



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

DANIELA BORGES GONÇALVES

Desenvolvimento e caracterização de filmes bioadesivos de PVA e fucoïdan para aplicação na
medicina regenerativa

FLORIANÓPOLIS

2026

DANIELA BORGES GONÇALVES

Desenvolvimento e caracterização de filmes bioadesivos de PVA e fucoidan para aplicação na
medicina regenerativa

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Engenharia Química.

Orientadora: Prof.a Ana Paula Serafini Immich Boemo, Dra.

Coorientador: Prof. Pedro Henrique Hermes de Araújo, Dr.

Coorientadora: Tamara Agner, Dra.

FLORIANÓPOLIS

2026

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Gonçalves, Daniela Borges

Desenvolvimento e caracterização de filmes bioadesivos de PVA e fucoïdan para aplicação na medicina regenerativa / Daniela Borges Gonçalves ; orientador, Ana Paula Serafini Immich, coorientador, Pedro Henrique Hermes de Araújo, coorientador, Tamara Agner, 2026.

113 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Florianópolis, 2026.

Inclui referências.

1. Engenharia Química. 2. Engenharia química. 3. Polímeros. 4. Medicina regenerativa. 5. Fucoïdan. I. Immich, Ana Paula Serafini . II. de Araújo, Pedro Henrique Hermes. III. Agner, Tamara IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. V. Título.

DANIELA BORGES GONÇALVES

Título: "Desenvolvimento de um Adesivo à Base de PVA e Fucoïdan para Aplicação em Tecidos Moles com Potencial Antimicrobiano e de Promoção da Cicatrização"

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 08 de setembro de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Juliana Silva Ribeiro de Andrade, Dr.(a)
Programa de Pós-Graduação em Odontologia - UFSC

Prof.(a) Claudia Merlini, Dr.(a)
Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados - UFSC

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

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof.(a) Ana Paula Serafini Immich Boemo, Dr.(a)
Orientador(a)

Florianópolis, 2026.

A Deus; aos meus pais, Elma e Omeci; e ao meu companheiro de vida, Leonardo, por todo amor, apoio e incentivo ao longo dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me guiado, me dado forças para enfrentar todos os desafios e por sempre estar ao meu lado, renovando minhas esperanças de que tudo daria certo.

À Profa. Dra. Ana Paula, minha orientadora, por ter me acolhido como aluna e acreditado no meu potencial, mesmo antes de mim. Obrigada por sua orientação ao longo desses dois anos, pela dedicação, pelos ensinamentos, pelas inúmeras assinaturas em documentos e por todo o incentivo. Sua presença e contribuição enriqueceram profundamente este trabalho, com discussões valiosas e *insights* preciosos. Expresso aqui todo o meu agradecimento e carinho. Sinto orgulho em tê-la como minha orientadora. Sem a senhora, a realização deste trabalho não teria sido possível.

Ao Prof. Dr. Pedro, meu coorientador, por todo o conhecimento compartilhado e pelo acolhimento durante a realização desta dissertação. Agradeço por dedicar seu tempo às reuniões e às discussões que tanto enriqueceram minha trajetória acadêmica. Seu conhecimento e experiência contribuíram significativamente para a qualidade deste trabalho.

À Dra. Tamara Agner, por tudo e por tanto. Foi ela quem me ensinou a manusear todos os equipamentos que utilizei e a executar cada técnica e “truque” laboratorial. Aprendi tanto com você, Tamara, que jamais esquecerei, principalmente a importância de sempre calibrar uma balança antes de qualquer experimento. Você é minha fonte de inspiração, sinônimo de dedicação, inteligência, cumplicidade e bondade. Nos momentos de angústia, estive ao meu lado, acreditando no meu potencial. Agradeço por todas as palavras de incentivo e por me ensinar com tanto carinho e zelo. Obrigada por me acolher e acreditar neste projeto. Serei eternamente grata por tudo.

Aos meus pais, Elma Borges e Omeci Gonçalves, meus exemplos de dedicação. Agradeço por serem meu porto seguro e minha fortaleza, por terem me dado a oportunidade de estudar algo que vocês não tiveram, e por nunca medirem esforços para ver meu sonho se realizar, mesmo sem saberem exatamente o que é um mestrado. Espero sempre deixá-los orgulhosos, assim como eu sinto um imenso orgulho de vocês. O apoio incondicional, o amor e o incentivo constantes foram um alicerce sólido que me impulsionou a conquistar meus objetivos.

À minha irmã, Hiale, que foi minha musa inspiradora para este projeto. Ao ver e presenciar todo o seu sofrimento no pós-operatório, nasceu em mim a ideia de desenvolver adesivos cirúrgicos que possam impedir que outras pessoas passem pelo que você passou. Agradeço por todo o apoio, companheirismo e incentivo ao longo dessa jornada.

Aos meus irmãos, Daniel, Hyuri e Juan Diego, por me ouvirem incontáveis vezes falar sobre a mesma coisa e, ainda assim, estarem sempre ao meu lado, me apoiando, mesmo sem compreenderem muito do assunto. A presença de vocês e o apoio constante me fortaleceram e me deram ânimo para seguir em frente.

Ao meu namorado, Leonardo, que me incentivou nessa trajetória mesmo quando eu estava em dúvida, e que acompanhou de perto cada passo dessa jornada. Obrigada por sempre me ouvir e se interessar pelo mundo dos adesivos e do fucoidan. Poder conversar contigo sobre todos os assuntos possíveis foi e continua sendo um dos maiores motivos para eu te amar. Obrigada pelo carinho, amor, e por ser meu ombro amigo quando os experimentos davam errado. Obrigada por sonhar os meus sonhos, que agora são nossos.

Aos meus amigos Kainan e Érica, por tornarem meus dias no laboratório tão felizes e cheios de café, e por me ensinarem a importância da amizade no meio acadêmico. Agradeço pelas risadas, pelos momentos de alegria e por toda a ajuda, tanto possível quanto impossível, durante este trabalho. Tenho certeza de que nada teria sido possível sem vocês. Vocês foram e são essenciais para o meu projeto e para minha vida pessoal. São os melhores amigos que eu poderia ter e me ajudaram a manter minha sanidade mental. Suas presenças e incentivos foram fundamentais para minha motivação e perseverança.

Às minhas amigas Duda e Sabrina, por me apoiarem e estarem sempre dispostas a me ouvir ao longo desses anos. A amizade de vocês foi de grande importância em todo esse trajeto.

À minha IC, Amanda, por ter me ajudado e sido minha companhia durante os experimentos.

A toda equipe do Laboratório de Controle e Processos (LCP), quero expressar minha profunda gratidão por fornecerem o suporte necessário e por compartilharem seu conhecimento e expertise. A disponibilidade e a disposição de todos em ajudar foram inestimáveis para o

desenvolvimento do meu projeto. Agradeço também pelas conversas, trocas de experiências e cafés compartilhados durante todo esse processo.

Aos meus amigos do Lab Massa Neto, Vanessa, Afonso, Eliana, Karina, Heloisa e Jussan pela amizade, parceria e companheirismo nesta jornada.

Aos amigos que chegaram e se foram, por me fazerem entender que a vida é feita de ciclos, mas que as boas lembranças devem sempre permanecer.

À empresa MARINOVA, que gentilmente nos forneceu o extrato de fucoidan; sem essa colaboração, este projeto não teria sido possível nem viável.

Aos professores membros da banca examinadora, pela disponibilidade de estarem presentes neste momento.

Às agências de fomento, CNPq e CAPES, pelo suporte financeiro.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, pela oportunidade de realização do mestrado e pela infraestrutura disponibilizada.

Às pessoas que aqui não foram citadas, mas que me apoiaram e ajudaram na realização deste trabalho, mesmo que indiretamente, meus sinceros agradecimentos.

“Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido. Agora é hora de compreender mais,
para que possamos temer menos.”

(CURIE, 1936)

RESUMO

O desenvolvimento de materiais bioadesivos capazes de promover a cicatrização de feridas e, ao mesmo tempo, oferecer proteção antimicrobiana é uma prioridade crescente na área biomédica. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar filmes bioadesivos poliméricos à base de poli(álcool vinílico) (PVA) e fucoidan (FUC), um polissacarídeo sulfatado extraído de algas marrons, reconhecido por suas propriedades bioativas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, cicatrizantes e antimicrobianos. Para isso, foi realizada uma tentativa de modificar o PVA quimicamente com metacrilato de glicidila (GMA) nas concentrações de 1% e 3% com o intuito de promover sua reticulação e aumentar sua resistência mecânica, resultando em filmes com propriedades ajustáveis. A caracterização estrutural por FTIR e por RMN mostrou que não foi possível identificar a inserção dos grupos metacrilatos nas cadeias de PVA. Os filmes foram avaliados quanto às propriedades físico-químicas e mecânicas em condições secas e úmidas. Os testes de adesividade, realizados em pele suína, mostraram que os filmes de PVA apresentaram uma melhor adesão em ambiente úmido do que os filmes mais rígidos de PVA-GMA, ressaltando a importância da flexibilidade da matriz para o contato íntimo com o tecido. Os ensaios mecânicos demonstraram que os filmes de PVA-FUC e PVA puro mantiveram desempenho relativamente superior em comparação aos demais sistemas, indicando boa estabilidade mecânica em condições fisiológicas simuladas. A avaliação da atividade antimicrobiana, por meio do método de difusão em disco, revelou que, apesar dos esforços, não foi possível ver os halos de inibição em torno dos filmes de PVA-FUC contra as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* e o fungo *Candida albicans*. Os ensaios de citotoxicidade (MTS) do extrato do fucoidan indicaram que ele preservou a viabilidade das células de fibroblasto murino (L929), reforçando seu potencial em aplicações biomédicas direcionadas. No entanto, uma alta concentração de fucoidan no filme (PVA+FUC 90) resultou em citotoxicidade dose-dependente, o que requer um balanceamento da concentração para evitar efeitos citotóxicos. Os resultados demonstram que os bioadesivos de PVA-FUC representam uma alternativa promissora para o cuidado de feridas pós-cirúrgicas, reunindo adesividade, biocompatibilidade, desempenho estrutural e efeitos terapêuticos multifuncionais em um único dispositivo.

Palavras-chave: fucoidan, poli(álcool vinílico), metacrilato, adesivo biomédico.

ABSTRACT

The development of bioadhesive materials capable of promoting wound healing while simultaneously offering antimicrobial protection is a growing priority in the biomedical field. In this context, the present work aimed to develop and characterize polymeric bioadhesive films based on poly(vinyl alcohol) (PVA) and fucoidan (FUC), a sulfated polysaccharide extracted from brown algae, recognized for its bioactive properties, including anti-inflammatory, healing, and antimicrobial effects. To this end, an attempt was made to chemically modify PVA with glycidyl methacrylate (GMA) at concentrations of 1% and 3% in order to promote its cross-linking and increase its mechanical strength, resulting in films with adjustable properties. Structural characterization by FTIR and NMR showed that it was not possible to identify the insertion of methacrylate groups in the PVA chains. The films were evaluated for their physicochemical and mechanical properties under dry and wet conditions. Adhesion tests, performed on pig skin, showed that PVA films exhibited better adhesion in a moist environment than the more rigid PVA-GMA films, highlighting the importance of matrix flexibility for intimate tissue contact. Mechanical tests demonstrated that PVA-FUC and pure PVA films maintained relatively superior performance compared to the other systems, indicating good mechanical stability under simulated physiological conditions. Evaluation of antimicrobial activity, using the disk diffusion method, revealed that, despite efforts, it was not possible to observe inhibition halos around the PVA-FUC films against the bacteria *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and the fungus *Candida albicans*. Cytotoxicity assays (MTS) of the fucoidan extract indicated that it preserved the viability of murine fibroblast cells (L929), reinforcing its potential in targeted biomedical applications. However, a high concentration of fucoidan in the film (PVA+FUC 90) resulted in dose-dependent cytotoxicity, requiring concentration balancing to avoid cytotoxic effects. The results demonstrate that PVA-FUC bioadhesives represent a promising alternative for post-surgical wound care, combining adhesiveness, biocompatibility, structural performance, and multifunctional therapeutic effects in a single device.

