densidade de rede e, conseqüentemente, o ganho de massa por intumescimento (GRANT et al., 1973; BRACCINI; PÉREZ, 2001).

#### **5.4 VARIAÇÃO DE MASSA EM SBF (ESTABILIDADE/DEGRADAÇÃO)**

A Tabela 5 resume os resultados da razão de hidratação e da variação relativa de massa seca após 3 semanas em SBF. De forma geral, as amostras apresentaram aumento expressivo de massa no estado úmido ( $\text{RH} > 1$ ), seguido de redução da massa seca final em relação à massa seca inicial ( $\Delta m_{seco} < 0$ ), indicando que a exposição prolongada ao SBF promoveu simultaneamente hidratação do sistema e perda líquida de massa seca. Esse comportamento é compatível com o que se discute para hidrogéis iônicos e compósitos com fase bioativa em meios aquosos: a matriz polimérica retém grande quantidade de solução, enquanto ocorrem processos como trocas iônicas e solubilização/extração de frações menos estáveis, além de reações

superficiais e precipitação de sais em diferentes escalas (CHEN et al., 2024; SCHUMACHER et al., 2021; GINSAC et al., 2011).

Tabela 5 - Variação de massa seca das membranas após 3 semanas de imersão em SBF.

| <b>Condição</b>   | <b>RH (-)</b> | <b><math>\Delta m_{seco}</math> (%)</b> |
|-------------------|---------------|---|
| <b>ALG-0,1</b>    | 2,629 ± 0,030 | -7,8 ± 3,0                              |
| <b>ALG/BG-0,1</b> | 2,726 ± 0,070 | -13,2 ± 0,4                             |
| <b>ALG-0,5</b>    | 1,760 ± 0,025 | -14,2 ± 1,0                             |
| <b>ALG/BG-0,5</b> | 1,704 ± 0,022 | -15,4 ± 0,3                             |

Em termos de hidratação após 3 semanas, as membranas reticuladas em 0,1 mol/L apresentaram razões RH maiores do que as correspondentes reticuladas em 0,5 mol/L. Esse resultado é coerente com a diferença de densidade de reticulação esperada entre as condições, uma vez que redes menos densas tendem a permitir maior entrada e retenção de solução ao longo do tempo. Na prática, isso significa que a condição 0,1 mol/L permaneceu mais “hidratada” em equilíbrio com o meio, enquanto a condição 0,5 mol/L tendeu a limitar o ganho de massa, refletindo a formação de uma rede iônica mais compacta (CHEN et al., 2024).

A avaliação da variação de massa seca ( $\Delta m_{seco}$ ) é particularmente útil porque minimiza o efeito imediato da água retida e evidencia o balanço líquido entre perdas (por dissolução/extração) e possíveis ganhos (por deposição mineral). No conjunto dos dados, observaram-se perdas médias de massa seca de aproximadamente 7,8% para ALG-0,1, 14,2% para ALG-0,5, 13,2% para ALG/BG-0,1 e 15,4% para ALG/BG-0,5 (Tabela 5). Esses valores indicam que, nas condições avaliadas, a perda líquida de massa seca foi significativa e comparável entre formulações, com tendência de

perdas maiores nas amostras reticuladas em 0,5 mol/L. Uma interpretação plausível, discutida na literatura para sistemas reticulados ionicamente e expostos a soluções com múltiplos íons, é que o meio pode promover trocas iônicas e redistribuição de espécies na rede (incluindo substituições e “desreticulação” local), ao mesmo tempo em que frações menos estáveis podem ser removidas por solubilização; em compósitos, soma-se a isso a contribuição da dissolução controlada da fase vítrea, que altera o microambiente e pode acelerar ou modificar a dinâmica local de perda e precipitação (CHEN et al., 2024; SCHUMACHER et al., 2021).

A presença de vidro bioativo não eliminou a tendência de perda de massa seca e esteve associada, no geral, a perdas ligeiramente maiores quando comparada às membranas de alginato puro. Essa diferença ficou mais evidente na condição 0,1 mol/L, em que a perda média passou de aproximadamente 7,8% (ALG-0,1) para 13,2% (ALG/BG-0,1). Esse comportamento é consistente com o fato de que a fase vítrea pode contribuir com dissolução e liberação iônica em SBF, ao mesmo tempo em que pode induzir precipitações superficiais; o resultado medido em massa seca representa o balanço global entre essas contribuições. O predomínio de perda líquida sugere que, para a fração de vidro adotada e para o tempo de exposição empregado, processos de remoção/extração superaram eventuais ganhos por deposição mineral detectáveis por massa (SCHUMACHER et al., 2021; GINSAC et al., 2011). Um ponto adicional é que, em redes menos densamente reticuladas (0,1 mol/L), a maior permeabilidade/maior mobilidade de água e íons pode favorecer tanto a interação com o meio quanto a lixiviação de espécies, o que é coerente com a tendência observada para o compósito em 0,1 mol/L.

Como este ensaio depende de massas medidas após imersão prolongada, lavagem e secagem, é esperado que detalhes operacionais influenciem os valores absolutos, sobretudo pela possibilidade de retenção/remobilização de íons do meio e pela presença de depósitos superficiais que podem permanecer após enxágue rápido. Por isso, a leitura mais robusta desses resultados é feita em termos de tendências comparativas entre condições (efeito da concentração de  $\text{CaCl}_2$  e da presença de vidro bioativo), e deve ser integrada às demais caracterizações (como DRX/FTIR/MEV-EDS) para separar, na medida do possível, contribuições de perda

da matriz, dissolução da fase vítrea e deposição mineral (SCHUMACHER et al., 2021; CHEN et al., 2024). Em conjunto, a Tabela 5 sugere que o meio promove uma redução da massa seca ao final do ensaio em todas as formulações, com perdas mais intensas associadas ao processamento mais concentrado (0,5 mol/L) e com incremento adicional quando há vidro bioativo, especialmente em 0,1 mol/L, o que ajuda a orientar a interpretação dos resultados estruturais e espectroscópicos discutidos nas seções seguintes.

### 5.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

Os difratogramas de DRX obtidos para o vidro bioativo (matéria-prima) e para as membranas ALG/BG reticuladas em  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L e 0,5 mol/L após 3 semanas de imersão em SBF evidenciam a presença de fases cristalinas associadas a carbonatos, com diferenças entre as condições de reticulação. Para o vidro bioativo, o padrão apresentou caráter predominantemente amorfo, com contribuição de picos atribuídos a calcita ( $\text{CaCO}_3$ ), pirssonita ( $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{CO}_3)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) e gaylussita ( $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{CO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) (Figura 10).

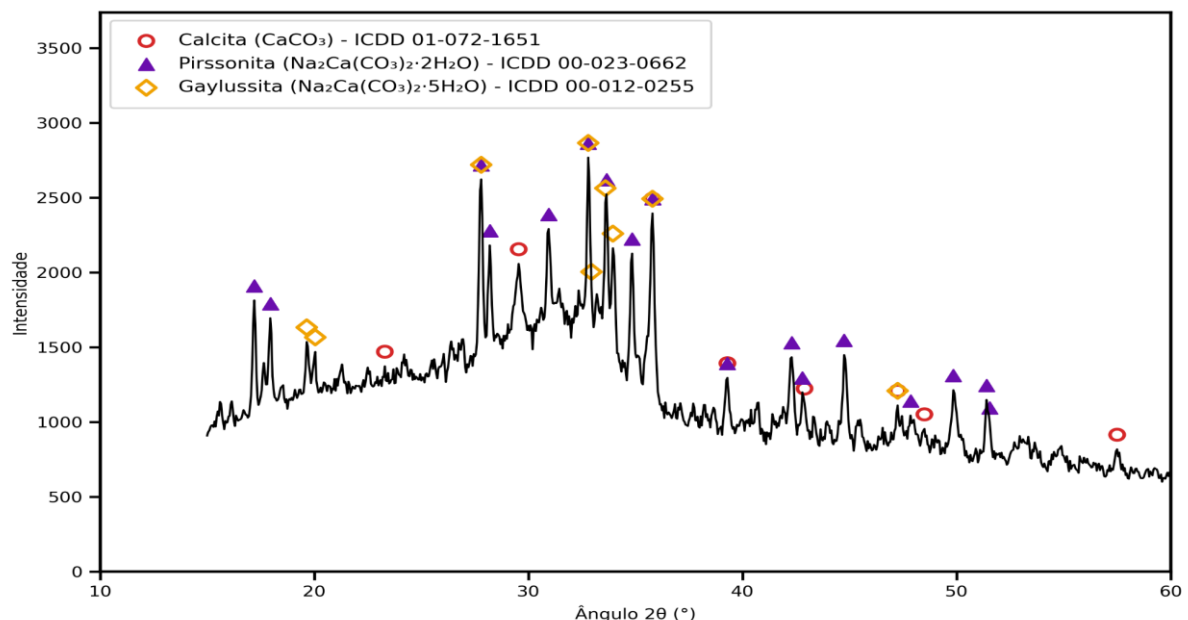


Figura 10 - Difratograma de DRX do vidro bioativo (matéria-prima), com identificação das fases calcita ( $\text{CaCO}_3$ ), pirssonita ( $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{CO}_3)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) e gaylussita ( $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{CO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ).

Após 3 semanas em SBF, ambas as membranas compósitas (ALG/BG) apresentaram picos atribuídos a carbonato de cálcio ( $\text{CaCO}_3$ ) (Figura 11). No caso da membrana reticulada em  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L (ALG/BG-0,1), além do  $\text{CaCO}_3$  foi identificada também a presença de cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ) (Figura 12).