Keywords: Fucoidan, Polyvinyl Alcohol, Methacrylation, Biomedical Adhesive.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Características de um adesivo ideal para o reparo total da ferida.....	28
Figura 2 – Estrutura química do PVA (a) totalmente hidrolisado e (b) parcialmente hidrolisado.	30
Figura 3 – Esquema da reação de acoplamento do GMA com o PVA em solução aquosa a pH 3,5.	36
Figura 4 – Fontes de fucoidan: 1. <i>Fucus vesiculosus</i> , 2. <i>Laminaria digitata</i> , 3. <i>Fucus evanescens</i> , 4. <i>Fucus serratus</i> , 5. <i>Ascophyllum nodosum</i> , 6. <i>Pelvetia canaliculata</i> , 7. <i>Cladosiphon okamuranus</i> , 8. <i>Sargassum fusiforme</i> , 9. <i>Laminaria japonica</i> , 10. <i>Sargassum horneri</i> 11. <i>Nemacystus decipiens</i> , 12. <i>Padina gymnospora</i> e 13. <i>Laminaria hyperborea</i>	41
Figura 5 – Estruturas químicas do fucoidan extraído de diferentes tipos de algas marrons....	42
Figura 6 – Sequência fotográfica representando o ensaio de tração dos filmes adesivos utilizando o Texturômetro TA.HD.plus. (i) Filme em condição seca entre as garras; (ii) deformação máxima antes da ruptura; (iii) Filme em condição úmida entre as garras; (iv) deformação máxima antes da ruptura.	55
Figura 7 – Fluxograma para obtenção do adesivo PVA-FUC.....	57
Figura 8 – Fotografias das soluções poliméricas obtidas após adição de GMA ao PVA. (i) Solução de PVA puro; (ii) Solução de PVA-GMA 1%; (iii) Solução de PVA-GMA 3%; (iv) Solução de PVA-GMA 5%; (v) Solução de PVA-GMA 10%; (vi) Solução de PVA-GMA 20%.	63
Figura 9 – Fotografia dos filmes poliméricos em triplicata obtidos por evaporação do solvente. (i) Filme de PVA puro; (ii) Filme de PVA-GMA 1%; (iii) Filme de PVA-GMA 3%; (iv) Filme de PVA-GMA 5%; (v) Filme de PVA-GMA 10%; (vi) Filme de PVA-GMA 20%.....	64
Figura 10 – Espectro de FTIR do PVA, GMA, PVA-GMA 1% e 3%.....	65
Figura 11 - Espectros de RMN de ¹ H do monômero GMA, PVA-g-GMA 100 mM e PVA não modificado	67
Figura 12 – Espectro de RMN de ¹ H do polímero PVA-GMA 3%.....	68
Figura 13 – Grau de intumescimento dos filmes poliméricos.	70
Figura 14 – Curvas força vs. deformação obtidas nos ensaios de tração dos filmes adesivos em condição seca (75% de umidade).	73
Figura 15 – Curvas força vs. deformação obtidas nos ensaios de tração dos filmes adesivos em condição úmida.....	74

Figura 16 – Configuração do ensaio de adesão em pele suína. (i) Representação esquemática do teste de tração (ii) Imagem do ensaio experimental.	75
Figura 17 – Curvas representativas de força versus distância obtidas no ensaio de tração normal para os filmes.....	76
Figura 18 – Força máxima média de tração (em kPa) para cada grupo de formulação.	77
Figura 19 – (i) Esquema ilustrativo do método de ensaio de cisalhamento de filmes poliméricos sobre pele suína; (ii) Imagem do teste de cisalhamento em tecido suíno utilizando filmes.....	78
Figura 20 – Curvas representativas de força versus distância obtidas no ensaio de cisalhamento dos filmes.....	78
Figura 21 – Avaliação da força de cisalhamento dos filmes sobre pele suína. Força máxima média de tração (em kPa) para cada grupo de formulação.....	79
Figura 22 – Espectros FTIR-ATR do fucoïdan de <i>Fucus vesiculosus</i> e das suas frações insolúveis (azul) e solúveis (vermelho).	81
Figura 23 – (i) Solução de PVA-FUC; (ii) Filme de PVA à esquerda, e filme de PVA-FUC à direita).....	83
Figura 24 – Avaliação do tempo de gelificação do sistema PVA-FUC utilizando o método de inversão do frasco.	86
Figura 25 – Curva de liberação do filme PVA-FUC 15:1	87
Figura 26 – Atividade antimicrobiana por difusão em disco de ágar dos filmes testados contra diferentes microrganismos. (i) <i>Candida albicans</i> ATCC 10231, (ii) <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 e (iii) <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923. Em cada placa, os discos numerados de 2 a 6 são os filmes de PVA contendo fucoïdan em concentrações crescentes (1000, 2500, 5000, 7500 e 10000 µg/mL, respectivamente). O disco 1 é o controle de PVA puro (sem fucoïdan).	88
Figura 27 – Placa de microdiluição após 20h de incubação com diferentes concentrações de fucoïdan (linhas A e B correspondem a <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> , respectivamente).	90
Figura 28 –Efeito citotóxico do extrato de fucoïdan em fibroblasto murino (L929).	92
Figura 29 – Efeito citotóxico dos filmes de PVA e PVA-FUC em fibroblasto murino (L929).	94
Figura 30 – Curva de dose-resposta da atividade metabólica (%) de células L929 tratadas com diferentes concentrações de fucoïdan.	112
Figura 31 – Curva de Calibração - Fucoïdan.....	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Micro-organismos, meios de cultura utilizados no teste de Antibiograma	59
Tabela 2 – Ângulo de Contato	84
Tabela 3 – Grau de intumescimento dos filmes de PVA, PVA-FUC e PVA-GMA	113

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D ₂ O	Água deuterada
DMEM	Meio de Eagle Modificado por Dulbecco
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOPA	3,4-dihidroxi-L-fenilalanina
FDA	U.S. <i>Food and Drug Administration</i> – Administração de Alimentos Medicamentos dos Estados Unidos
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
FUC	Fucoidan
GA	Acrilato de glicidila
GH	Grau de hidrólise
GMA	Metacrilato de glicidila
GS	Grau de hidrólise
GS	Grau de substituição
L929	Células de fibroblasto murino
MTS	(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium)
Mw	Massa molar
NaCl	Cloreto de sódio
PBS	Solução Salina Tamponada com Fosfato
PVA	Poli-(álcool vinílico)
PVAc	Poli(acetato de vinila)
PVA-FUC	Poli-(álcool vinílico com Fucoïdan) incorporado
PVA-GMA	Poli(álcool vinílico) incorporados com metacrilato de glicidila
RGD	Arginina-Glicina-Ácido Aspártico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
UV	Radiação ultravioleta
WHO	<i>World Health Organization</i> - Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL.....	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3	REVISÃO BIBLIOGRAFICA	25
3.1	INTRODUÇÃO AOS ADESIVOS BIOMÉDICOS PARA TECIDOS MOLES	25
3.1.1	Importância dos adesivos para os tecidos moles.....	25
3.1.2	Aplicações clínicas típicas (cirurgia, cicatrização, fechamento de feridas).....	26
3.1.3	Desafios atuais: adesão em ambiente úmido, biocompatibilidade, resistência mecânica	27
3.2	POLÍMEROS BASE PARA ADESIVOS.....	29
3.2.1	Estrutura química, propriedades físico-químicas e biocompatibilidade do PVA	29
3.2.2	Aplicações do PVA em filmes e adesivos para tecidos moles.....	32
3.2.3	Modificações químicas do PVA para melhorar propriedades mecânicas e funcionais.....	33
3.2.4	Reticulação e funcionalização do PVA: conceitos e benefícios.....	34
3.3	MODIFICAÇÃO DO PVA COM METACRILATO DE GLICIDILA (GMA).....	35
3.3.1	Química da modificação do PVA com GMA: mecanismo, grau de substituição e impacto nas propriedades	35
3.3.2	Exemplos de uso do PVA-GMA em biomateriais e adesivos.....	38
3.3.3	Efeitos de reticulação em filmes poliméricos	39
3.4	FUCOIDAN: ORIGEM, ESTRUTURA E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS.....	40
3.4.1	Origem e estrutura do fucoidan	41
3.4.2	Propriedades biológicas relevantes: antimicrobiana, anti-inflamatória, efeito na cicatrização e regeneração tecidual.....	43
3.4.3	Aplicações biomédicas do fucoidan, especialmente em curativos e adesivos para tecidos moles.....	45
3.5	LACUNAS NA LITERATURA E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	47
3.5.1	Limitações dos adesivos atuais em termos de funcionalidade bioativa e adesão em tecidos moles	47
4	MATERIAS E MÉTODOS.....	50

4.1	MATERIAIS	50
4.2	MÉTODOS.....	50
4.2.1	Preparação dos filmes de poli(álcool vinílico).....	50
4.2.2	Modificação do poli(álcool vinílico) com metacrilato de glicidila (GMA-PVA) e reticulação	50
4.3	CARACTERIZAÇÕES	51
4.3.1	Determinação do grau de substituição do PVA metacrilado (PVA modificado com GMA, PVA-GMA).....	51
4.3.2	Espectroscopia De Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	52
4.3.3	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	52
4.3.4	Extração em Soxhlet para Filmes de PVA e PVA GMA.....	52
4.3.5	Ensaio de Intumescimento	53
4.3.6	Avaliação da Resistência Mecânica a tração dos Filmes em condições secas e úmidas.....	54
4.3.7	Avaliação da força adesiva (adesividade).....	55
4.3.8	Avaliação da resistência dos filmes à tensão de cisalhamento.....	56
4.3.9	Determinação da fração Solúvel do Fucoïdan	56
4.3.10	Preparação dos filmes de PVA contendo com Fucoïdan.....	57
4.3.11	Molhabilidade por ângulo de contato	57
4.3.12	Medição do tempo de gelificação.....	58
4.3.13	Ensaio de liberação do Fucoïdan.....	58
4.4	ENSAIOS BIOLÓGICOS	59
4.4.1	Avaliação das Propriedades Antibacterianas dos Filmes de PVA e PVA-FUC.....	59
4.4.2	Concentração Inibitória Mínima (MIC).....	59
4.5	ANÁLISES IN VITRO	60
4.5.1	Citotoxicidade celular <i>in vitro</i> do extrato de fucoïdan	60
4.5.2	Citotoxicidade celular <i>in vitro</i> dos filmes de PVA com fucoïdan	61
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
5.1	FILMES DE PVA.....	62
5.2	FILMES DE PVA-GMA	62
5.3	CARACTERIZAÇÕES	64
5.3.1	Modificação Do Pva Com Gma	64
5.3.2	Análise por Espectroscopia FTIR	65
5.3.3	Análise por Espectroscopia de Ressonância Magnética RMN de ¹ H.....	66

5.3.4	Extração em Soxhlet para Filmes de PVA e PVA GMA.....	69
5.3.5	Grau De Intumescimento	70
5.4	RESISTENCIA MECÂNICA DOS FILMES	72
5.4.1	Resistência Mecânica a tração dos Filmes em Condições Secas e Úmidas.....	72
5.4.2	Adesividade dos filmes	75
5.4.3	Teste de Cisalhamento dos filmes.....	77
5.5	FRAÇÃO SOLÚVEL DO FUCOIDAN	80
5.6	FILMES DE PVA-FUC.....	82
5.6.1	Molhabilidade Por Ângulo De Contato	83
5.6.2	Tempo De Gelificação	85
5.6.3	Liberação dos filmes de PVA-FUC	86
5.7	ENSAIOS BIOLÓGICOS	88
5.7.1	Propriedades Antibacterianas dos Filmes de PVA e PVA-FUC	88
5.7.2	Concentração Inibitória Mínima (MIC).....	89
5.8	TESTES IN VITRO.....	92
5.8.1	Citotoxicidade do Extrato de Fucoïdan	92
5.8.2	Citotoxicidade Dos Filmes De Pva E De Pva-Fuc.....	94
6	CONCLUSÃO.....	96
7	PESPECTIVAS FUTURAS.....	97
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98

1 INTRODUÇÃO

A capacidade do organismo de reparar tecidos lesionados é um processo biológico essencial. No entanto, em muitas situações clínicas, essa regeneração pode ser limitada ou lenta, o que contribui para impactos importantes na qualidade de vida dos pacientes e impõe desafios adicionais aos sistemas de saúde (Duarte et al., 2024b). Desde traumas acidentais e incisões cirúrgicas até o tratamento de feridas crônicas complexas, como as úlceras diabéticas ou de pressão, a necessidade de intervenções que otimizem e acelerem a reparação tecidual é urgente. Historicamente, o fechamento de feridas e a união de tecidos têm sido dominados por métodos mecânicos, como suturas com fios cirúrgicos e o uso de grampos metálicos (Kolimi et al., 2022; Shen e Falanga, 2003). Essas técnicas, embora estabelecidas e amplamente praticadas, não são isentas de desvantagens significativas: podem induzir trauma tecidual adicional devido à perfuração, aumentar o risco de infecção ao criar portais para microrganismos, provocar dor e desconforto ao paciente, resultar em cicatrizes inestéticas ou funcionalmente limitantes, e apresentar desafios técnicos em áreas de difícil acesso anatômico ou em tecidos com baixa resistência mecânica, como os tecidos excessivamente friáveis (frágeis) (Costa et al., 2020). Em particular, para os tecidos moles, estruturas altamente hidratadas, elásticas e dinâmicas como a pele, músculos, vasos sanguíneos, nervos e órgãos viscerais, a aplicação de força pontual por suturas pode levar à laceração ou necrose tecidual, comprometendo o resultado do reparo (Li et al., 2025).

Neste cenário de busca por alternativas, os adesivos biomédicos, também referidos como selantes cirúrgicos ou colas biológicas, emergiram nas últimas décadas como uma fronteira tecnológica de imenso potencial. Esses materiais oferecem a promessa de revolucionar as práticas cirúrgicas e o manejo de feridas ao proporcionar um método de união tecidual menos invasivo, potencialmente mais rápido de aplicar, capaz de distribuir as tensões de forma mais homogênea pela área de contato e de criar uma barreira selante eficaz contra fluidos e patógenos (Jain e Wairkar, 2019; Zheng et al., 2022a). As vantagens teóricas incluem a redução da resposta inflamatória local, a minimização do dano tecidual, a melhoria dos resultados estéticos da cicatrização e a simplificação de procedimentos, especialmente em cirurgias invasivas (Jenkins e Davis, 2018).

Contudo, a transição dessa promessa teórica para uma realidade clínica universalmente aplicável tem sido permeada por desafios complexos que continuam a motivar intensa pesquisa e desenvolvimento. Atingir uma adesão forte, flexível e durável em um ambiente fisiológico – caracterizado pela presença da água, pela natureza dinâmica e complacente dos tecidos moles,

e pela presença de sangue e outros fluidos corporais – permanece um obstáculo formidável. A água, em particular, age como uma camada limite fraca, impedindo o contato íntimo entre o adesivo e o substrato tecidual e promovendo o intumescimento ou a hidrólise de muitos materiais adesivos, levando à perda prematura de coesão e adesão (Cui e Li, 2025; Xu et al., 2022; Yu et al., 2025). Além disso, a biocompatibilidade irrestrita é um pilar não negociável: os adesivos e seus produtos de degradação não devem ser citotóxicos, imunogênicos, carcinogênicos ou indutores de inflamação crônica que possam interferir no processo de cura ou causar reações adversas sistêmicas (Tzagiollari et al., 2022; Wanasingha; Dutta; Choudhury, 2021). Muitos adesivos sintéticos, como os cianoacrilatos, embora possuam alta força adesiva inicial, são conhecidos por sua rigidez, que pode levar à quebra em tecidos flexíveis, e pela liberação de subprodutos potencialmente tóxicos durante sua degradação (Saska; Gaspar; Hochuli-Vieira, 2009; Valentim Filho et al., 2021). Por outro lado, adesivos de origem biológica, como os selantes de fibrina, tendem a ser mais biocompatíveis, mas frequentemente carecem da robustez mecânica necessária para aplicações sob maior estresse ou em ambientes com alta atividade enzimática (Ansari e Darvishi, 2024; Jenkins e Davis, 2018).

Agravando esses desafios, a maioria dos adesivos teciduais disponíveis no mercado ou em desenvolvimento avançado foi concebida primariamente com um foco mecanicista – atuar como um agente de união passivo. Essa abordagem negligencia uma oportunidade crucial: a de transformar o adesivo em um componente bioativo do processo de reparo. A ausência de propriedades terapêuticas intrínsecas, como atividade antimicrobiana, é uma deficiência crítica, considerando que as infecções de sítio cirúrgico e de feridas representam uma das principais causas de complicações pós-operatórias, falha do tratamento e aumento da resistência antimicrobiana (Fitton, 2011). A capacidade de um adesivo prevenir ativamente a colonização bacteriana ou fúngica poderia reduzir drasticamente a necessidade de antibioticoterapia sistêmica e suas consequências, visto que o uso frequente ou inadequado de antibióticos sistêmicos pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana, tornando as infecções mais difíceis de tratar. Além disso, pode causar efeitos colaterais sistêmicos, como alterações na microbiota intestinal, reações alérgicas e toxicidade em órgãos, como fígado e rins. A resistência antimicrobiana é considerada uma das maiores ameaças à saúde pública global, podendo resultar em falhas terapêuticas e aumento da morbidade e mortalidade (*World Health Organization*, 2025). Adicionalmente, a falta de estímulos para promover ativamente os processos celulares da cicatrização, como a angiogênese, a modulação da resposta inflamatória para um fenótipo pró-regenerativo, ou o recrutamento e a estimulação de células reparadoras, como fibroblastos e queratinócitos, limita o potencial desses materiais em acelerar e qualificar

a regeneração tecidual (Choi; Choi; Jeong, 2024; Fang et al., 2023). Idealmente, um adesivo avançado deveria não apenas selar a lesão, mas também liberar de forma controlada agentes terapêuticos que otimizem o microambiente da ferida para a cura.

Em resposta a essas diversas lacunas, a pesquisa contemporânea em biomateriais tem se concentrado na engenharia de sistemas adesivos cada vez mais sofisticados e multifuncionais. Diante das atuais estratégias em biomateriais, o poli(álcool vinílico) (PVA) tem sido extensivamente investigado como uma plataforma polimérica devido à sua notável biocompatibilidade, baixo custo, facilidade de processamento a partir de soluções aquosas um aspecto ambientalmente e biologicamente favorável e seu histórico de aprovação para diversas aplicações médicas pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) (Hassan e Peppas, 2000a; E. Kamoun et al., 2018; Yang et al., 2020). A modificação química do poli(álcool vinílico) (PVA) com metacrilato de glicidila (GMA) configura uma estratégia robusta e tecnicamente fundamentada para conferir a capacidade de fotoreticulação rápida e controlada sob irradiação UV, aumentando sua estabilidade em meio fisiológico. Essa modificação é particularmente relevante em aplicações como colas cirúrgicas, nas quais a alta hidrofiliabilidade do PVA, se não controlada, pode levar à sua solubilização precoce e à perda da integridade adesiva e da função protetora no local da aplicação. Este processo permite a formação *in situ* de redes de hidrogel tridimensionais com propriedades mecânicas (como elasticidade, resistência e tenacidade) e taxa de intumescimento precisamente ajustáveis através do controle do grau de substituição do GMA e das condições de cura, além de prover uma matriz estável em ambiente aquoso e sítios potenciais para interações futuras (Kamoun et al., 2018b; Sinna et al., 2023a).

Adicionalmente, a incorporação de agentes bioativos é muito importante para conferir funcionalidade terapêutica ao adesivo. O fucoidan, um polissacarídeo sulfatado complexo extraído de algas marrons, tem emergido como um candidato natural de interesse devido ao seu perfil biológico diversificado (Apostolova et al., 2020; Fitton, 2011). Estudos têm demonstrado que o fucoidan exibe um amplo espectro de atividades farmacológicas, incluindo notáveis propriedades antimicrobianas contra uma gama de patógenos, potente ação anti-inflamatória capaz de modular o microambiente da ferida, significativa capacidade antioxidante para combater o estresse oxidativo deletério, e, de maneira crucial para o escopo deste trabalho, uma pronunciada habilidade em promover os diversos estágios da cicatrização de feridas (Luthuli et al., 2019a; Van Weelden et al., 2019). Isso se manifesta através da estimulação da proliferação e migração de fibroblastos e queratinócitos, da indução da angiogênese e da modulação da deposição de matriz extracelular (Wang et al., 2020). A incorporação do fucoidan em uma matriz de PVA ou de PVA-GMA visa, portanto, criar um sistema adesivo sinérgico: a matriz

polimérica proveria a integridade estrutural, a adesividade e o mecanismo de liberação controlada, enquanto o fucoidan conferiria as propriedades antimicrobianas e pró-regenerativas essenciais. Esta combinação estratégica tem o potencial de superar as limitações de cada componente isoladamente e de oferecer uma solução terapeuticamente superior aos adesivos convencionais (Sinna et al., 2023a).

Diante deste contexto de desafios e oportunidades, a presente dissertação se propõe desenvolver e caracterizar um sistema adesivo bioativo inovador, com a formulação inédita fundamentada na combinação sinérgica de poli(álcool vinílico) (PVA) e PVA quimicamente modificado com metacrilato de glicidila (PVA-GMA) incorporados com o polissacarídeo marinho fucoidan (FUC). Este sistema é concebido com o intuito de ser aplicado em tecidos moles, visando não apenas uma adesão eficaz, mas também a incorporação de propriedades antimicrobianas com potencial aplicação como um bioadesivo em contextos pós-cirúrgicos ou no tratamento de feridas complexas.

Os resultados desta pesquisa podem abrir caminho para a criação de adesivos mais seguros, eficazes e com propriedades terapêuticas, capazes de melhorar os resultados clínicos no reparo de tecidos moles, minimizar complicações pós-operatórias e, conseqüentemente, promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem por objetivo geral o desenvolvimento avançado, a caracterização detalhada e avaliação funcional de filmes adesivos poliméricos à base de poli(álcool vinílico) (PVA), e PVA quimicamente modificado com metacrilato de glicidila (PVA-GMA), incorporados com o polissacarídeo marinho fucoïdan (PVA-FUC). Este sistema inovador é estrategicamente concebido como um biomaterial atóxico de alto desempenho, com potencial promissor para aplicações em engenharia dos tecidos, destacando-se como uma cola bioadesiva eficaz para feridas pós-cirúrgicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos delineados para esta dissertação são descritos a seguir:

Estudar a modificação química do PVA com metacrilato de glicidila (GMA) com diferentes razões de PVA:GMA e PVA:FUC e caracterizar por RMN o polímero modificado para determinação do grau de substituição;

Avaliar a capacidade de intumescimento dos filmes obtidos com PVA e PVA-GMA em condições fisiológicas simuladas para entender seu comportamento e estabilidade em meios fisiológicos.

Avaliar as propriedades mecânicas dos filmes de PVA e PVA-GMA, incluindo sua resistência à tração, com o objetivo de determinar sua adequação e desempenho como adesivos biomédicos para aplicações em tecidos moles.

Avaliar a força de adesão e a resistência ao cisalhamento dos filmes em pele suína, simulando condições fisiológicas, de forma a identificar formulações com maior potencial de uso como adesivos pós-cirúrgicos.

Investigar o perfil de liberação do fucoïdan a partir da matriz adesiva.

Analisar as propriedades antimicrobianas dos filmes desenvolvidos com fucoïdan.

Examinar a biocompatibilidade *in vitro* do extrato de fucoïdan e das formulações poliméricas desenvolvidas, por meio de ensaios de citotoxicidade em fibroblastos (L929).

Identificar as formulações mais promissoras para aplicações em feridas pós-cirúrgicas, considerando o equilíbrio entre desempenho mecânico, adesividade, biocompatibilidade e atividade terapêutica.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica a seguir apresenta os principais fundamentos teóricos e avanços científicos relacionados ao desenvolvimento de adesivos biomédicos para aplicação em tecidos moles. São discutidos aspectos sobre a evolução dessa classe de biomateriais, a relevância dos polímeros utilizados como matriz base, bem como estratégias de modificação química para aprimorar suas propriedades mecânicas e funcionais. Além disso, são abordadas as características estruturais e biológicas do fucoïdan, polissacarídeo de origem marinha incorporado neste estudo, e as técnicas de caracterização mais utilizadas para a análise dos filmes poliméricos. Por fim, destacam-se as lacunas existentes na literatura que justificam a presente investigação.

3.1 INTRODUÇÃO AOS ADESIVOS BIOMÉDICOS PARA TECIDOS MOLES

Apesar dos avanços nas intervenções médicas ao longo do tempo, os procedimentos atuais ainda enfrentam limitações consideráveis em relação ao que seria ideal. O objetivo ideal é alcançar tratamentos indolores que permitam uma reconstrução tecidual rápida, restaurando completamente a geometria, a estética e todas as funções biológicas, químicas e físicas, em uma vasta gama de tecidos, dos mais simples aos mais complexos. A medicina moderna tem buscado continuamente alternativas mais eficazes e menos invasivas para a reparação e regeneração de tecidos lesionados ou seccionados. Nesse contexto, os adesivos biomédicos, também conhecidos como selantes cirúrgicos ou colas biológicas, emergiram como uma classe de biomateriais com potencial revolucionário, oferecendo soluções inovadoras para uma ampla gama de aplicações clínicas, desde o fechamento de feridas cutâneas até a selagem de estruturas complexas em órgãos internos (Annabi et al., 2017).

3.1.1 Importância dos adesivos para os tecidos moles

Adesivos biomédicos representam uma tecnologia emergente e cada vez mais relevante para aplicações em medicina regenerativa, cirurgia e engenharia de tecidos. A crescente demanda por métodos alternativos ao uso de suturas e grampos, que podem causar trauma tecidual adicional, predispor a infecções e resultar em cicatrizes esteticamente desfavoráveis, tem impulsionado o desenvolvimento de materiais adesivos que sejam capazes de unir eficientemente os tecidos biológicos (Cochetti et al., 2020). Esta necessidade é particularmente pronunciada para os tecidos moles, como pele, músculos, tendões, ligamentos, vasos sanguíneos, nervos e órgãos internos. Esses tecidos possuem características intrínsecas

tais como alta complacência, viscoelasticidade, teor elevado de água e constante exposição a movimentos e deformações fisiológicas que tornam sua aproximação e reparo um desafio técnico considerável (Zheng et al., 2022a).

Nesse cenário, adesivos biocompatíveis são atrativos por oferecerem um fechamento menos invasivo, que pode ser mais rápido de aplicar do que as técnicas tradicionais, minimizar o sangramento e a dor pós-operatória e, em muitos casos, estar associado a uma melhor resposta cicatricial com menor formação de tecido fibrótico e menor risco de infecção (Annabi et al., 2017; Zheng et al., 2022a). Além disso, a capacidade de formar uma barreira selante pode prevenir o ataque de patógenos, os quais podem intensificar as condições inflamatórias da lesão. A distribuição mais uniforme da força de adesão pela área de contato, em contraste com a concentração de estresse nos pontos de sutura, também pode ser vantajosa para tecidos delicados (Wu et al., 2024).