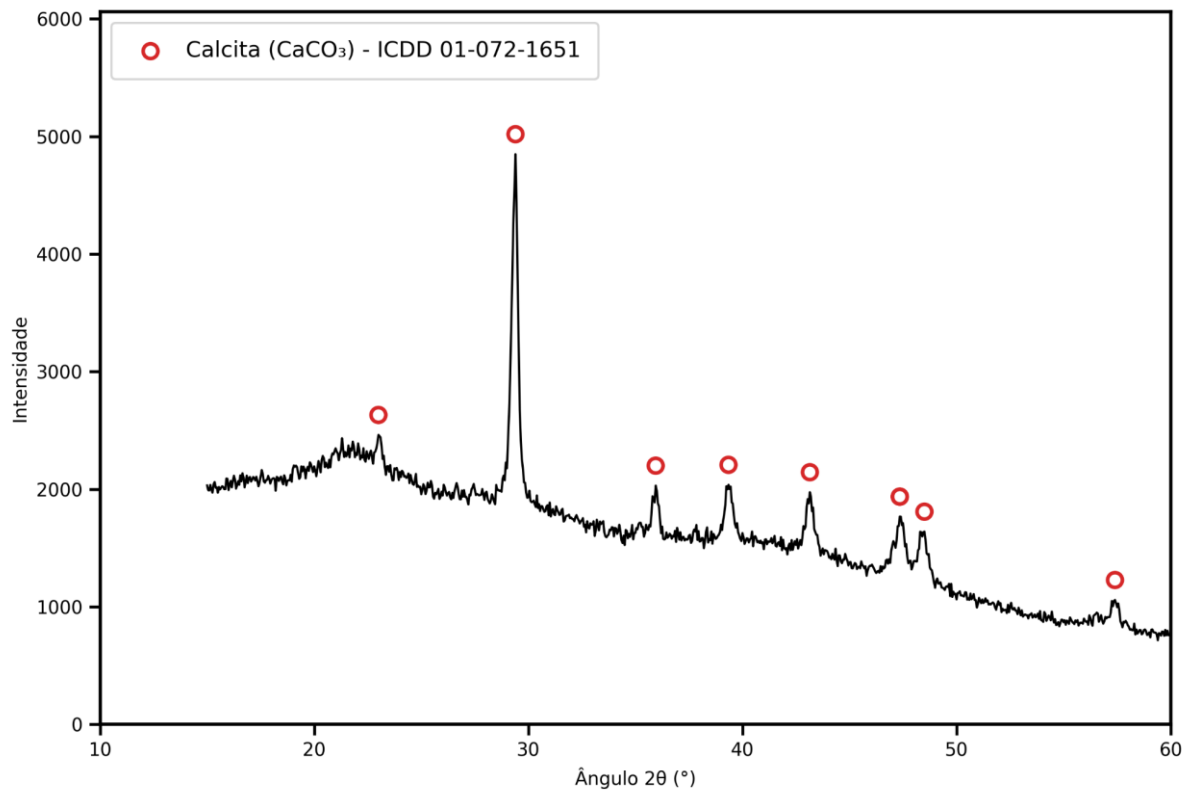


Figura 11 - Difratograma de DRX da membrana ALG/BG reticulada em  $\text{CaCl}_2$  0,5 mol/L após 3 semanas de imersão em SBF, com identificação de  $\text{CaCO}_3$ .

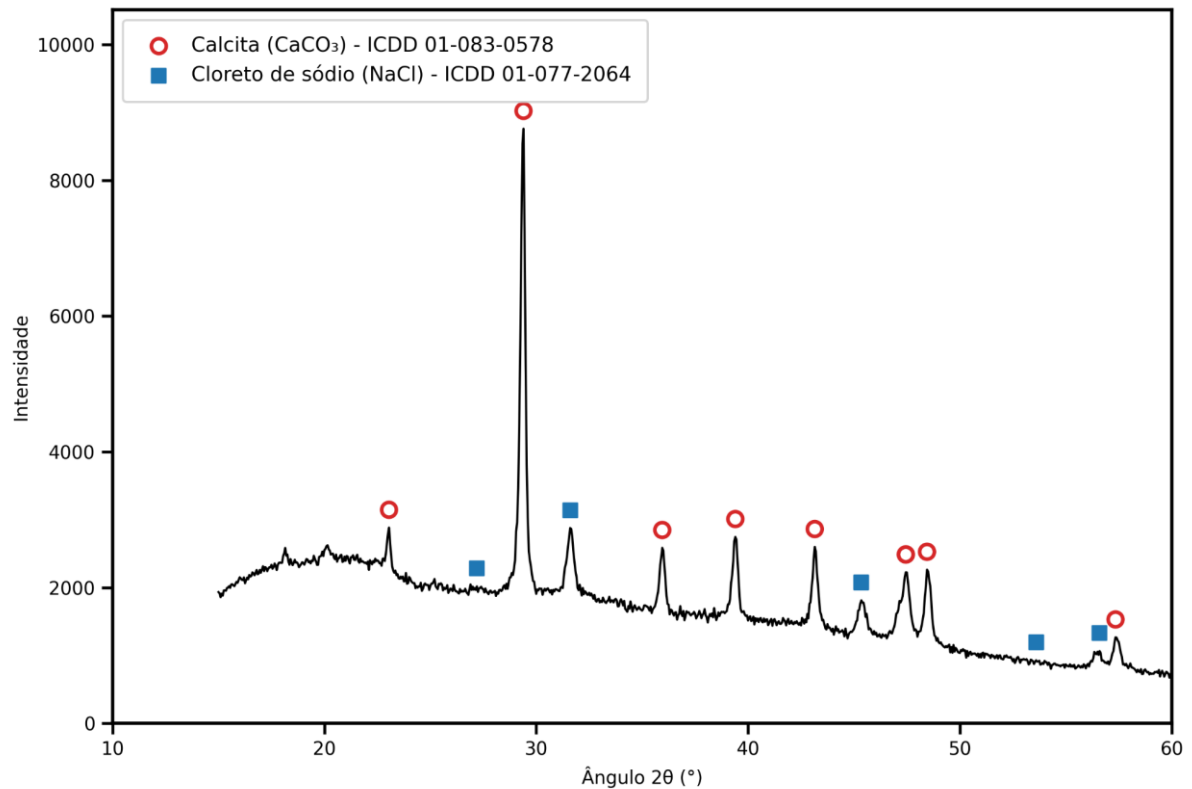


Figura 12 - Difratoograma de DRX da membrana ALG/BG reticulada em  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L após 3 semanas de imersão em SBF, com identificação de  $\text{CaCO}_3$  e  $\text{NaCl}$ .

A detecção de  $\text{CaCO}_3$  em matrizes de alginato é coerente com o comportamento descrito para hidrogéis poliméricos, que podem oferecer sítios de nucleação e criar microambientes favoráveis à supersaturação local, influenciando a cristalização e a estabilização de polimorfos. Em particular, a literatura reporta a calcita como uma fase recorrente em hidrogéis de alginato, frequentemente tornando-se predominante com o envelhecimento do sistema (KOSANOVIĆ et al., 2017).

No contexto do ensaio em SBF, é importante considerar que a solução contém espécies carbonatadas, introduzidas a partir do carbonato de sódio presente na própria formulação do SBF, e, portanto, fornece íons carbonato/bicarbonato capazes de participar de reações de precipitação. Assim, a precipitação de carbonato de cálcio em alginato torna-se termodinamicamente viável quando há também disponibilidade de íons  $\text{Ca}^{2+}$  no meio. A presença concomitante de carbonatos no SBF e de  $\text{Ca}^{2+}$  em solução constitui a condição necessária para a formação de  $\text{CaCO}_3$  na matriz,

conforme discutido na literatura para sistemas à base de alginato (KOSANOVIĆ et al., 2017).

Para os compósitos contendo vidro bioativo, a dissolução inicial do vidro eleva a disponibilidade de  $\text{Ca}^{2+}$  em SBF e pode levar a processos de precipitação superficial nos quais fases do tipo apatita e calcita podem se formar em paralelo, com cinéticas distintas, sendo o  $\text{CaCO}_3$  frequentemente observado em condições de maior  $\text{Ca}^{2+}$  em solução (GINSAC et al., 2011). Nessa perspectiva, a presença de  $\text{CaCO}_3$  não invalida, por si só, a ocorrência de uma resposta bioativa, mas sugere um cenário em que a precipitação carbonatada foi favorecida nas condições adotadas. Já a presença de NaCl pode ser explicada pela retenção de sais do SBF nas membranas e pela posterior cristalização desses sais durante a secagem, especialmente quando a lavagem não remove completamente os íons dissolvidos.

A comparação entre ALG/BG-0,1 e ALG/BG-0,5 sugere que o estado de rede do alginato influencia a intensidade e a natureza dos depósitos detectados após a imersão. Em particular, o fato de a condição 0,1 mol/L apresentar picos mais intensos (e NaCl detectável) é coerente com uma membrana que tende a apresentar maior mobilidade de água/solução e maior permeabilidade efetiva, facilitando tanto a penetração do SBF quanto o aprisionamento de sais e a dinâmica local de dissolução/precipitação ao longo da espessura do filme. Em contrapartida, a reticulação em 0,5 mol/L tende a produzir uma rede mais densamente reticulada e a favorecer a formação rápida de regiões mais compactas, o que pode reduzir transporte e redistribuição iônica no interior do material, afetando a cinética de deposição e a retenção de espécies do meio. Deve-se ressaltar que isso se trata de uma hipótese bem fundamentada, e não de uma confirmação direta, ainda assim, o conjunto de resultados aponta que a reticulação mais branda (0,1 mol/L) cria condições mais favoráveis para uma interação mais intensa com o meio, o que é coerente com a tendência observada também nos ensaios de intumescimento durante a reticulação iônica (item 5.2), em que a condição 0,1 mol/L apresentou maior absorção e maior capacidade de reter solução.

Quanto à expectativa de formação de hidroxiapatita (ou apatita carbonatada) como marcador clássico de bioatividade, a ausência de picos atribuídos diretamente a HA nos difratogramas das membranas podem ter múltiplas causas e não implica, necessariamente, ausência total de mineralização fosfatada. O teor de vidro bioativo incorporado ao compósito (1,0% m/m) pode resultar em uma camada mineral muito fina e/ou com baixa cristalinidade, abaixo do limite de detecção da técnica, sobretudo quando a fração cristalina formada é superficial e dispersa. Soma-se a isso a possibilidade de sobreposição com picos intensos de fases carbonatadas e halo de difração difusa referente à estrutura amorfa, o que pode mascarar sinais mais fracos associados a fosfatos, especialmente quando a fração mineral é pequena. Por fim, estudos sobre vidros bioativos em SBF mostram que a identificação por DRX pode alternar entre assinaturas mais evidentes de carbonatos e de apatitas conforme composição, tempo de imersão e condições experimentais, reforçando que a coexistência (ou predominância) de diferentes fases é um cenário esperado em diversos sistemas (GINSAC et al., 2011; SCHUMACHER et al., 2021).

Assim, os resultados de DRX indicam que as membranas compósitas sofreram reações em meio aquoso compatíveis com processos de dissolução/precipitação, com formação evidente de fases carbonatadas após 3 semanas em SBF. Para uma discussão mais conclusiva de bioatividade, mostra-se importante integrar esses achados com técnicas complementares (por exemplo, FTIR para bandas fosfato/carbonato, MEV/EDS para morfologia e razão Ca/P e, se necessário, DRX com maior tempo de contagem ou preparação de superfície), permitindo diferenciar deposição carbonatada, precipitação fosfatada e possíveis efeitos de sais residuais do meio.

## **5.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV) E ESPECTROSCOPIA POR DISPERSÃO DE ENERGIA (EDS)**

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi empregada para caracterizar qualitativamente a morfologia superficial e a seção transversal das membranas, com foco em avaliar a continuidade da matriz polimérica, observar a distribuição da fase particulada do vidro bioativo no compósito, identificar possíveis alterações

morfológicas associadas à reticulação iônica e verificar mudanças superficiais após a imersão prolongada em SBF, que possam estar relacionadas a processos de dissolução e precipitação de fases inorgânicas.

As micrografias da membrana de alginato puro antes de serem reticuladas (ALG-pré) evidenciam uma matriz predominantemente contínua, com superfície relativamente homogênea na escala analisada. As irregularidades observadas estão principalmente relacionadas ao procedimento de fratura empregado para expor a seção transversal, o que pode gerar descontinuidades locais e regiões com aspecto de ruptura (Figura 13). Ainda assim, o conjunto é compatível com um filme polimérico sem fase particulada, servindo como referência para comparar as alterações introduzidas pela incorporação do vidro bioativo e pelas etapas posteriores de processamento.

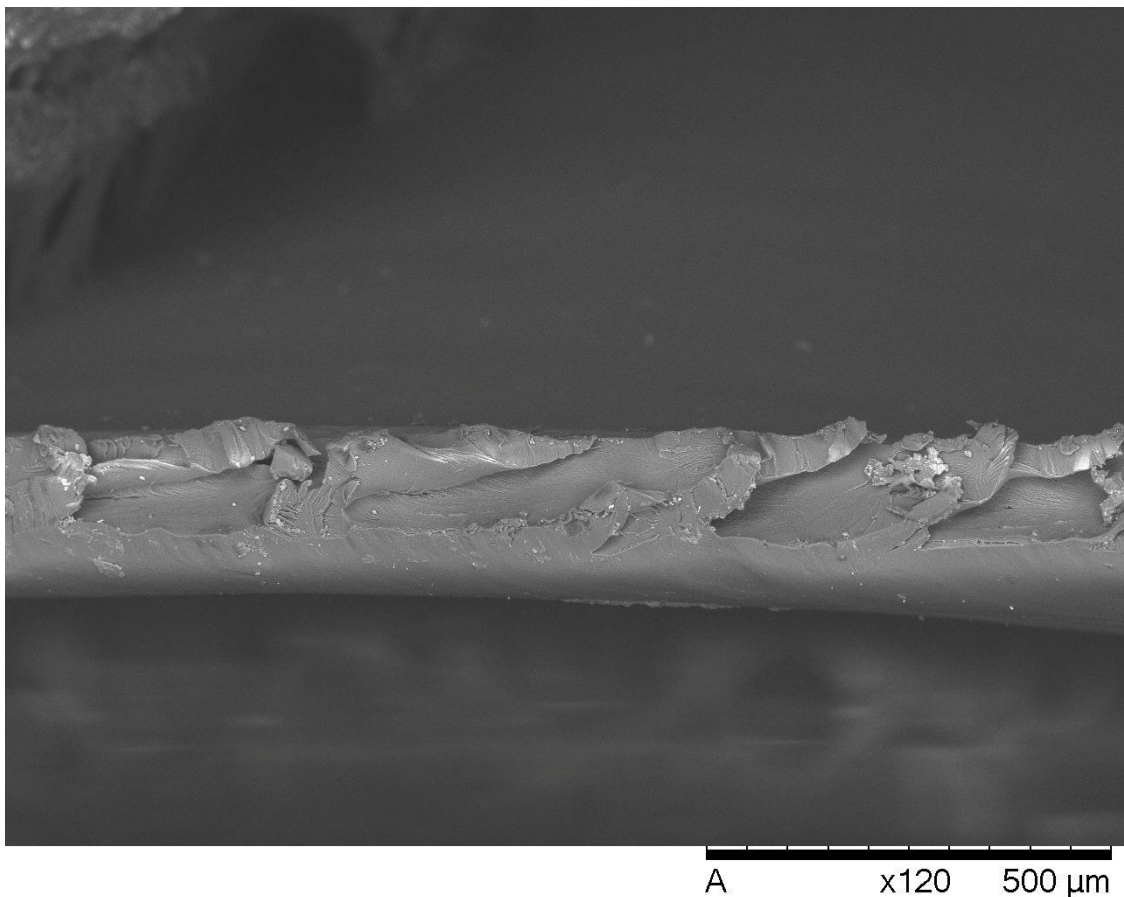


Figura 13 - Micrografia por MEV da seção transversal da membrana de alginato puro pré-reticulação (ALG-pré), obtida por fratura (120×).

Nas membranas compósitas antes da reticulação (ALG/BG-pré), a diferença em relação ao alginato puro é evidente. Na seção transversal, a matriz permanece visualmente contínua, porém com partículas e aglomerados distribuídos ao longo do volume, indicando que o particulado não se limita à superfície, mas se encontra incorporado ao corpo do filme (Figura 14).

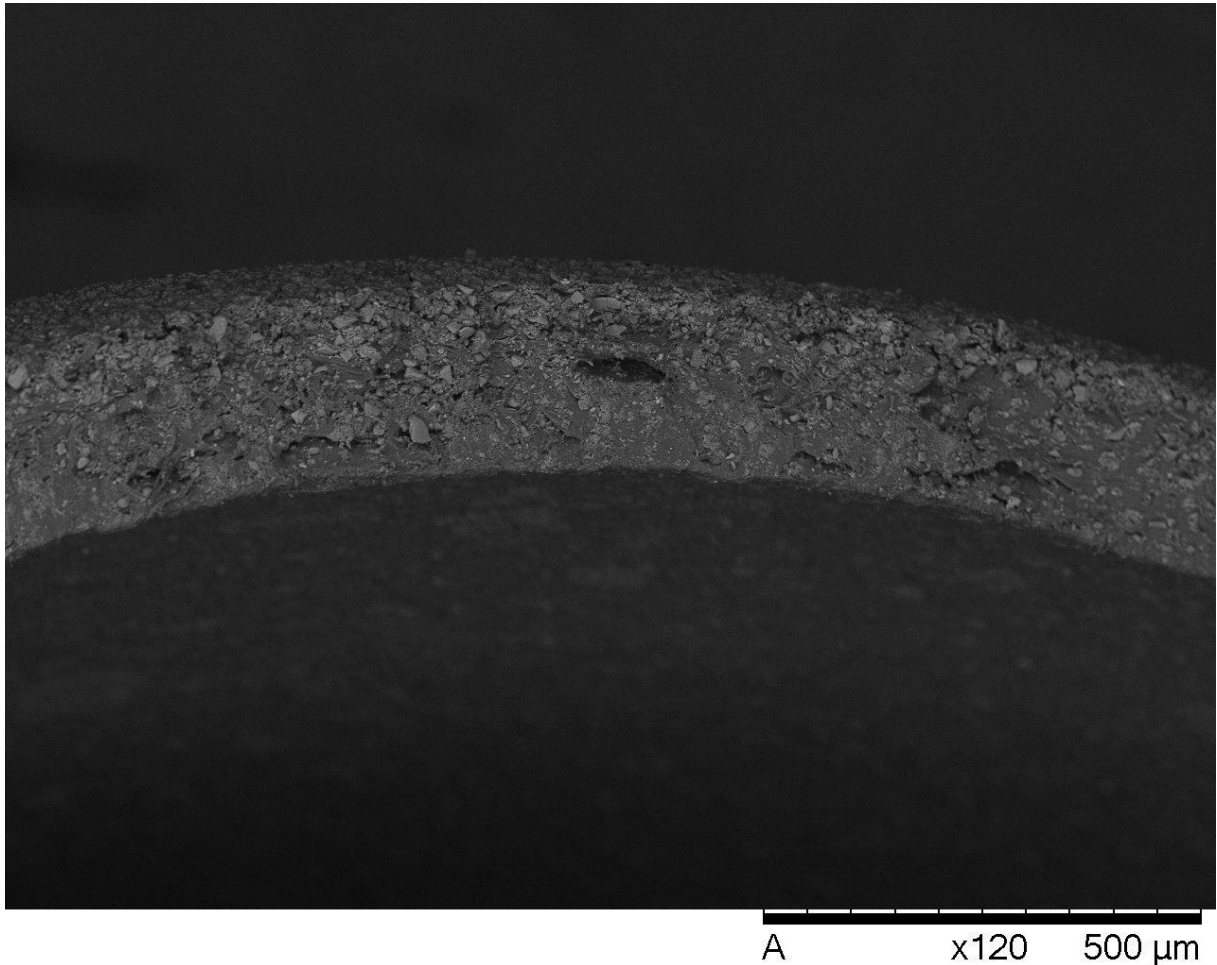


Figura 14 - Micrografia por MEV da seção transversal da membrana compósita de alginato com vidro bioativo pré-reticulação (ALG/BG-pré), obtida por fratura (120×).