3.1.2 Aplicações clínicas típicas (cirurgia, cicatrização, fechamento de feridas)

Os adesivos biomédicos têm sido aplicados em diversas frentes clínicas, com um espectro de utilização em contínua expansão. Em procedimentos cirúrgicos, são empregados para: Selar anastomoses vasculares e intestinais, reduzindo o risco de fístulas e deiscências (Zheng et al., 2022a); reparar membranas delicadas, como a dura-máter em neurocirurgias, para prevenir vazamentos de líquido cefalorraquidiano (Wu et al., 2024); auxiliar na fixação de telas cirúrgicas em herniorrafias, potencialmente diminuindo a dor crônica associada a grampos ou suturas (Ibrahim e Ward, 2020); selar o parênquima pulmonar após ressecções, controlando fugas de ar (Sarıkaya et al., 2013); como hemostáticos para controlar sangramentos em superfícies parenquimatosas ou em pacientes com distúrbios de coagulação (Sarıkaya et al., 2013).

Em dermatologia e no cuidado de feridas, os adesivos são incorporados em: Curativos avançados para promover a cicatrização de feridas agudas (lacerações, incisões), crônicas (úlceras venosas, diabéticas, de pressão) e queimaduras, onde é fundamental proteger o tecido exposto contra contaminação microbiana e desidratação, mantendo um ambiente úmido favorável à reparação tecidual (Fang et al., 2023; Zhang et al., 2020; Zhao et al., 2020); Sistemas de fechamento de pele como alternativa às suturas, especialmente em áreas esteticamente sensíveis ou em pediatria (Farion et al., 2002; Zhang et al., 2025). Além disso, alguns adesivos são projetados para funcionar como sistemas de liberação controlada de fármacos, como antimicrobianos, anti-inflamatórios, analgésicos ou fatores de crescimento, potencializando os efeitos terapêuticos diretamente no local da lesão ou cirurgia e minimizando efeitos sistêmicos

(Buwalda; Vermonden; Hennink, 2017; Yin et al., 2024). Essa funcionalidade os transforma em plataformas ativas de tratamento, e não apenas em dispositivos passivos de união tecidual (Zhang et al., 2025).

3.1.3 Desafios atuais: adesão em ambiente úmido, biocompatibilidade, resistência mecânica

A adesão em ambiente úmido e dinâmico é, talvez, o desafio mais proeminente. A superfície dos tecidos moles é inerentemente úmida, coberta por uma camada de hidratação ou fluidos corporais (sangue, exsudato). A água atua como uma camada limite fraca, dificultando a interação direta entre o adesivo e o substrato tecidual e competindo pelos sítios de ligação. Além disso, muitos adesivos sofrem intumescimento excessivo ou degradação hidrolítica acelerada, comprometendo a durabilidade da adesão (Bovone et al., 2021; Yang et al., 2020). Estratégias bioinspiradas, como as baseadas nos mecanismos de adesão de mexilhões marinhos, que utilizam proteínas ricas em DOPA (3,4-dihidroxi-L-fenilalanina) capazes de formar ligações covalentes e interações não covalentes com superfícies molhadas, têm sido exploradas para superar essa limitação (Li e Zeng, 2016). Os adesivos devem ser atóxicos, não imunogênicos e não carcinogênicos. Qualquer resposta inflamatória exacerbada, rejeição ou formação de tecido cicatricial excessivo pode comprometer a regeneração tecidual e a função do órgão (Yang e Wang, 2023). Idealmente, adesivos internos devem ser biodegradáveis, degradando-se a uma taxa compatível com a cicatrização do tecido, e seus produtos de degradação também devem ser biocompatíveis e passíveis de metabolização ou excreção pelo organismo (Zhu et al., 2024).

Eles devem possuir propriedades mecânicas (resistência à tração, ao cisalhamento, à compressão e ao rasgo) que se aproximem das do tecido-alvo e que possam suportar a movimentação e as forças fisiológicas exercidas sobre os tecidos sem descolar, romper ou degradar prematuramente (Li et al., 2025; Zhang et al., 2024a). A elasticidade é particularmente importante para tecidos dinâmicos, como pulmões, coração e vasos sanguíneos, para acomodar a deformação sem comprometer a integridade da união. Há uma demanda crescente por adesivos que não apenas unam os tecidos, mas que também promovam ativamente a cicatrização. Isso inclui a incorporação de propriedades antimicrobianas para prevenir infecções, capacidade de estimular a angiogênese, modular a resposta inflamatória e promover a proliferação e diferenciação celular (Liang et al., 2023; Zhang et al., 2024b). O desenvolvimento de adesivos "inteligentes" que respondam a estímulos fisiológicos (pH,

temperatura, enzimas) para liberar fármacos de forma controlada ou para modular suas propriedades adesivas também é uma área de intensa pesquisa (Wu et al., 2024; Zhu, 2010).

A ideia de um adesivo ideal é muito atrativa e deve transcender as funções de um simples curativo, atuando como uma intervenção terapêutica completa. Além da necessidade imediata de um fechamento rápido e de uma aplicação conveniente, ele deve oferecer alívio da dor para o paciente. No entanto, as características mais cruciais residem em suas propriedades biológicas: o adesivo precisa ser bactericida para prevenir infecções, promover a remodelação adequada do tecido e, por fim, contribuir para a prevenção de cicatrizes. Um material que combine todas essas funcionalidades, as operacionais de curto prazo e as bioativas de longo prazo, representaria um avanço significativo na área de cuidados com feridas, acelerando o processo de cicatrização e restaurando a integridade funcional e estética do tecido. Na Figura 1, são apresentadas as principais características de um adesivo ideal.

Figura 1 – Características de um adesivo ideal para o reparo total da ferida



Fonte: Autora (2025).

Para ampla adoção clínica, os adesivos devem ser fáceis de manusear e aplicar pelo cirurgião, com tempo de preparo e cura adequados ao procedimento. Além disso, o custo-benefício em comparação com as técnicas tradicionais é um fator importante (Sanders e

Nagatomi, 2014). A busca por materiais que combinem harmoniosamente essas características representa uma fronteira estratégica no campo dos biomateriais, com o objetivo de desenvolver a próxima geração de adesivos teciduais que possam verdadeiramente mimetizar e auxiliar os processos naturais de reparo do corpo humano.

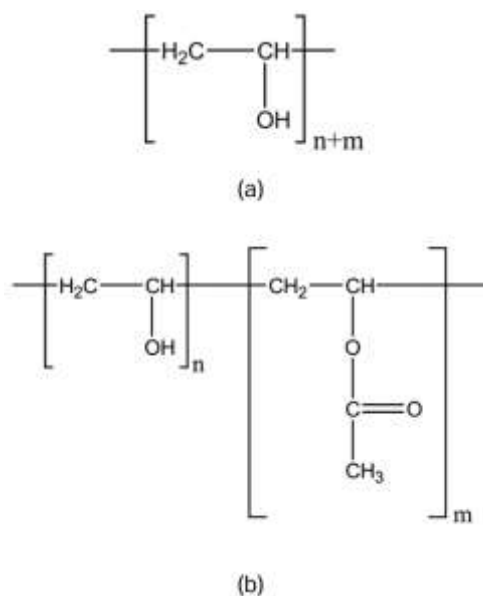
3.2 POLÍMEROS BASE PARA ADESIVOS

A seleção do polímero base é uma etapa crucial no design de adesivos biomédicos, pois suas propriedades intrínsecas ditarão o desempenho mecânico, a biocompatibilidade e a capacidade de interagir com o ambiente biológico. Dentre os diversos polímeros sintéticos explorados, como poli(ácido lático) (PLA), poli(lático-co-glicólico) (PLGA), polietilenoglicol (PEG), poliuretanos (PU), poliacrilamidas (PAAm) e polivinilpirrolidona (PVP), o poli(álcool vinílico) (PVA) tem se destacado como um material de grande versatilidade e promessa para uma variedade de aplicações biomédicas, incluindo o desenvolvimento de adesivos para tecidos moles (Jiang et al., 2011; Rahman Khan e Rumon, 2025).

3.2.1 Estrutura química, propriedades físico-químicas e biocompatibilidade do PVA

O poli(álcool vinílico) (PVA) é um homopolímero produzido em duas etapas, começando pela polimerização do acetato de vinila para obtenção do poli(acetato de vinila) (PVAc), seguido de reação de hidrólise do PVAc, transformando-o em poli(álcool vinílico) com diferentes graus de hidrólise do grupo acetato (Costa-Júnior et al., 2009a; Mansur; Oréfice; Mansur, 2004; Peppas, 2000). Sua estrutura química é relativamente simples, composta por unidades repetitivas de $-(\text{CH}_2-\text{CHOH})-$, onde cada segundo átomo de carbono da cadeia principal possui um grupo hidroxila (-OH) ou acetato (-OOHC-CH₃), a depender do grau de hidrólise, ligado a ele (Liang et al., 2024). Esta abundância de grupos hidroxila é a principal responsável pelas propriedades distintas do PVA, conferindo-lhe uma elevada capacidade de formação de ligações de hidrogênio, tanto intramoleculares quanto intermoleculares com outras cadeias de PVA ou com moléculas de água (Kamoun et al., 2021). Essa característica é fundamental para a formação de soluções aquosas estáveis, filmes coesos com boa resistência interna e adesividade, especialmente sobre superfícies hidrofílicas como as dos tecidos biológicos. A Figura 2 apresenta as estruturas químicas do PVA em função do grau de hidrólise.

Figura 2 – Estrutura química do PVA (a) totalmente hidrolisado e (b) parcialmente hidrolisado.



Fonte: (Hassan e Peppas, 2000b).

As propriedades físico-químicas do PVA são fortemente influenciadas por dois parâmetros principais: o grau de hidrólise (GH) e a massa molar (M_w). A hidrólise é o processo mais crucial na determinação das propriedades deste polímero. O grau de hidrólise (GH) é a métrica utilizada para quantificar a proporção de grupos hidroxila na cadeia polimérica em relação ao total de grupos acetila que existiam inicialmente no PVAc (Costa-Júnior et al., 2009a; Mansur; Oréfice; Mansur, 2004). A massa molar do PVA afeta diretamente a viscosidade de suas soluções (maior M_w resulta em maior viscosidade), as propriedades mecânicas dos materiais formados (maior M_w geralmente leva a maior resistência à tração e ao rasgo) e a taxa de difusão de moléculas através de matrizes de PVA. Polímeros de diferentes M_w são comercialmente disponíveis e escolhidos conforme a aplicação desejada (Restrepo et al., 2018).

O PVA é um polímero predominantemente utilizado em solução, devido à sua alta solubilidade em solventes polares e hidrofílicos, como o dimetilsulfóxido (DMSO), glicóis, acetamida e dimetilformamida (DMF). A água é considerada o solvente mais eficiente para o PVA. A solubilidade do polímero em água é influenciada por três fatores principais: o grau de hidrólise (GH), o grau de polimerização e a temperatura da solução (Guimarães, 2018). Para o PVA com hidrólise completa, o grande número de grupos hidroxila na cadeia polimérica leva à formação de uma intensa rede de ligações de hidrogênio, tanto intra quanto intermolecular, o que favorece a cristalinidade do material. Essa forte coesão entre as cadeias dificulta a

penetração da água e, por isso, o PVA totalmente hidrolisado não se dissolve em água fria. Em contrapartida, no PVA com hidrólise parcial, a presença de grupos acetato residuais, que possuem caráter hidrofóbico, enfraquece as ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila adjacentes. Essa interrupção na rede de ligações de hidrogênio impede o empacotamento eficiente das cadeias poliméricas, o que resulta em uma estrutura menos cristalina (Hassan e Peppas, 2000b; Schildknecht, 1974).

Para que o PVA com hidrólise total (100%) se dissolva em água, é necessário aplicar temperaturas elevadas. Essa necessidade se deve à alta energia exigida para romper a estrutura cristalina do polímero (Silva, 2025). Uma vez que o PVA se encontra em solução aquosa, ele permanece dissolvido mesmo à temperatura ambiente. O comportamento de solubilidade varia consideravelmente com o grau de hidrólise (Hassan e Peppas, 2000b).

Para aprimorar a estabilidade do PVA, pode-se recorrer a dois métodos: a cristalização ou a reticulação. Este último é particularmente eficaz para aumentar a resistência dos hidrogéis de PVA na presença de água, solventes orgânicos e em temperaturas elevadas. Essa capacidade de modificação é facilitada pela reatividade dos grupos hidroxila na cadeia polimérica, que permite a ligação com uma variedade de agentes químicos (Han et al., 2003). Diversos métodos de reticulação foram descritos para múltiplas aplicações, seguindo a premissa de que qualquer substância multifuncional capaz de reagir com grupos hidroxila pode ser empregada para formar uma rede tridimensional com o PVA (Huang e Yeom, 1990; Krumova, 2000; Praptowidodo, 2005). Entre os agentes mais comuns para reticular hidrogéis de PVA estão o glutaraldeído e os ácidos dicarboxílicos (Guerrini et al., 2006; Mansur e Costa, 2008).

De maneira geral, a reticulação química em hidrogéis poliméricos resulta em uma estrutura de rede mais densa. Com o aumento da densidade de reticulação, a mobilidade das cadeias é restringida, o que leva a uma redução do volume livre e, conseqüentemente, a uma diminuição do grau de intumescimento do hidrogel (Praptowidodo, 2005).