Na superfície, observam-se partículas com morfologia angular e distribuição heterogênea, com regiões contendo partículas mais isoladas e outras com aglomerações, o que sugere que, apesar da homogeneização, parte do particulado tende a formar agrupamentos durante o preparo e a secagem do filme. A topografia superficial também se torna mais irregular quando comparada ao alginato puro, com

maior rugosidade aparente e variações locais, o que é coerente com a presença de uma segunda fase sólida dispersa na matriz (Figura 15).

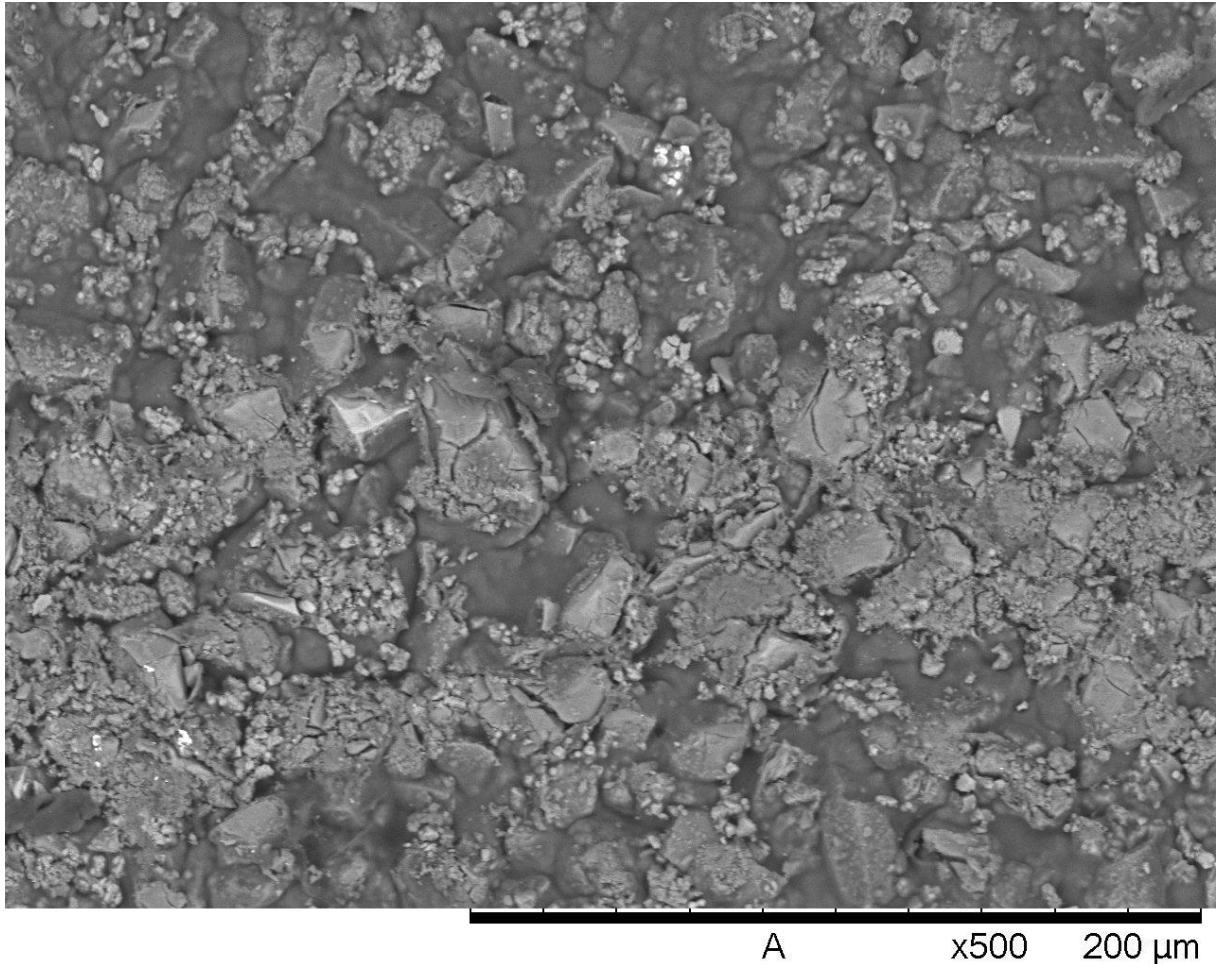


Figura 15 - Micrografia por MEV da superfície da membrana composta de alginato com vidro bioativo pré-reticulação (ALG/BG-pré) (500×).

Após a reticulação em cloreto de cálcio, as membranas compostas foram analisadas nas condições ALG/BG-0,1 e ALG/BG-0,5. Em ambas, a fase particulada permanece visível, com presença de partículas angulares e aglomerados similares aos observados antes da reticulação, indicando que o particulado se mantém no composto e que a reticulação não promove uma “uniformização” aparente da distribuição em escala micrométrica (Figura 16).

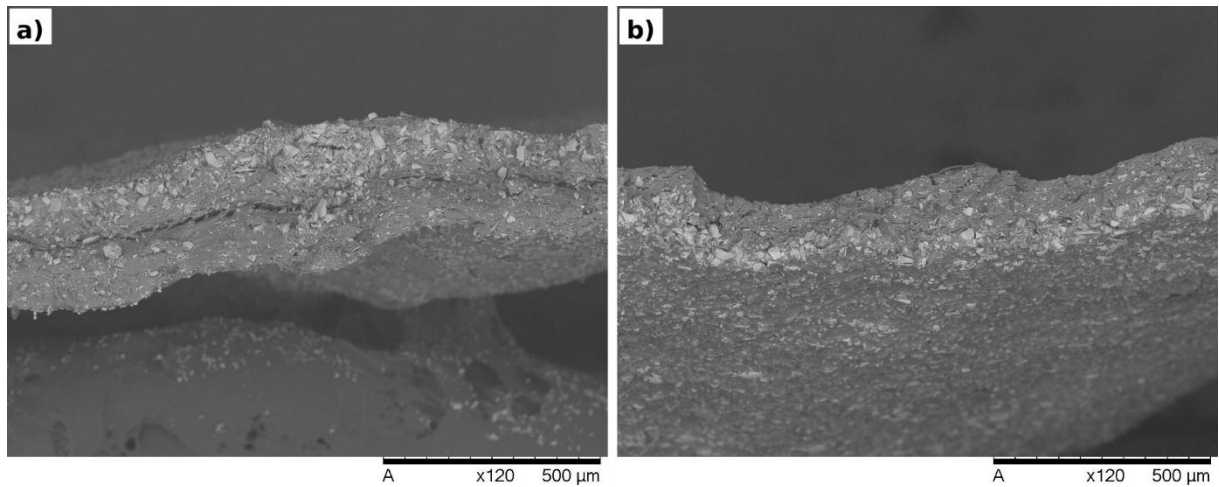


Figura 16 - Micrografias por MEV da seção transversal das membranas compósitas de alginato com vidro bioativo reticuladas em  $\text{CaCl}_2$ : (a) ALG/BG-0,1 (0,1 mol/L) (120 $\times$ ) e (b) ALG/BG-0,5 (0,5 mol/L) (120 $\times$ ).

Um aspecto relevante após a reticulação é o surgimento de feições associadas à contração da matriz, descritas visualmente como rugas, dobras e regiões com aspecto de retração superficial (Figura 17). Esse comportamento é compatível com a reorganização e densificação local da rede polimérica durante a reticulação e durante as etapas de lavagem e secagem subsequentes. Em várias regiões, as partículas aparecem parcialmente recobertas pela matriz (Figura 17), sugerindo que o polímero reticulado envolve o particulado e pode reduzir sua exposição direta, dependendo da topografia local e do grau de retração.

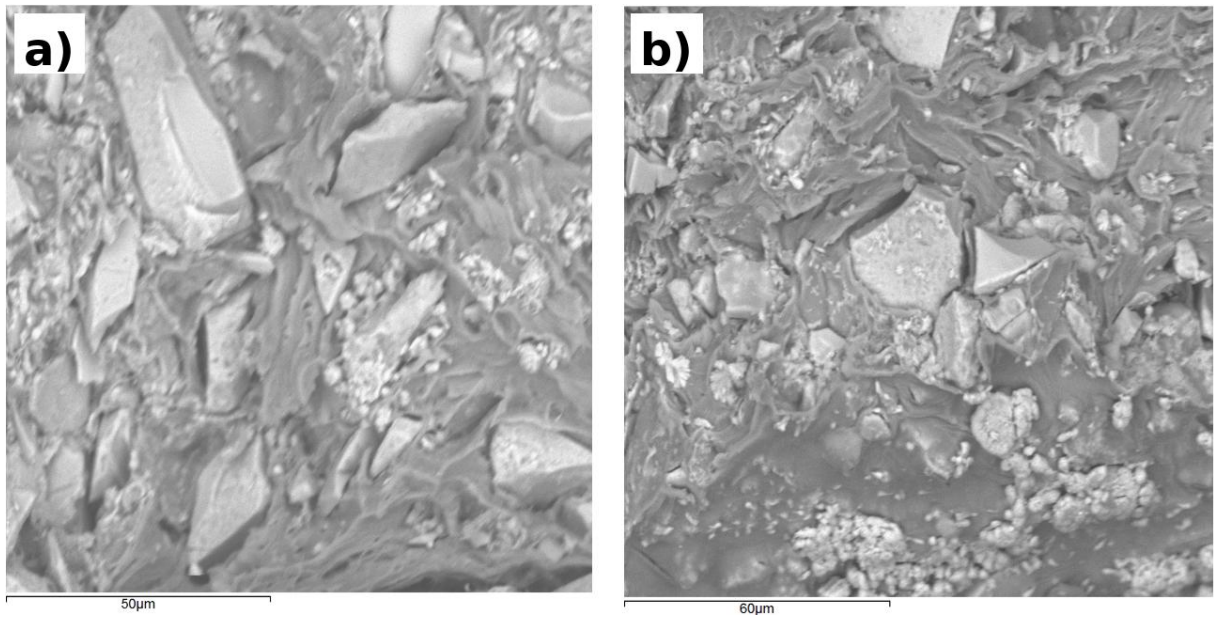


Figura 17 - Micrografias por MEV da seção transversal das membranas compósitas de alginato com vidro bioativo reticuladas em  $\text{CaCl}_2$ : (a) ALG/BG-0,1 (0,1 mol/L) (1000 $\times$ ) e (b) ALG/BG-0,5 (0,5 mol/L) (1000 $\times$ ).

Após 3 semanas de imersão em SBF, as membranas compósitas apresentaram mudanças superficiais importantes quando comparadas ao estado apenas reticulado. Na condição ALG/BG-0,1-SBF, observa-se uma superfície com topografia heterogênea, marcada por variações de relevo. Em várias regiões, a exposição de partículas angulares típicas do vidro torna-se menos evidente, e passam a aparecer depósitos localizados e recobrimentos sobre a matriz. Em maior aumento, são observados aglomerados e depósitos com morfologia globular e textura rugosa distribuídos sobre a superfície (Figura 18). Esse conjunto de alterações é consistente com a formação de uma camada mineralizada na superfície do compósito durante a imersão em SBF, comportamento esperado para sistemas contendo vidro bioativo.

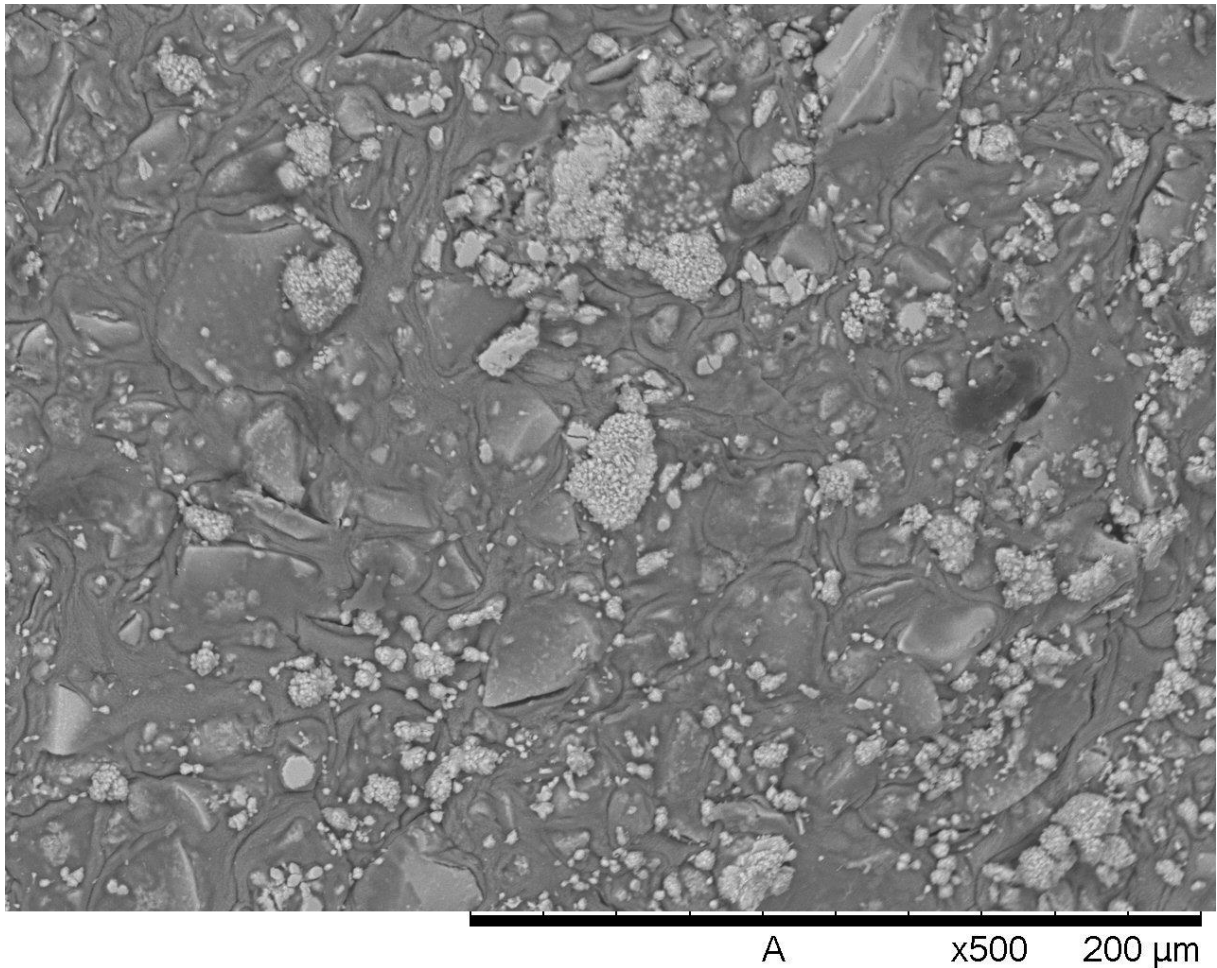


Figura 18 - Micrografia por MEV da superfície da membrana compósita de alginato com vidro bioativo após reticulação em  $\text{CaCl}_2$  0,1 mol/L (ALG/BG-0,1), destacando a presença de particulado e aglomerados distribuídos sobre a matriz (500 $\times$ ).

Na seção transversal, ainda se observa a presença da fase particulada dispersa no interior da membrana, indicando que as mudanças mais marcantes após a imersão ocorreram na região superficial, onde se estabelece o contato direto com o SBF e onde os processos de deposição tendem a se concentrar. A análise por EDS associada a essa condição reforça essa interpretação, ao indicar Ca e P nos depósitos observados na superfície, enquanto o Si permanece como assinatura relacionada ao particulado vítreo, sustentando a hipótese de que os recobrimentos formados apresentam composição compatível com fases do tipo Ca-P (Figura 19).