Em termos de biocompatibilidade, o PVA é amplamente reconhecido como um polímero seguro e bem tolerado por tecidos biológicos, sendo aprovado por agências regulatórias como o FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos para diversas aplicações médicas. Estudos extensivos demonstram sua baixa citotoxicidade *in vitro* com diversas linhagens celulares, ausência de reatividade imunológica significativa *in vivo*, e não carcinogenicidade (Jin, 2022). Sua natureza hidrofílica e a ausência de grupos iônicos minimizam interações não específicas com proteínas e células, o que contribui para sua furtividade biológica, ou seja, capacidade de evitar a detecção pelo sistema imune. Além disso, o PVA pode ser processado em diversas formas físicas, como hidrogéis, membranas, fibras (por

eletrofição), nanopartículas e esponjas, o que amplia seu leque de aplicações biomédicas, incluindo sistemas de liberação controlada de fármacos, *scaffolds* para engenharia de tecidos, lentes de contato, órgãos artificiais e curativos para cicatrização de feridas (Liu et al., 2009). Sua capacidade de absorver quantidades significativas de água ou fluidos biológicos sem se dissolver completamente (especialmente quando reticulado) é uma vantagem importante para aplicações em ambientes úmidos, como o contato com tecido cutâneo lesionado, mucosas internas ou durante procedimentos cirúrgicos (Kamoun et al., 2018).

Devido a essas características e versatilidade, é amplamente confirmado pela literatura científica na área de engenharia de tecidos e biomateriais. A versatilidade do PVA, aliada às suas propriedades físico-químicas, o torna um candidato ideal para a fabricação de curativos e hidrogéis (Jin, 2022).

3.2.2 Aplicações do PVA em filmes e adesivos para tecidos moles

A aplicação do PVA como matriz polimérica em filmes e adesivos para tecidos moles tem se intensificado nos últimos anos, impulsionada por sua excelente processabilidade a partir de soluções aquosas (evitando solventes orgânicos tóxicos), estabilidade química, boa interação com tecidos vivos e, fundamentalmente, sua biocompatibilidade inerente.

Filmes de PVA são frequentemente utilizados como membranas protetoras para feridas. Eles podem atuar como uma barreira física contra contaminantes externos (microrganismos e sujidades), prevenir a desidratação da ferida e manter um ambiente úmido, que é reconhecidamente favorável ao processo de cicatrização (Saraiva et al., 2023). A transparência de alguns filmes de PVA também permite a inspeção visual da ferida sem a necessidade de remoção do curativo (Afzal et al., 2023). Além disso, a incorporação de fármacos (como antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos), agentes antimicrobianos (como nanopartículas de prata, óleos essenciais) ou compostos bioativos (como fatores de crescimento, extratos naturais) às matrizes de PVA permite a criação de sistemas multifuncionais. Esses sistemas podem, simultaneamente, proteger a lesão, prevenir ou tratar infecções e promover ativamente os diferentes estágios da regeneração tecidual (Kamoun; Kenawy; Chen, 2017).

No campo dos adesivos teciduais, a capacidade do PVA de formar hidrogéis com propriedades mecânicas e de adesividade moduláveis através da reticulação é particularmente explorada. Esses hidrogéis adesivos de PVA têm sido investigados como substitutos ou complementos às suturas e grampos, especialmente em cirurgias minimamente invasivas, cirurgias oftálmicas, procedimentos em órgãos delicados onde a perfuração por suturas é indesejável, ou em situações onde a presença de suturas pode comprometer a função do tecido

ou causar desconforto prolongado ao paciente (Kuang et al., 2023; Liang et al., 2023). A adesão do PVA a tecidos moles ocorre primariamente através de interações físicas, como ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila do PVA e os componentes da matriz extracelular ou da superfície celular, embora modificações químicas possam introduzir mecanismos de adesão covalente mais robustos (Lin et al., 2024).

3.2.3 Modificações químicas do PVA para melhorar propriedades mecânicas e funcionais

Embora o PVA apresente um conjunto de características favoráveis, suas limitações intrínsecas podem restringir sua aplicabilidade em cenários biomédicos mais exigentes. Em sua forma não modificada e não reticulada, o PVA pode exibir baixa resistência mecânica em estado úmido (devido ao intumescimento excessivo e plasticização pela água), taxa de degradação não controlada (se solúvel) e, crucialmente, a falta de funcionalidade bioativa intrínseca para induzir respostas biológicas específicas, como antimicrobianas ou pró-regenerativas (Hartatiek et al., 2023; Yang et al., 2023). Para superar essas deficiências, diversas estratégias de modificação química têm sido empregadas.

Uma das abordagens mais comuns é a introdução de grupos funcionais a partir da reação dos grupos hidroxila do PVA com uma variedade de compostos. Alguns exemplos incluem: reações com anidridos (p.ex., anidrido maléico, anidrido succínico) ou ácidos carboxílicos para introduzir grupos carboxila, que podem modular a hidrofiliabilidade, fornecer sítios para conjugação de outras moléculas ou interagir com íons cálcio para formar hidrogéis ionicamente reticulados (Dash et al., 2011); reações com epóxidos-acrilatos (p.ex., acrilato de glicidila (GA), metacrilato de glicidila (GMA) detalhado na seção 3.3, anidrido acrílico) para introduzir grupos vinílicos (C=C) que permitem a fotoreticulação, resultando em hidrogéis com maior resistência mecânica e maior estabilidade em água (Zhang et al., 2025); aldeidação (p.ex., com glutaraldeído, embora este seja citotóxico e menos usados atualmente em favor de aldeídos mais biocompatíveis) para formar ligações acetal, aumentando a hidrofobicidade e a resistência à água. Essas modificações podem melhorar a adesividade em ambientes úmidos, aumentar a resistência à tração e à hidrólise, ou incorporar sítios reativos para a ligação covalente de fármacos, peptídeos ou outros agentes terapêuticos, permitindo a criação de adesivos biofuncionais (Yang e Wang, 2023).

Outra estratégia relevante é a copolimerização do acetato de vinila com outros monômeros vinílicos funcionalizados antes da hidrólise, ou a formação de blendas poliméricas e compósitos de PVA com outros polímeros sintéticos ou naturais. A incorporação de polímeros

naturais como quitosana, gelatina, alginato, ácido hialurônico ou celulose e seus derivados pode conferir ao sistema final propriedades adicionais como biodegradabilidade controlada, atividade antimicrobiana (no caso da quitosana), melhoria da adesão celular e promoção da regeneração tecidual, aproveitando as vantagens de cada componente (Lin et al., 2017; Zulkiflee e Fauzi, 2021).

3.2.4 Reticulação e funcionalização do PVA: conceitos e benefícios

A reticulação do PVA é uma etapa fundamental para transformar o polímero solúvel em água em uma rede tridimensional estável (hidrogel), insolúvel, mas capaz de intumescer. Esta estrutura é essencial para o desenvolvimento de adesivos estáveis, coesos e resistentes, capazes de manter sua integridade em meio fisiológico (Teodorescu; Bercea; Morariu, 2018). O processo de reticulação pode ser realizado por diferentes métodos, descritos a seguir.

A reticulação física envolve a formação de ligações não covalentes. O método mais comum é o de congelamento e descongelamento (*freeze-thaw*) (Siqueira et al., 2023). Ciclos repetidos de congelamento e descongelamento de soluções aquosas de PVA promovem a formação de zonas cristalinas (cristalitos) que atuam como pontos de reticulação física, resultando em hidrogéis com boa elasticidade e biocompatibilidade, pois não utilizam reagentes químicos. Outros métodos físicos incluem tratamento térmico/recozimento (*annealing*) ou imersão em soluções concentradas de sais (Ren et al., 2020; Ricciardi et al., 2004).

Reticulação química, a qual utiliza agentes reticulantes bi- ou polifuncionais que reagem com os grupos hidroxila do PVA para formar ligações covalentes permanentes entre as cadeias poliméricas (Sau; Pandit; Kundu, 2021). Agentes clássicos incluem o glutaraldeído (altamente eficiente, mas com preocupações de citotoxicidade residual), ácido bórico (forma complexos di-diol reversíveis com pH), epicloriglicina e diisocianatos (Jayachandran et al., 2022; Li et al., 2024). O metacrilato de glicidila (GMA), como será detalhado na seção 3.3, é um exemplo de monômero que, ao reagir com o PVA, introduz grupos metacrilato que podem ser subsequentemente reticulados.

Reticulação por radiação (fotoquímica), com a exposição do PVA (frequentemente modificado com grupos fotossensíveis, como os metacrilatos) à radiação de alta energia (como gama ou feixe de elétrons) ou à radiação UV na presença de um fotoiniciador pode induzir a formação de radicais livres e, subsequentemente, ligações cruzadas. A fotoreticulação UV é uma técnica muito valorizada porque oferece um controle notável sobre a criação de materiais. Ela permite um controle espacial e temporal preciso da formação da rede polimérica. Isso significa que a cura (solidificação) ocorre apenas nas áreas iluminadas pela luz UV e

exatamente no momento em que a luz é aplicada (Wang et al., 2016). Essa precisão é ideal para criar estruturas complexas e delicadas. Além disso, o processo é extremamente rápido e acontece em condições amenas, como a temperatura ambiente. Essa suavidade é a razão pela qual é possível encapsular células ou fármacos sensíveis ao calor e a agentes químicos agressivos, preservando sua integridade e função durante a fabricação (Choi et al., 2019; Li et al., 2023).

A funcionalização adicional do PVA, seja antes, durante ou após a reticulação, com grupos químicos específicos ou moléculas bioativas, é crucial para dotar os adesivos de propriedades terapêuticas. A introdução de grupos carregados (por exemplo, sulfato, carboxila, amina) pode modular as interações com proteínas e células. A conjugação de peptídeos contendo sequências de adesão celular (como RGD (Arginina-Glicina-Ácido Aspártico)), fatores de crescimento, polissacarídeos bioativos (como heparina, fucoidan), ou grupos fenólicos (que podem mimetizar a adesão de mexilhões ou conferir propriedades antioxidantes) permite a interação específica com células ou proteínas do tecido-alvo. Tais funcionalidades podem promover adesão e proliferação celular, estimular a angiogênese, modular a resposta inflamatória ou conferir atividade antimicrobiana, transformando o adesivo em um dispositivo bioativo que não apenas sela a ferida, mas também participa ativamente e direciona o processo de regeneração tecidual (Rahman Khan e Rumon, 2025; Zustiak et al., 2013).

3.3 MODIFICAÇÃO DO PVA COM METACRILATO DE GLICIDILA (GMA)

A funcionalização do poli(álcool vinílico) é uma estratégia chave para superar suas limitações intrínsecas e expandir seu potencial em aplicações biomédicas avançadas, especialmente no desenvolvimento de adesivos e hidrogéis com propriedades aprimoradas. Dentre os diversos agentes de modificação, o metacrilato de glicidila (GMA) tem se destacado como um monômero versátil e eficaz para conferir novas funcionalidades ao PVA, principalmente a capacidade de reticulação por fotopolimerização (Kamoun et al., 2018).

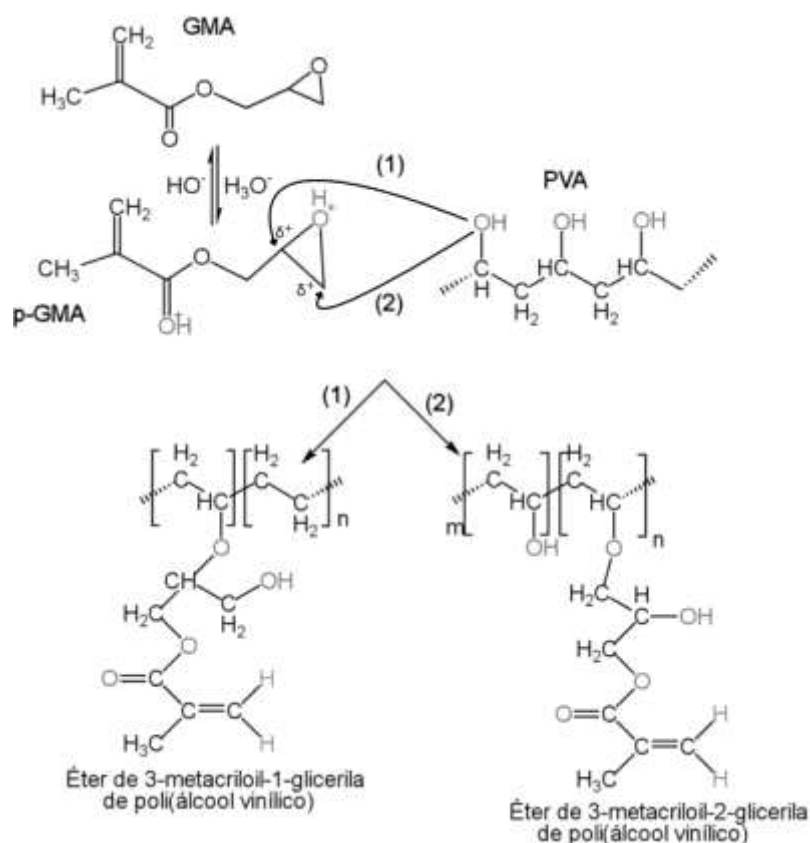
3.3.1 Química da modificação do PVA com GMA: mecanismo, grau de substituição e impacto nas propriedades

A modificação do PVA com metacrilato de glicidila (GMA) é uma reação amplamente estudada e empregada para melhorar a funcionalidade e a aplicabilidade do PVA em adesivos biomédicos, hidrogéis para engenharia de tecidos e sistemas de liberação de fármacos. O GMA ($C_7H_{10}O_3$) é um monômero bifuncional que contém um grupo metacrílico ($CH_2=C(CH_3)COO-$) reativo, capaz de participar em reações de polimerização radicalar (p.ex., induzida por UV), e

um anel epóxi (glicidil) altamente reativo a ataques nucleofílicos (Kamoun et al., 2018; Reis et al., 2009a).