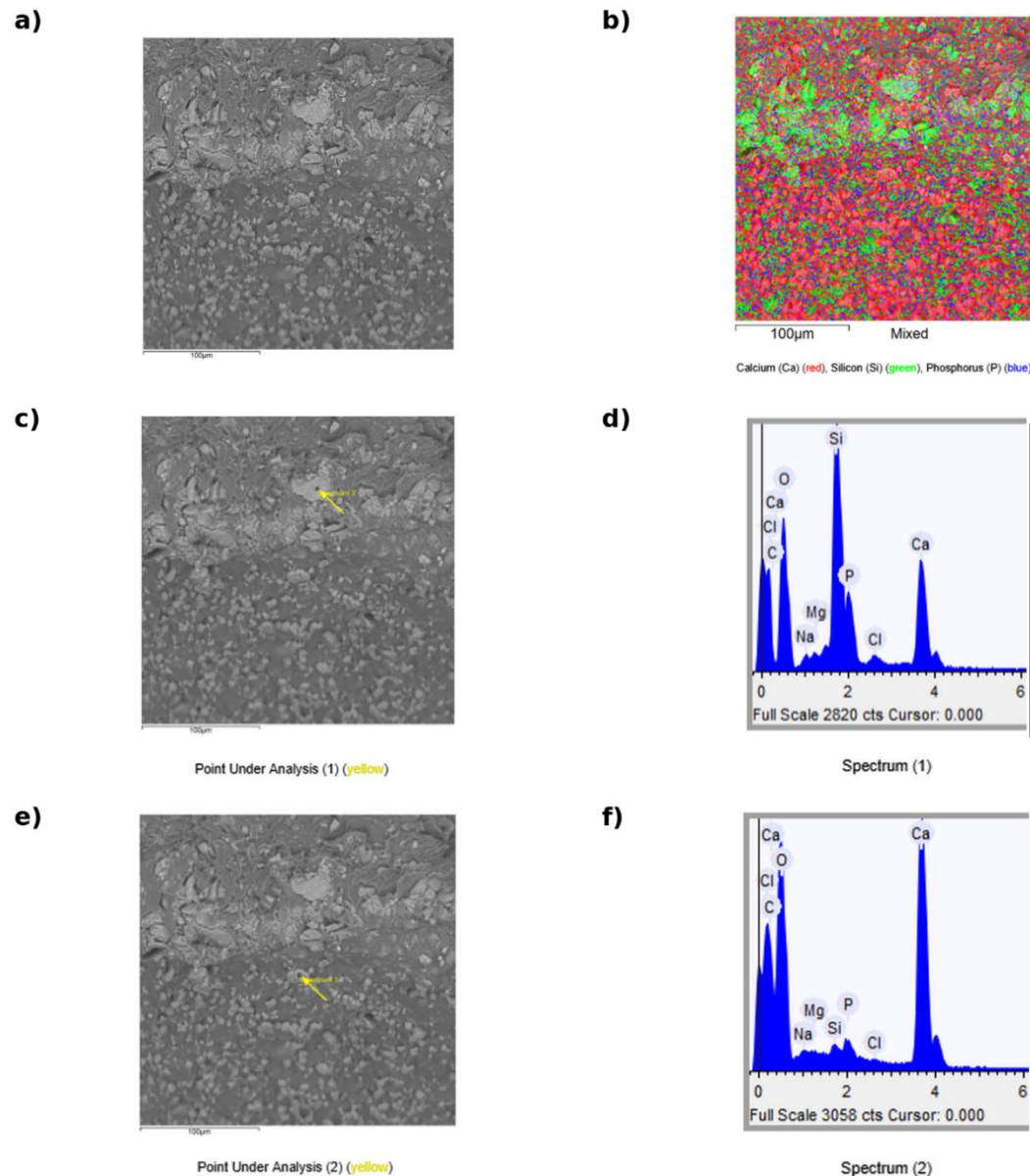


Figura 19 - MEV e EDS da membrana ALG/BG-0,1-SBF (3 semanas em SBF): morfologia em seção transversal e distribuição elementar. (a) Micrografia por MEV (1000 $\times$ ) da seção transversal da membrana, evidenciando a região interna com presença de partículas de vidro bioativo e a região superficial da membrana. (b) Mapa elementar misto (EDS) de Ca, Si e P na mesma região, indicando maior intensidade relativa de Ca e P na zona superficial, enquanto o Si se concentra preferencialmente na região interna associada ao particulado vítreo. (c) Micrografia por MEV da mesma área com indicação do Ponto 1 (região selecionada para análise por EDS). (d) Espectro EDS correspondente ao Ponto 1, evidenciando os elementos detectados na região analisada. (e) Micrografia por MEV da mesma área com indicação do Ponto 2 (segunda região selecionada para análise por EDS). (f) Espectro EDS correspondente ao Ponto 2, evidenciando os elementos detectados na região analisada.

Na condição ALG/BG-0,5-SBF, as micrografias também indicam mudanças na topografia superficial em relação ao estado apenas reticulado, com presença de depósitos e aglomerados sobre a matriz. Nas áreas analisadas, esses depósitos se mostram mais pontuais, coexistindo com regiões em que a superfície mantém um aspecto mais enrugado e retraído (Figura 20). Essa observação sugere que ocorreu interação com o meio e processos de dissolução e precipitação ao longo da imersão, porém com menor cobertura superficial aparente em comparação com ALG/BG-0,1-SBF (considerando os campos de visão avaliados). Essa leitura qualitativa também é coerente com a tendência observada no DRX, em que os sinais associados às transformações após SBF foram mais discretos para a condição reticulada em 0,5 mol/L.

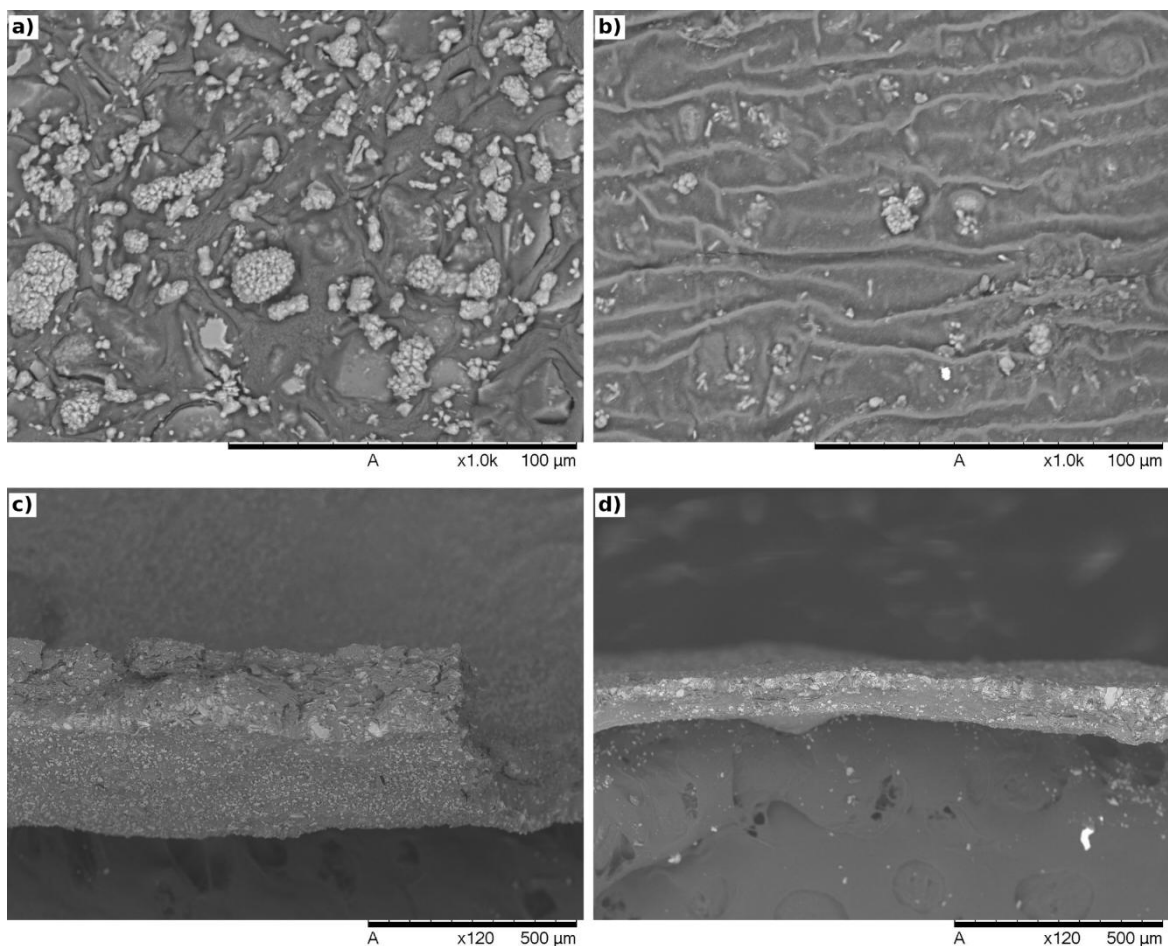


Figura 20 - Micrografias por MEV das membranas compósitas após imersão em SBF por 3 semanas. (a) ALG/BG-0,1-SBF, superfície, 1000×. (b) ALG/BG-0,5-SBF, superfície, 1000×. (c) ALG/BG-0,1-SBF, seção transversal, 120×. (d) ALG/BG-0,5-SBF, seção transversal, 120×.

De modo geral, as micrografias obtidas ao longo das diferentes etapas evidenciam a transição de uma matriz polimérica contínua, no alginato puro, para uma morfologia mais heterogênea com a incorporação do vidro bioativo, marcada pela presença de partículas angulares e aglomerados distribuídos no volume do filme. Após a reticulação iônica, observa-se a manutenção dessa fase particulada e o aparecimento de feições associadas à retração da matriz, como rugas e dobras, compatíveis com a reorganização do polímero durante o processamento. Já após a imersão em SBF, as condições avaliadas indicam alterações superficiais com formação de depósitos e recobrimentos em diferentes graus, com suporte adicional da análise por EDS ao apontar a presença de Ca e P nas regiões analisadas, sugerindo a ocorrência de processos de dissolução e precipitação no meio. Ressalta-se, porém, que essas interpretações são necessariamente condicionadas aos campos de visão e às regiões efetivamente examinadas, uma vez que a heterogeneidade do compósito e a distribuição localizada de depósitos podem resultar em variações morfológicas entre diferentes pontos da mesma amostra, de modo que a discussão deve ser entendida como representativa das áreas avaliadas.

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, este trabalho demonstrou a viabilidade de produzir membranas de alginato e membranas compósitas alginato com vidro bioativo por uma rota simples e reprodutível, baseada em *solvent casting* seguido de reticulação iônica por  $\text{Ca}^{2+}$ . A abordagem adotada se mostrou compatível com a proposta de privilegiar processamento acessível e controlável, permitindo comparar, de forma direta, o efeito de parâmetros de fabricação (concentração do banho de  $\text{CaCl}_2$ ) e de formulação (presença de vidro bioativo particulado) sobre o comportamento em meio aquoso.

Os ensaios de intumescimento durante a reticulação evidenciaram que a concentração do reticulante é um parâmetro determinante para modular a densidade efetiva de rede e, conseqüentemente, a capacidade de absorção de água. Em particular, a condição de  $\text{CaCl}_2$  0,5 mol/L resultou em menores valores de *swelling ratio* e em uma cinética mais rápida de estabilização, coerente com a formação de uma rede iônica mais compacta e com menor mobilidade de cadeia. Em contraste, a reticulação em 0,1 mol/L favoreceu maiores níveis de intumescimento, indicando um sistema mais permeável e mais suscetível à incorporação de solução ao longo do tempo.