A reação de funcionalização primária ocorre entre os grupos hidroxila (-OH) da cadeia do PVA, que atuam como nucleófilos, e o anel epóxi do GMA. Essa reação leva à abertura do anel epóxi e à formação de uma ligação éter covalente estável entre o PVA e a porção glicidil do GMA, incorporando assim o grupo metacrilato na cadeia do PVA (Crispim et al., 2012, 2006; Reis et al., 2009a). Um esquema proposto para tal reação é mostrado na Figura 3.

Figura 3 – Esquema da reação de acoplamento do GMA com o PVA em solução aquosa a pH 3,5.



Fonte: Reis et al. (2009c).

O mecanismo exato pode variar ligeiramente dependendo das condições reacionais, mas geralmente envolve o ataque nucleofílico de um oxigênio do grupo hidroxila do PVA a um dos carbonos do anel epóxi (preferencialmente o carbono menos substituído). Esse processo é frequentemente catalisado por ácidos (por exemplo, ácido p-toluenossulfônico) ou bases fracas (por exemplo, trietilamina, hidróxido de sódio) para aumentar a taxa de reação e o rendimento, e é tipicamente conduzido em solução aquosa ou em solventes orgânicos apróticos (como dimetilsulfóxido) sob agitação e temperatura controlada (geralmente entre 40-80 °C) (Kamoun

et al., 2018; Reis et al., 2009a). Reações secundárias, como a homopolimerização do GMA ou a reação de grupos metacrilato, podem ocorrer se as condições não forem cuidadosamente controladas (Zhou et al., 2019); (Reis et al., 2009c).

O grau de substituição (GS), também referido como grau de funcionalização ou grau de metacrilção, representa a porcentagem ou a média de grupos do GMA covalentemente ligados por unidade monomérica repetitiva do PVA, ou por 100 unidades monoméricas (Crispim et al., 2006). Um controle preciso sobre o GS é essencial, pois ele dita diretamente o número de grupos metacrilato disponíveis para a subsequente reticulação e, conseqüentemente, influencia profundamente as propriedades do material final (Kamoun et al., 2018; Lo e Jiang, 2010). Um GS adequado permite um balanço ótimo entre a capacidade de reticulação, a funcionalidade desejada (p.ex., para incorporação de outras moléculas) e a processabilidade do polímero modificado (PVA-GMA).

Baixos valores de GS podem ser insuficientes para garantir uma densidade de reticulação eficaz, resultando em hidrogéis com propriedades mecânicas pobres (baixa resistência, alto intumescimento descontrolado) e adesividade inadequada (Yang et al., 2023). Valores de GS elevados, por outro lado, podem levar a redes excessivamente reticuladas, tornando o material muito rígido e quebradiço, comprometendo a biocompatibilidade (devido a monômeros residuais ou alta densidade de material sintético), diminuindo a flexibilidade necessária para aplicações em tecidos moles, e podendo afetar a solubilidade do PVA-GMA antes da reticulação ou dificultar seu processamento (Kamoun et al., 2018; Reis et al., 2009a). O GS pode ser determinado experimentalmente por técnicas como RMN ^1H , FTIR quantitativa, ou titulação dos grupos epóxi remanescentes ou dos grupos vinil incorporados.

Do ponto de vista funcional, a introdução dos grupos metacrilato ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COO}-$) na matriz de PVA confere a capacidade de participar em reações de polimerização por via radicalar, tipicamente iniciadas por radiação UV na presença de um fotoiniciador, ou por iniciadores térmicos. Isso facilita a formação controlada de redes poliméricas tridimensionais (hidrogéis) quimicamente reticuladas. Tais redes são fundamentais para garantir a estabilidade do hidrogel em ambiente úmido, conferir adesividade a substratos biológicos através de mecanismos de interpenetração e ligações secundárias, e prover resistência mecânica adequada (ao cisalhamento, tração, compressão) (Zhang et al., 2018). Além disso, os grupos hidroxila remanescentes no PVA e os grupos funcionais introduzidos (p.ex., hidroxila secundária formada após abertura do anel epóxi) podem servir como pontos de ancoragem para a incorporação ou conjugação de outras moléculas bioativas, tais como antibióticos, peptídeos

cicatrizantes ou fatores de crescimento, permitindo o desenvolvimento de adesivos multifuncionais (Reis et al., 2009a; Sinna et al., 2023a).

3.3.2 Exemplos de uso do PVA-GMA em biomateriais e adesivos

Diversos estudos têm explorado o uso de PVA modificado com GMA (PVA-GMA), também chamado de PVA metacrilado ou PVA funcionalizado com metacrilato, na fabricação de biomateriais avançados, especialmente adesivos teciduais, hidrogéis para engenharia de tecidos, e sistemas de liberação de fármacos (Goldvaser et al., 2022).

Em aplicações como curativos bioativos e selantes, o PVA-GMA se destaca pela sua capacidade de formar, após fotoreticulação, redes coesas com propriedades mecânicas otimizadas (elasticidade e resistência ajustáveis pelo GS e condições de cura) e excelente aderência à pele ou superfícies mucosas. Essa propriedade é particularmente importante para o desenvolvimento de adesivos hemostáticos que podem controlar sangramentos rapidamente, e selantes cirúrgicos aplicados em locais de difícil acesso ou fixação, como em cirurgias laparoscópicas ou para prevenir fugas de ar em cirurgias torácicas (Sinna et al., 2023a). A cura rápida sob UV permite uma aplicação precisa e minimamente invasiva (Kamoun et al., 2018).

Outro exemplo é o desenvolvimento de hidrogéis fotoreticuláveis baseados em PVA-GMA para aplicação no tratamento de feridas crônicas. Esses sistemas podem ser carregados com agentes terapêuticos (p.ex., antimicrobianos, anti-inflamatórios, fatores de crescimento) e exibem capacidade de liberação controlada desses agentes no local da ferida, além de absorverem o excesso de exsudato e se adaptarem morfológicamente ao leito da lesão (Crispim et al., 2012; Kamoun et al., 2018). Além disso, hidrogéis de PVA-GMA têm sido explorados como arcabouços (*scaffolds*) para o cultivo de células e como veículos para a entrega de células-tronco e fatores de crescimento, com o objetivo de acelerar a regeneração de diversos tecidos moles danificados, incluindo cartilagem, pele e tecido nervoso (Jeencham et al., 2024).

Há evidências promissoras de que a combinação de PVA-GMA com polímeros naturais (como alginato, gelatina, quitosana, ácido hialurônico e colágeno) ou com outros componentes como nanopartículas (por exemplo, argilas, nanopartículas de prata, hidroxiapatita) resulta em materiais híbridos ou compósitos com propriedades sinérgicas. Essas combinações podem levar a um aumento da elasticidade, melhoria da retenção de água, incremento da bioatividade (p.ex., atividade antimicrobiana, osteocondutividade) e melhor manutenção da viabilidade e função celular em contato com o substrato (Sinna et al., 2023a; Zhang et al., 2020).

A versatilidade do PVA-GMA permite que suas propriedades sejam finamente ajustadas para atender aos requisitos específicos de diferentes aplicações biomédicas, tornando-o um material importante na busca por soluções mais eficazes e personalizadas na área da saúde (Kamoun et al., 2018b; Sinna et al., 2023a).

3.3.3 Efeitos de reticulação em filmes poliméricos

A reticulação dos filmes ou soluções de PVA-GMA é uma etapa determinante que transforma o precursor polimérico modificado em uma rede tridimensional estável, impactando profundamente as propriedades finais do adesivo ou biomaterial (Martens; Holland; Anseth, 2002).

Em sistemas de PVA-GMA reticulados por radiação UV, a presença de um fotoiniciador (como Irgacure® 2959) e dos grupos metacrilato enxertados pode permitir a rápida formação de redes poliméricas através da polimerização radicalar de suas ligações duplas carbono-carbono (C=C). Este processo, conhecido como fotopolimerização, pode aumentar a resistência mecânica do material (módulo de elasticidade, resistência à tração e ao rasgamento), e também conferir estabilidade dimensional, coesão e resistência à degradação hidrolítica em meio fisiológico, impedindo a dissolução do material (Crispim et al., 2012; Sinna et al., 2023a).

A densidade de reticulação é um parâmetro crítico e pode ser ajustada por diversas variáveis como o grau de substituição, a concentração do iniciador, o tempo e a intensidade de exposição à radiação UV e a concentração do polímero. Um GS mais alto significa mais grupos metacrilato por cadeia de PVA, levando a uma maior densidade de ligações cruzadas sob as mesmas condições de cura (Crispim et al., 2012; Kamoun et al., 2018). Concentração do Fotoiniciador: Uma maior concentração de fotoiniciador (até um certo limite) pode acelerar a reação e aumentar a eficiência da reticulação (Gaviolli, 2024). Tempos de exposição mais longos ou maior intensidade de UV geralmente resultam em maior conversão dos grupos metacrilato e, portanto, maior densidade de reticulação (Anastasio et al., 2019). Soluções com maior concentração de PVA-GMA geralmente resultam na formação de redes poliméricas mais densas, o que pode conferir propriedades mecânicas aprimoradas e maior estabilidade estrutural ao material final (Crispim et al., 2012; Kamoun et al., 2018).

O impacto da densidade de reticulação nas propriedades do material é multifacetado. Hidrogéis com reticulação moderada são geralmente mais elásticos, flexíveis e com maior capacidade de alongamento, o que favorece sua aplicação sobre superfícies irregulares do corpo humano e em tecidos que sofrem deformação. Por outro lado, reticulações mais densas resultam em filmes ou hidrogéis mais rígidos, com maior módulo de Young e maior resistência à

compressão, o que pode ser útil em aplicações que exigem maior força de adesão, suporte de carga ou que atuem como uma barreira mais eficaz contra microrganismos (Reis et al., 2009a). A densidade de reticulação influencia diretamente a capacidade do hidrogel de absorver água. Redes mais densamente reticuladas restringem o movimento das cadeias poliméricas, resultando em menor grau de intumescimento. Redes menos reticuladas são mais permissivas à entrada de água, intumescendo mais (Crispim et al., 2012). O controle do intumescimento é crucial para evitar pressão excessiva sobre os tecidos circundantes e para modular a liberação de fármacos.

A estrutura da malha da rede polimérica (*mesh size*), que é inversamente proporcional à densidade de reticulação, governa a difusão de nutrientes, oxigênio, resíduos metabólicos e a taxa de liberação de compostos bioativos encapsulados. Filmes ou hidrogéis menos reticulados (maior tamanho de malha) apresentam maior permeabilidade e tendem a liberar os agentes de forma mais rápida (*burst release*). Em contraste, os mais altamente reticulados (menor tamanho de malha) oferecem uma liberação mais lenta e sustentada, o que pode ser vantajoso em aplicações que requerem ação terapêutica prolongada, como na cicatrização de feridas crônicas (Hoare e Kohane, 2008; Zhou et al., 2019).

A densidade de reticulação também pode influenciar significativamente a adesividade, embora essa relação não seja sempre linear e dependa de fatores adicionais, como a química de superfície e a capacidade de interpenetração do polímero no tecido. Uma certa flexibilidade e a habilidade de se conformar à morfologia do tecido são geralmente benéficas para a adesão (Annabi et al., 2017). Dessa forma, o controle rigoroso do processo de reticulação é essencial para otimizar o desempenho de adesivos à base de PVA-GMA.

Além disso, a incorporação de polissacarídeos marinhos bioativos, como o fucoïdan, pode complementar essas propriedades mecânicas, conferindo ao adesivo características biológicas adicionais, como biocompatibilidade, biodegradabilidade e atividade terapêutica intrínseca. Nos últimos anos, o fucoïdan, um polissacarídeo sulfatado complexo, tem emergido como um candidato promissor para o desenvolvimento de biomateriais avançados, incluindo adesivos teciduais e curativos bioativos (Apostolova et al., 2020; Fitton, 2011)

3.4 FUCOIDAN: ORIGEM, ESTRUTURA E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente na exploração de polissacarídeos marinhos para aplicações biomédicas, devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e, notavelmente, suas diversas atividades biológicas intrínsecas. Entre eles, o fucoïdan, um

polissacarídeo sulfatado complexo, tem emergido como um candidato promissor para o desenvolvimento de biomateriais avançados, incluindo adesivos teciduais e curativos bioativos (Apostolova et al., 2020; Fitton, 2011).

3.4.1 Origem e estrutura do fucoidan

Fucoidan é um termo genérico para uma família de polissacarídeos sulfatados complexos e heterogêneos, encontrados predominantemente na parede celular e nos espaços intercelulares de diversas espécies de algas marrons, apresentados na Figura 4, gêneros *Fucus* (p. ex., *Fucus vesiculosus*), *Undaria* (p. ex., *Undaria pinnatifida*, conhecida como wakame), *Laminaria* (p. ex., *Laminaria japonica*, kombu), *Sargassum*, e *Ascophyllum* (p. ex., *Ascophyllum nodosum*). Também pode ser encontrado em menores quantidades em alguns invertebrados marinhos, como o pepino-do-mar (Li et al., 2008; Luthuli et al., 2019b).

Figura 4 – Fontes de fucoidan: 1. *Fucus vesiculosus*, 2. *Laminaria digitata*, 3. *Fucus evanescens*, 4. *Fucus serratus*, 5. *Ascophyllum nodosum*, 6. *Pelvetia canaliculata*, 7. *Cladosiphon okamuranus*, 8. *Sargassum fusiforme*, 9. *Laminaria japonica*, 10. *Sargassum horneri*, 11. *Nemacystus decipiens*, 12. *Padina gymnospora* e 13. *Laminaria hyperborea*.



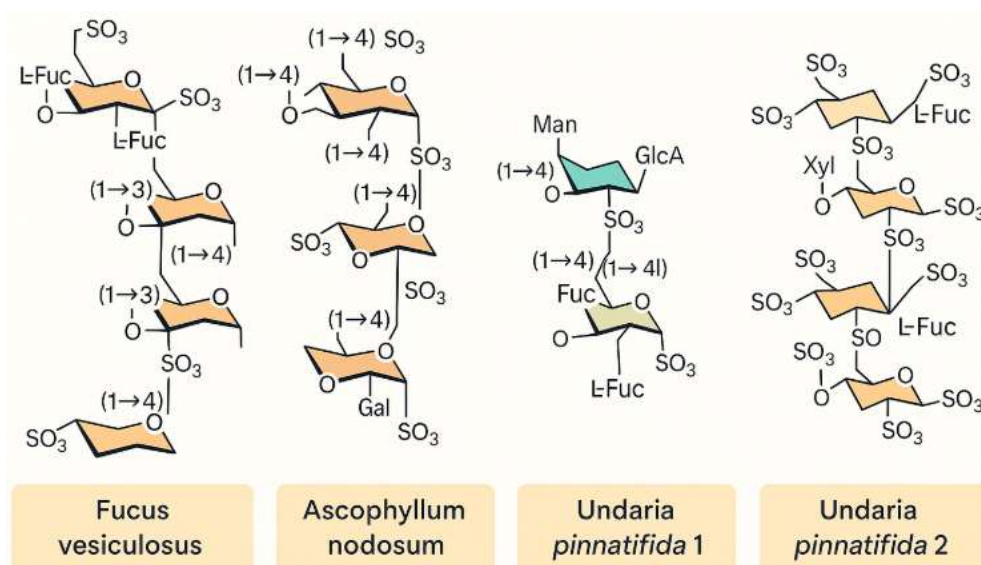
Fonte: Luthuli et al.(2019).

A extração do fucoidan das algas marrons é uma etapa crítica que influencia significativamente o rendimento, a pureza e as características estruturais do polissacarídeo obtido. Os métodos tradicionais geralmente envolvem uma pré-lavagem da alga para remover

sais e impurezas, seguida por extração aquosa ácida ou alcalina, frequentemente a temperaturas elevadas (60-90 °C) por várias horas (Chadwick et al., 2025). Posteriormente, são aplicadas etapas de purificação, como precipitação com etanol (para isolar os polissacarídeos), diálise (para remover pequenas moléculas e sais), e técnicas cromatográficas (como cromatografia de troca iônica ou de exclusão por tamanho) para fracionar e purificar o fucoidan (Anisha et al., 2022). Métodos de extração mais recentes e "verdes", como a extração assistida por enzimas (EAE), por micro-ondas (MAE), por ultrassom (UAE) ou com fluidos supercríticos, têm sido desenvolvidos para melhorar a eficiência, reduzir o tempo de extração, minimizar o uso de solventes agressivos e preservar melhor a integridade estrutural e a bioatividade do fucoidan (Dobrinčić et al., 2020).

A estrutura química do fucoidan é notavelmente complexa e variável, dependendo da espécie de alga, das condições ambientais de crescimento (luz, temperatura, salinidade), da estação de colheita e, crucialmente, do método de extração e purificação empregado (Fitton, 2011; Li et al., 2008). Em geral, o esqueleto principal do fucoidan é predominantemente composto por unidades de L-fucose ligadas por ligações glicosídicas α -(1→3) e/ou α -(1→4). Algumas estruturas podem apresentar uma cadeia principal linear de resíduos de α -(1→3)-L-fucose, enquanto outras exibem seqüências alternadas de ligações α -(1→3) e α -(1→4). Ramificações laterais, frequentemente em C-2, também são comuns (Dubashynskaya; Gasilova; Skorik, 2023; Wang et al., 2020). Na Figura 5 são apresentadas as diferentes estruturas químicas do fucoidan.

Figura 5 – Estruturas químicas do fucoidan extraído de diferentes tipos de algas marrons.



Fonte: autora (2025).

A característica mais distintiva e biologicamente significativa do fucoïdan é a presença de grupos sulfato ($-OSO_3^-$) ligados a diferentes posições dos resíduos de fucose (p. ex., C-2, C-3, C-4) e, ocasionalmente, a outros monossacarídeos presentes. A densidade de sulfatação (geralmente expressa como a razão molar enxofre:carbono, S:C, ou como grau de sulfatação) e o padrão de sulfatação (a localização específica dos grupos sulfato) são determinantes cruciais da sua bioatividade, influenciando diretamente sua conformação, carga aniônica e capacidade de interagir com proteínas, receptores celulares e outras biomoléculas (Ale; Mikkelsen; Meyer, 2011; Li et al., 2008). Além da L-fucose sulfatada, os fucoïdãos podem conter, em menores proporções, outros monossacarídeos neutros (como D-galactose, D-manose, D-xilose, L-ramnose) e ácidos urônicos (como ácido D-glucurônico), bem como grupos acetil (CH_3CO-) ligados aos resíduos de açúcar, que contribuem ainda mais para a heterogeneidade estrutural e a diversidade funcional do polímero. A massa molar dos fucoïdãos também é bastante variável, geralmente na faixa de 10 kDa a mais de 1000 kDa (Wang et al., 2020). Essa variabilidade estrutural representa um desafio para a padronização e a correlação estrutura-atividade, mas também oferece uma vasta gama de potenciais atividades biológicas a serem exploradas.

3.4.2 Propriedades biológicas relevantes: antimicrobiana, anti-inflamatória, efeito na cicatrização e regeneração tecidual

O fucoïdan é reconhecido por um espectro amplo de propriedades biológicas que o tornam um forte candidato para diversas aplicações biomédicas. É importante ressaltar que a magnitude e a especificidade dessas atividades são fortemente dependentes das características estruturais do fucoïdan, como sua massa molar, grau e padrão de sulfatação, tipo de ligações glicosídicas e a composição dos monossacarídeos constituintes (Apostolova et al., 2020; Wang et al., 2020). Dentre suas múltiplas ações, as mais relevantes para o desenvolvimento de adesivos e materiais voltados à cicatrização de tecidos moles incluem a capacidade de modular a resposta inflamatória, de estimular a proliferação e a migração de células fundamentais para o reparo tecidual, de promover a angiogênese, de inibir a cascata de coagulação sanguínea e de proteger as células contra o estresse oxidativo, e de apresentar potencial antimicrobiano.

O fucoïdan demonstra capacidade de modular a resposta inflamatória por meio de diversos mecanismos. Isso inclui a inibição da migração de leucócitos para o local da lesão, a redução na produção de importantes citocinas pró-inflamatórias (como $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$) e, concomitantemente, a promoção de mediadores com perfil anti-inflamatório (como a $IL-10$). Adicionalmente, sua ação pode se estender à inibição da atividade de enzimas importantes na

cascata inflamatória, como a ciclooxigenase-2 (COX-2) e a fosfolipase A2 (Apostolova et al., 2020; Cumashi et al., 2007).

Ele também interfere positivamente em múltiplas fases do complexo processo de cicatrização. Ele tem a capacidade de estimular a proliferação e a migração de células fundamentais para o reparo tecidual, como queratinócitos (para reepitelização) e fibroblastos (para formação de tecido de granulação e síntese de matriz extracelular). Além disso, promove a angiogênese, que é a formação de novos vasos sanguíneos, essencial para o adequado suprimento de oxigênio e nutrientes ao tecido em regeneração, e modula a deposição e a correta organização do colágeno na matriz extracelular (Lu et al., 2022; Park et al., 2017; Wen et al., 2023).

Embora a potência antimicrobiana direta do fucoidan possa variar consideravelmente com sua estrutura e com o tipo de microrganismo testado, estudos demonstram sua capacidade de inibir o crescimento de uma gama de bactérias, tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas, e de alguns fungos. Sua ação pode incluir a interferência na formação de biofilmes microbianos e na adesão desses microrganismos às superfícies, sendo que, em determinados contextos, sua atividade pode ser mais bacteriostática (inibindo o crescimento) do que propriamente bactericida (causando a morte celular) (Jun et al., 2018; Lu et al., 2022; Palanisamy et al., 2019). Essa diferença de efeito pode estar associada a diversos fatores, incluindo a concentração utilizada, o tipo de microrganismo testado e as condições do meio de crescimento. Em concentrações mais baixas, o fucoidan tende a atuar como bacteriostático, enquanto concentrações mais elevadas podem potencializar sua ação bactericida (Palanisamy et al., 2019). Além disso, bactérias Gram-negativas, devido à presença da membrana externa rica em lipopolissacarídeos, geralmente apresentam maior resistência, favorecendo um efeito inibitório sem lise celular, enquanto microrganismos Gram-positivos e algumas espécies fúngicas podem ser mais suscetíveis à ação letal (Jun et al., 2018; Lu et al., 2022). Outro aspecto relevante é a forma de aplicação: quando o fucoidan é incorporado em matrizes poliméricas, como nos filmes desenvolvidos neste trabalho, a liberação gradual pode gerar concentrações locais capazes de restringir a proliferação e a adesão microbiana, mas sem promover morte celular imediata, resultando em nenhum efeito predominantemente bacteriostático.

De forma similar à heparina, um conhecido anticoagulante, o fucoidan pode inibir a cascata de coagulação sanguínea. Este efeito ocorre principalmente através da ativação da antitrombina III ou do cofator II da heparina. Tal propriedade pode ser benéfica em certas aplicações biomédicas onde se deseja prevenir a formação de trombos, mas também exige cautela e consideração em aplicações onde a hemostasia é crítica (Apostolova et al., 2020).

O fucoïdan possui a capacidade de sequestrar radicais livres de oxigênio e proteger as células contra o estresse oxidativo. Este é um efeito particularmente importante, dado que o estresse oxidativo é um componente deletério que pode exacerbar danos teciduais em feridas crônicas e durante processos inflamatórios intensos (Song et al., 2014).

Para além da sua influência direta sobre mediadores inflamatórios, o fucoïdan pode interagir com diversas células do sistema imune, incluindo macrófagos e linfócitos. Ao influenciar as funções dessas células, o fucoïdan pode contribuir para a criação de um microambiente tecidual mais favorável à regeneração e ao reparo eficaz (Jayawardena et al., 2022; Kwak, 2014).

3.4.3 Aplicações biomédicas do fucoïdan, especialmente em curativos e adesivos para tecidos moles

O fucoïdan tem despertado considerável interesse na comunidade científica e na indústria de biomateriais, impulsionado por suas múltiplas propriedades terapêuticas, sua origem natural a partir de fontes marinhas renováveis e seu perfil de alta biocompatibilidade. No contexto específico de curativos e adesivos destinados à reparação de tecidos moles, a contribuição do fucoïdan é particularmente valiosa, manifestando-se através de diversas capacidades benéficas.

Conforme detalhado anteriormente (Seção 3.4.2), o fucoïdan apresenta um papel ativo na aceleração do processo cicatricial. Ele estimula etapas cruciais como a proliferação e migração de fibroblastos e queratinócitos, células essenciais para a reconstrução tecidual. Adicionalmente, modula a resposta inflamatória, direcionando-a para uma fase mais pró-regenerativa, e estimula a angiogênese, que é a formação de novos vasos sanguíneos essenciais para nutrir o tecido em reparo (Cumashi et al., 2007; Wen et al., 2023). Resultados de estudos em modelos animais com lesões cutâneas têm mostrado que a aplicação de curativos ou hidrogéis contendo fucoïdan leva a uma redução significativa no tempo necessário para a completa reepitelização da ferida, a um aumento na taxa de contração da área lesionada e à formação de um tecido de granulação mais organizado e ricamente vascularizado, com uma deposição de colágeno de melhor qualidade (Chen et al., 2019; Kwak, 2014; Park et al., 2017).

A atividade antimicrobiana intrínseca do fucoïdan, ou sua capacidade de atuar sinergicamente com outros agentes antimicrobianos, confere uma vantagem importante para curativos e adesivos. Essa propriedade é valiosa tanto na prevenção da colonização de feridas limpas por microrganismos patogênicos quanto no tratamento de feridas que já se encontram infectadas, auxiliando na redução da carga microbiana (Puigmal et al., 2023; Wang et al., 2020).