A incorporação de 1,0% (m/m) de vidro bioativo 45S5 produziu mudanças mensuráveis no comportamento das membranas, aumentando o intumescimento tanto durante a reticulação quanto em SBF no curto prazo. Esse efeito é compatível com a presença de microdomínios interfaciais e alterações microestruturais associadas à fase particulada, que podem favorecer retenção local de solução, sobretudo quando a rede polimérica se encontra em condição de reticulação mais branda. Ainda assim, os resultados indicam que o controle exercido pela densidade de reticulação permanece como fator dominante para governar a “capacidade base” de hidratação do sistema, especialmente em condições mais concentradas de  $\text{CaCl}_2$ .

Em imersão prolongada em SBF (3 semanas), observou-se alta hidratação no estado úmido, acompanhada de perda líquida de massa seca em todas as condições,

indicando que a exposição ao meio promove simultaneamente processos de hidratação, trocas iônicas e extração/dissolução de frações do material. A presença de vidro bioativo esteve associada, de modo geral, a perdas ligeiramente maiores em massa seca, resultado coerente com a contribuição adicional da dissolução controlada da fase vítrea e com a maior interação do compósito com o meio, especialmente em redes menos densamente reticuladas. Esses dados reforçam que, para aplicações em ambientes úmidos, a estabilidade do sistema depende de um balanço entre permeabilidade, integridade de rede e reatividade do componente bioativo.

A caracterização por DRX após a imersão em SBF indicou ocorrência de processos de precipitação/dissolução, com detecção evidente de fases carbonatadas (com predominância de carbonato de cálcio). Embora não tenham sido observadas assinaturas cristalinas inequívocas atribuídas diretamente à hidroxiapatita nas condições avaliadas, esse resultado pode ser explicado por fatores como baixa fração de vidro, camadas finas e/ou de baixa cristalinidade e possível mascaramento por fases carbonatadas e contribuições amorfas. Assim, os resultados de DRX não permitem concluir de forma definitiva sobre a formação de apatita, mas confirmam uma interação reativa do sistema com o meio, cuja natureza e extensão dependem do estado de rede imposto pela reticulação e da presença da fase vítrea.

A análise morfológica por MEV permitiu relacionar a microestrutura das membranas com as observações macroscópicas e com a resposta em meio aquoso/SBF. As membranas de alginato apresentaram uma matriz predominantemente contínua, enquanto as membranas compósitas exibiram maior heterogeneidade, com partículas e aglomerados de vidro bioativo distribuídos no volume. Além disso, o MEV evidenciou feições associadas à retração/contração da matriz após a reticulação, em concordância com o aspecto macroscópico observado nessa etapa do processamento, indicando que as condições de reticulação influenciam não apenas o intumescimento, mas também a reorganização estrutural do material. Após a imersão em SBF, observaram-se alterações superficiais e a presença de depósitos/recobrimentos em diferentes graus, e a análise por EDS indicou a presença de Ca e P em regiões selecionadas. Esses achados complementam a interpretação do DRX e sugerem que, embora não tenham sido

observados picos inequívocos de hidroxiapatita, podem ocorrer precipitações contendo fósforo em camadas finas e/ou de baixa cristalinidade, ou ainda em teores abaixo do limite de detecção do DRX, reforçando a importância de integrar as técnicas para a discussão da resposta do sistema em SBF.

Em síntese, os resultados obtidos indicam que a rota proposta é adequada para a produção de membranas de alginato e de membranas compósitas contendo vidro bioativo, com boa controlabilidade e reprodutibilidade. Observou-se ainda que, por meio de ajustes simples no processamento, especialmente na concentração de  $\text{CaCl}_2$  utilizada na reticulação, é possível modular de forma significativa o intumescimento e a interação das membranas com o meio. Ainda que essa modulação tenha sido demonstrada de maneira exploratória no escopo deste trabalho, os resultados reforçam o potencial do sistema em permitir o ajuste de propriedades e desempenho de acordo com diferentes condições de uso, o que amplia a versatilidade do material e é particularmente relevante para aplicações em biomateriais.

A incorporação do vidro bioativo alterou de maneira consistente o comportamento em meio aquoso e contribuiu para respostas mais intensas em SBF, associadas a transformações e deposições superficiais. A avaliação dessa resposta demanda uma interpretação integrada, uma vez que a ausência de picos inequívocos de hidroxiapatita no DRX não implica necessariamente a ausência de precipitados do tipo Ca-P. Nesse sentido, o MEV/EDS indicou a presença de Ca e P em regiões selecionadas, o que sugere a ocorrência de camadas finas e ou de baixa cristalinidade, ou ainda em teores abaixo do limite de detecção do DRX. Dessa forma, para uma discussão mais conclusiva, especialmente no sentido clássico de formação de apatita, recomenda-se integrar técnicas complementares e otimizar as condições experimentais, particularmente quando se trabalha com baixas frações de vidro.

## 7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Complementar a avaliação em SBF por FTIR (bandas de fosfato e carbonato), visando diferenciar deposição carbonatada de precipitação fosfatada e fortalecer a interpretação dos resultados de DRX e MEV/EDS.
- Investigar o efeito do teor e da granulometria do vidro bioativo, incluindo frações maiores e distribuição granulométrica controlada, para aumentar a sensibilidade de detecção de produtos de mineralização e avaliar impactos em intumescimento e estabilidade.
- Melhorar a homogeneidade do compósito por estratégias de dispersão do particulado (redução de aglomerados), correlacionando distribuição de partículas com resposta em SBF e morfologia superficial.
- Explorar variações no processo de reticulação e secagem (concentrações intermediárias de  $\text{CaCl}_2$ , tempos distintos, condições de secagem controladas), buscando reduzir deformações, padronizar microestrutura e modular a permeabilidade da rede.
- Incluir caracterização mecânica em condição úmida (tração, perfuração ou DMA), por ser diretamente relevante para manuseio e integridade de membranas em ambientes aquosos.
- Monitorar parâmetros do meio durante a imersão (pH e, quando possível, quantificação de íons liberados como Ca, Si e P), para relacionar dissolução do vidro e precipitação superficial com o tempo.
- Explorar arquiteturas com gradiente funcional (camada rica em alginato e camada rica em vidro bioativo), alinhando a proposta à transição entre tecidos moles e duros.
- Em etapa posterior, avançar para ensaios biológicos in vitro e, quando aplicável, in vivo, após estabilização da formulação e do processamento, visando avaliar citocompatibilidade, resposta inflamatória e desempenho em modelos de reparo.

## 8 REFERÊNCIAS

ABDULGHANI, Saba; MITCHELL, Geoffrey R. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. **Biomolecules**, v. 9, n. 11, p. 750, nov. 2019.

ADERIBIGBE, Blessing Atim; BUYANA, Buhle. Alginate in Wound Dressings. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 42, 2 abr. 2018.

BAI, Long; SU, Jiacan. Converging technologies in biomaterial translational research. **Biomaterials Translational**, v. 4, n. 4, p. 197–198, 28 dez. 2023.

BAINO, Francesco; HAMZEHLU, Sepideh; KARGOZAR, Saeid. Bioactive Glasses: Where Are We and Where Are We Going? **Journal of Functional Biomaterials**, v. 9, n. 1, p. 25, mar. 2018.

BARGAVI, P.; BALAKUMAR, S.; RAGHUNANDHAKUMAR, S. Multi-functional bandage - bioactive glass/metal oxides/alginate composites based regenerative membrane facilitating re-epithelialization in diabetic wounds with sustained drug delivery and anti-bactericidal efficacy. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 262, p. 130054, 1 mar. 2024.

BEGINES, Belen *et al.* Fabrication and Characterization of Bioactive Gelatin–Alginate–Bioactive Glass Composite Coatings on Porous Titanium Substrates. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 14, n. 13, p. 15008–15020, 6 abr. 2022.

BLANDINO, Ana; MACÍAS, Manuel; CANTERO, Domingo. Formation of calcium alginate gel capsules: Influence of sodium alginate and CaCl<sub>2</sub> concentration on gelation kinetics. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 88, n. 6, p. 686–689, 1 jan. 1999.

BOCCACCINI, Aldo R. *et al.* Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: A review. **Composites Science and Technology**, ICCM-17: Composites In Biomedical Applications. v. 70, n. 13, p. 1764–1776, 15 nov. 2010.

BONFERONI, Maria Cristina *et al.* Biomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration: A Focus on Italian Research in the Field. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1341, set. 2021.

BRACCINI, Isabelle; PEREZ, Serge. Molecular Basis of Ca<sup>2+</sup>-Induced Gelation in Alginates and Pectins: The Egg-Box Model Revisited. **Biomacromolecules**, v. 2, p. 1089–96, 1 fev. 2001.

BRAUER, Delia S. Bioactive Glasses—Structure and Properties. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 14, p. 4160–4181, 2015.

CANO-VICENT, Alba *et al.* Biocompatible Films of Calcium Alginate Inactivate Enveloped Viruses Such as SARS-CoV-2. **Polymers**, v. 14, n. 7, p. 1483, 6 abr. 2022.

CANO-VICENT, Alba *et al.* Biocompatible Alginate Film Crosslinked with Ca<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> Possesses Antibacterial, Antiviral, and Anticancer Activities. **ACS Omega**, v. 8, n. 27, p. 24396–24405, 11 jul. 2023.

CARVALHO, Emily M.; KUMAR, Sanjay. Lose the stress: Viscoelastic materials for cell engineering. **Acta Biomaterialia**, The Mechanics of Cells and Fibers. v. 163, p. 146–157, 1 jun. 2023.

CHEN, Xiuqiong *et al.* Fabrication and Biomedical Application of Alginate Composite Hydrogels in Bone Tissue Engineering: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, 16 jul. 2024.

CHONG, Eric Tzyy Jiann; NG, Jun Wei; LEE, Ping-Chin. Classification and Medical Applications of Biomaterials—A Mini Review. **BIO Integration**, v. 4, n. 2, 2023.

CRAWFORD, Lars *et al.* Biocompatibility Evolves: Phenomenology to Toxicology to Regeneration. **Advanced healthcare materials**, v. 10, n. 11, p. e2002153, jun. 2021.

DRAGET, Kurt Ingar; SKJÅK-BRÆK, Gudmund; SMIDSRØD, Olav. Alginate based new materials. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 21, n. 1–2, p. 47–55, ago. 1997.

DZOBO, Kevin *et al.* Advances in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovation and Transformation of Medicine. **Stem Cells International**, v. 2018, n. 1, p. 2495848, 2018.

EROL-TAYGUN, Melek *et al.* Bioactive Glass-Polymer Nanocomposites for Bone Tissue Regeneration Applications: A Review. **Advanced Engineering Materials**, v. 21, n. 8, p. 1900287, 2019.

FAN, J. P. **Mesoporous bioactive glass and alginate composite scaffolds for tissue engineering**. Doctoral—[S.l.]: UCL (University College London), 28 set. 2014.

FIUME, Elisa *et al.* Bioactive Glasses: From Parent 45S5 Composition to Scaffold-Assisted Tissue-Healing Therapies. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 9, n. 1, p. 24, mar. 2018.

FU, Shao *et al.* Relevance of Rheological Properties of Sodium Alginate in Solution to Calcium Alginate Gel Properties. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 2, p. 453–460, 25 mar. 2011.

GINSAC, Nathalie *et al.* Crystallization processes at the surface of polylactic acid—bioactive glass composites during immersion in simulated body fluid. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 99B, n. 2, p. 412–419, 2011.

GIZ, Ayse Su *et al.* A detailed investigation of the effect of calcium crosslinking and glycerol plasticizing on the physical properties of alginate films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 148, p. 49–55, 1 abr. 2020.

- GRANT, Gregor T. *et al.* Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model. **FEBS Letters**, v. 32, n. 1, p. 195–198, 15 maio 1973.
- HATTON, Jonathan *et al.* Fabrication of Porous Bone Scaffolds Using Alginate and Bioactive Glass. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 10, n. 1, p. 15, mar. 2019.
- HENCH, Larry L. The story of Bioglass®. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 17, n. 11, p. 967–978, 1 nov. 2006.
- HENCH, Larry L. Chronology of Bioactive Glass Development and Clinical Applications. **New Journal of Glass and Ceramics**, v. 3, n. 2, p. 67–73, 30 abr. 2013.
- HENCH, Larry L.; JONES, Julian R. Bioactive Glasses: Frontiers and Challenges. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 3, 30 nov. 2015.
- HODGE, Jacob G. *et al.* Evaluating polymeric biomaterials to improve next generation wound dressing design. **Biomaterials Research**, v. 26, n. 1, p. 50, 1 out. 2022.
- HOFFMAN, Allan S. Hydrogels for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Recent Developments in Hydrogels. v. 54, n. 1, p. 3–12, 17 jan. 2002.
- HOMAEIGOHAR, Shahin; LI, Meng; BOCCACCINI, Aldo R. Bioactive glass-based fibrous wound dressings. **Burns & Trauma**, v. 10, p. tkac038, 1 jan. 2022.
- HOPPE, Alexander; GÜLDAL, Nusret S.; BOCCACCINI, Aldo R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. **Biomaterials**, v. 32, n. 11, p. 2757–2774, 1 abr. 2011.
- JONES, Julian R. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. **Acta Biomaterialia**, v. 9, n. 1, p. 4457–4486, 1 jan. 2013.
- KAHYA, Nilay *et al.* Silver Nanowire-Coated Porous Alginate Films for Wound Dressing Applications: Antibacterial Activity, Cell Proliferation, and Physical Characterization. **ACS Omega**, v. 9, n. 50, p. 49032–49042, 5 dez. 2024.
- KOKUBO, Tadashi; TAKADAMA, Hiroaki. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? **Biomaterials**, v. 27, n. 15, p. 2907–2915, 1 maio 2006.
- KOSANOVIĆ, Cleo *et al.* Crystallization of Calcium Carbonate in Alginate and Xanthan Hydrogels. **Crystals**, v. 7, n. 12, p. 355, dez. 2017.
- LEE, Kuen Yong; MOONEY, David J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106–126, jan. 2012.
- LI, Jianyu; MOONEY, David J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. **Nature reviews. Materials**, v. 1, n. 12, p. 16071, 18 out. 2016.
- LILING, Guo *et al.* Effects of ionic crosslinking on physical and mechanical properties of alginate mulching films. **Carbohydrate Polymers**, v. 136, p. 259–265, 20 jan. 2016.

LIN, Xuran *et al.* Hydrogels and hydrogel-based drug delivery systems for promoting refractory wound healing: Applications and prospects. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 285, p. 138098, 1 jan. 2025.

LUO, Guilin *et al.* 13-93 bioactive glass/alginate composite scaffolds 3D printed under mild conditions for bone regeneration. **RSC Advances**, v. 7, n. 20, p. 11880–11889, 16 fev. 2017.

LUO, Yongxiang *et al.* Hierarchical mesoporous bioactive glass/alginate composite scaffolds fabricated by three-dimensional plotting for bone tissue engineering. **Biofabrication**, v. 5, n. 1, p. 015005, dez. 2012.

MENDES, Bárbara B.; PRASAD, Rajendra; CONDE, João. Bridging the innovation gap and rethinking translation in biomaterials science. **Matter**, v. 8, n. 8, p. 102257, 6 ago. 2025.

NICHOLSON, John W. Periodontal Therapy Using Bioactive Glasses: A Review. **Prosthesis**, v. 4, n. 4, p. 648–663, dez. 2022.

NUSSBAUM, S. R. *et al.* An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. **Value in Health**, v. 21, n. 1, p. 27–32, jan. 2018.

O'BRIEN, Fergal J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. **Materials Today**, v. 14, n. 3, p. 88–95, 1 mar. 2011.

OLIVEIRA, Cristiana *et al.* Polymeric biomaterials for wound healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, p. 1136077, 27 jul. 2023.

OLSSON, Maja *et al.* The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. **Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 27, n. 1, p. 114–125, jan. 2019.

OP 'T VELD, Roel C. *et al.* Design Considerations for Hydrogel Wound Dressings: Strategic and Molecular Advances. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 26, n. 3, p. 230–248, 1 jun. 2020.

PEPPAS, N. A. *et al.* Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 27–46, 3 jul. 2000.

PEREIRA, Rúben *et al.* Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 52, p. 221–230, 1 jan. 2013.

PRAKASAM, Mythili *et al.* Biodegradable Materials and Metallic Implants—A Review. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 8, n. 4, p. 44, 26 set. 2017.

RAHAMAN, Mohamed N. *et al.* Bioactive glass in tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 7, n. 6, p. 2355–2373, 1 jun. 2011.

SARKER, Bapi *et al.* Designing Porous Bone Tissue Engineering Scaffolds with Enhanced Mechanical Properties from Composite Hydrogels Composed of Modified Alginate, Gelatin, and Bioactive Glass. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 2, n. 12, p. 2240–2254, 12 dez. 2016.

SCHUMACHER, M.; HABIBOVIC, P.; VAN RIJT, S. Mesoporous bioactive glass composition effects on degradation and bioactivity. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 7, p. 1921–1931, 1 jul. 2021.

SERGI, Rachele; BELLUCCI, Devis; CANNILLO, Valeria. A Review of Bioactive Glass/Natural Polymer Composites: State of the Art. **Materials**, v. 13, n. 23, p. 5560, jan. 2020.

SOLANKI, Dhruvi; VINCHHI, Preksha; PATEL, Mayur M. Design Considerations, Formulation Approaches, and Strategic Advances of Hydrogel Dressings for Chronic Wound Management. **ACS Omega**, v. 8, n. 9, p. 8172–8189, 7 mar. 2023.

SREENA, Radhakrishnan *et al.* Bioactive glass–polymer nanocomposites: a comprehensive review on unveiling their biomedical applications. 13 nov. 2024.

STOJKOV, Gorjan *et al.* Relationship between Structure and Rheology of Hydrogels for Various Applications. **Gels**, v. 7, n. 4, p. 255, dez. 2021.

TÜRE, Hasan. Development of copper-doped bioglass/alginate composite membranes: Preliminary results on their characterization and antimicrobial properties. **Materials Today Communications**, v. 21, p. 100583, 1 dez. 2019.

TÜRE, Hasan. Adsorption of methylene blue dye onto alginate-bioglass membranes: response surface method, isotherm, and kinetic studies. **Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi**, v. 13, n. 3, p. 538–552, 15 jul. 2023.

VAIANI, Lorenzo *et al.* Ceramic Materials for Biomedical Applications: An Overview on Properties and Fabrication Processes. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 3, p. 146, 4 mar. 2023.

WILLIAMS, David F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**, v. 29, n. 20, p. 2941–2953, jul. 2008.

WILLIAMS, David F. On the nature of biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, n. 30, p. 5897–5909, 1 out. 2009.

ZHENG, Y. F.; GU, X. N.; WITTE, F. Biodegradable metals. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, v. 77, p. 1–34, mar. 2014.