As propriedades anti-inflamatórias do fucoidan podem contribuir para a redução de sintomas comuns associados a lesões e intervenções cirúrgicas, como edema (inchaço), eritema (vermelhidão) e dor. Ao minimizar a inflamação excessiva, o fucoidan ajuda a criar um microambiente tecidual mais propício e equilibrado para o avanço dos processos de cura (Huerta; Tejada; Nieto, 2024).

No desenvolvimento de adesivos teciduais, a incorporação do fucoidan é particularmente estratégica. Quando combinado com matrizes poliméricas adequadas, como o PVA (seja ele modificado com GMA ou não) ou outros hidrogéis reticulados, os filmes ou géis resultantes podem não apenas apresentar a adesão necessária ao tecido, mas também liberar o fucoidan de maneira controlada. Essa liberação permite que o fucoidan exerça seus efeitos terapêuticos diretamente no local da aplicação. Tal abordagem transforma o adesivo de um mero agente de união mecânica em um sistema de tratamento ativo, tornando esses compósitos candidatos promissores para substituir ou complementar suturas e selantes convencionais (Bilal e Iqbal, 2019; Huerta et al., 2024).

A versatilidade do fucoidan também se reflete na sua utilização em combinação com outros componentes poliméricos, uma estratégia que visa potencializar os efeitos terapêuticos e otimizar as propriedades físico-químicas do material final. Por exemplo, curativos híbridos formulados com PVA, fucoidan e quitosana apresentaram elevada atividade antibacteriana contra patógenos de relevância clínica como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, ao mesmo tempo em que promoveram a liberação controlada de outros fármacos, como antibióticos ou antioxidantes, agregados à formulação (Puigmal et al., 2023; Wen et al., 2023). Além dessas, outras combinações investigadas incluem o fucoidan com alginato, gelatina, colágeno e seda fibroína, bem como com diversos polímeros sintéticos (Devi G.V. et al., 2022; Pajovich e Banerjee, 2017). Essas associações têm resultado em uma variedade de formatos de biomateriais, como esponjas, hidrogéis injetáveis, nanofibras produzidas por eletrospinning e filmes, todos com aplicações potenciais na engenharia de tecidos da pele, cartilagem e osso (Anisha et al., 2022). Tais características multifuncionais são especialmente importantes e desejáveis no tratamento de feridas complexas, como as feridas crônicas (úlceras diabéticas, de pressão), queimaduras extensas ou feridas infectadas, que frequentemente requerem abordagens terapêuticas mais robustas e proativas (Massarelli et al., 2021).

Além do enorme potencial terapêutico e da crescente pesquisa na área, é importante reconhecer que desafios persistem. A padronização do fucoidan continua sendo um obstáculo, dada a sua heterogeneidade estrutural natural, que varia conforme a fonte algal e o método de processamento. A otimização contínua dos métodos de extração e purificação é necessária para

obter frações de fucoidan com perfis de bioatividade mais definidos e reprodutíveis. Adicionalmente, a realização de um maior número de estudos clínicos bem delineados é fundamental para validar inequivocamente a eficácia e a segurança do fucoidan e de biomateriais incorporados com fucoidan em seres humanos, pavimentando o caminho para sua aprovação regulatória e ampla utilização na prática clínica (Fitton, 2011; Li et al., 2008).

Apesar da crescente utilização de biomateriais em pesquisa, a terminologia empregada para descrever as interações entre seus componentes é de suma importância para a clareza científica. É fundamental distinguir a incorporação física do fucoidan na matriz polimérica da funcionalização química da mesma. No presente estudo, a interação entre o fucoidan e o PVA (ou é de natureza física, não química), em que o fucoidan é disperso na matriz polimérica sem a formação de novas ligações covalentes. Tal incorporação é mediada por interações intermoleculares, como pontes de hidrogênio e forças de *van der Waals*, que são comuns em sistemas poliméricos formados por biopolímeros, como o PVA e outros polissacarídeos (Kuo, 2008; Lee; Painter; Coleman, 1988) (Zuo et al., 2008). Diferentemente, a funcionalização implicaria a ligação covalente do fucoidan à cadeia polimérica do PVA, processo que, se não realizado, leva a uma mistura física (Mahmoodi Khah e Soleimani, 2023).

3.5 LACUNAS NA LITERATURA E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

O desenvolvimento de adesivos biomédicos para tecidos moles tem testemunhado avanços significativos nas últimas décadas, impulsionados pela crescente necessidade de alternativas eficazes às suturas e grampos tradicionais. No entanto, apesar do progresso considerável, a translação clínica e a ampla utilização de muitos adesivos ainda são limitadas por desafios persistentes que precisam ser superados para atender plenamente às complexas demandas da reparação tecidual (Zheng et al., 2022a).

3.5.1 Limitações dos adesivos atuais em termos de funcionalidade bioativa e adesão em tecidos moles

Uma análise crítica da literatura revela que os adesivos teciduais disponíveis, ou em fases avançadas de pesquisa, frequentemente apresentam limitações de biocompatibilidade e de adesão em ambiente fisiológico entre outras (Jenkins e Davis, 2018; Kong et al., 2023).

A adesão forte e durável a tecidos moles, que são inerentemente úmidos, dinâmicos e muitas vezes cobertos por fluidos corporais, continua sendo um obstáculo primário. Muitos adesivos sintéticos, como os cianoacrilatos, embora ofereçam rápida polimerização e forte adesão inicial, podem ser rígidos, quebradiços, liberar subprodutos tóxicos (p.ex., formaldeído)

durante a degradação, e induzir respostas inflamatórias significativas, além de apresentarem dificuldade de adesão em superfícies muito úmidas (Annabi et al., 2017). Adesivos de fibrina, embora biocompatíveis e biodegradáveis, geralmente exibem baixa resistência mecânica e adesividade, especialmente sob altas tensões ou em ambientes com atividade fibrinolítica elevada (Spotnitz, 2014). Adesivos baseados em polietilenoglicol (PEG) funcionalizado podem ser ajustados para diferentes tempos de gelificação e propriedades mecânicas, mas sua adesão pode ser limitada em tecidos altamente dinâmicos e, por si sós, carecem de bioatividade intrínseca (Zheng et al., 2022b).

A biocompatibilidade é um pré-requisito absoluto. Alguns componentes de adesivos, como monômeros não reagidos, iniciadores, reticuladores (p. ex., glutaraldeído) ou produtos de degradação, podem ser citotóxicos, desencadear respostas imunes adversas ou inflamação crônica, prejudicando o processo de cicatrização e a integração do material ao tecido hospedeiro (Gaharwar; Peppas; Khademhosseini, 2014; Huang et al., 2022). A ausência de toxicidade a longo prazo e a capacidade do material de se degradar em subprodutos inócuos (se for biodegradável) são cruciais.

Existe frequentemente um descompasso entre as propriedades mecânicas do adesivo e as do tecido mole alvo. Quando o adesivo apresenta rigidez excessiva, ocorre concentração de estresse na interface adesivo–tecido, favorecendo a falha mecânica ou até mesmo danos teciduais. Por outro lado, adesivos demasiadamente frágeis não suportam as cargas fisiológicas impostas pelo organismo (Huang et al., 2022). No caso específico da pele humana, estudos relatam módulos elásticos variando de aproximadamente 8 a 300 kPa para medições *in vivo*, enquanto testes *ex vivo* em pele excisada podem alcançar valores médios muito superiores, próximos a 80 MPa, com tensões de ruptura em torno de 20 MPa e alongamento até falha de cerca de 50% (Wahlsten et al., 2023; Joodaki; Panzer, 2018). Assim, para otimizar o desempenho clínico, a rigidez do adesivo deve ser cuidadosamente ajustada de modo a se aproximar das propriedades mecânicas do tecido alvo, garantindo suporte estrutural adequado sem comprometer a integridade tecidual.

Adicionalmente, a maioria dos adesivos comercialmente disponíveis atua primariamente como barreiras passivas ou agentes de união mecânica, havendo uma lacuna no desenvolvimento de adesivos que participem ativamente do processo de cicatrização. A falta de propriedades antimicrobianas intrínsecas pode levar a um risco aumentado de infecção no local da aplicação, uma complicação grave que pode comprometer todo o processo de reparo. Além disso, a ausência de estímulos para promover a angiogênese, modular a inflamação de forma benéfica ou recrutar células reparadoras limita o potencial regenerativo desses materiais

(Milazzo et al., 2020). Muitos materiais também apresentam degradação rápida ou liberação abrupta (*burst release*) de agentes antimicrobianos ou terapêuticos, o que pode comprometer a durabilidade do tratamento, induzir resistência microbiana ou causar toxicidade local, ao invés de promover uma regeneração tecidual adequada (Zheng et al., 2022b).

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Os materiais utilizados na preparação dos filmes foram o poli(álcool vinílico) (PVA) com grau de hidrólise de 99% e massa molar (Mw) de 133.000 g/mol (Polysciences, Inc.); 2 extratos de fucoidan de *Fucus Vesiculosus* com diferentes graus de pureza (% de pureza $\leq 75\%$ e $\geq 85\%$ FUC) gentilmente fornecidos pela empresa Marinova Inc. (Tasmânia, Austrália); metacrilato de glicidila (GMA, Sigma-Aldrich); e o fotoiniciador 2-hidroxi-1-[4-(hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure 2959), gentilmente doado pelo grupo IGM Resins.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Preparação dos filmes de poli(álcool vinílico)

Para a caracterização do adesivo polimérico, optou-se por processar o material na forma de filmes, uma vez que essa configuração permite a padronização das amostras, facilitando a avaliação comparativa e reprodutível de propriedades físico-químicas, mecânicas e morfológicas.

Os filmes poliméricos foram produzidos por meio da técnica de *solvent casting* (moldagem por evaporação do solvente). Inicialmente, foram preparadas soluções de poli(álcool vinílico) de 5% a 30% (m/v), dissolvendo-se o polímero em água destilada sob aquecimento a 90 °C e agitação magnética até completa solubilização (3 h) (Quadrado et al., 2021). O pH da solução foi ajustado para 7,0 – 7,4 utilizando um pHmetro (PHS-3E). A solução obtida foi então cuidadosamente vertida em placas de Petri previamente niveladas, assegurando a uniformidade da espessura dos filmes (foram utilizadas 22 g de solução por placa de 60x15 mm). A secagem ocorreu por evaporação natural do solvente (água destilada), em temperatura ambiente (~25 °C), sob condições controladas (dentro de uma caixa fechada contendo uma solução saturada de cloreto de sódio). Após a secagem, os filmes foram removidos das placas e armazenados em embalagens plásticas fechadas até sua caracterização.

4.2.2 Modificação do poli(álcool vinílico) com metacrilato de glicidila (GMA-PVA) e reticulação

A modificação do poli(álcool vinílico) com metacrilato de glicidila (GMA) foi realizada utilizando percentuais de 1 a 20% de GMA, com base na proporção molar relativa aos grupos hidroxila presentes na cadeia do PVA. Inicialmente, uma solução de PVA 15% (m/v)

foi preparada a 90 °C (vide item 4.2.1). Após resfriamento da solução a 50 °C, o GMA foi adicionado sob agitação vigorosa, mantendo-se a temperatura constante por 24 h (Reis et al., 2009a). Decorrido esse período, foi adicionado o fotoiniciador Irgacure 2959 a 0,5% (p/p), com base na massa total da solução. A mistura foi agitada por 15 min, protegida da luz, até a completa solubilização do iniciador. A solução foi então vertida em placas de Petri para a formação dos filmes, e a reticulação foi realizada por fotopolimerização na amostra ainda líquida, utilizando câmera UV a uma distância de 4 cm das lâmpadas UV, a intensidade média de luz de 3,83 mW/cm², medida utilizando um radiômetro Solar Light PMA2100, equipado com um sensor digital UVA+B PMA2107. Os filmes foram irradiados por 1, 5 e 10 min, respectivamente, para avaliação do grau de reticulação. Após a fotopolimerização, os filmes foram deixados para secagem em temperatura ambiente, até completa evaporação da água.

4.3 CARACTERIZAÇÕES

Para avaliar o desempenho dos filmes obtidos, foram realizadas caracterizações estruturais, físico-químicas, mecânicas e funcionais. Essas análises incluem a determinação do grau de substituição, espectroscopias (FTIR e RMN), testes de molhabilidade, intumescimento e resistência mecânica, bem como ensaios de adesividade, liberação do fucoidan. Em conjunto, esses resultados permitiram estabelecer a relação entre composição, estrutura e propriedades, fornecendo subsídios para aplicação dos adesivos em tecidos moles.

4.3.1 Determinação do grau de substituição do PVA metacrilado (PVA modificado com GMA, PVA-GMA)

O grau de substituição (GS) do PVA com metacrilato de glicidila (GMA) foi estimado com base na razão molar entre os grupos funcionais reagentes: hidroxilas do PVA e grupos epóxi do GMA. A reação entre essas duas espécies segue uma estequiometria de 1:1, ou seja, presume-se que um grupo epóxi reaja com um grupo hidroxila do PVA, resultando na funcionalização da cadeia polimérica com a unidade metacrilada. Inicialmente, foi considerado o conteúdo de grupos hidroxila presentes no PVA com base em sua massa molar média e grau de hidrólise (Crispim et al., 2012). Com essa informação, foi possível calcular o número de mols de grupos OH disponíveis por grama de polímero. Para alcançar um determinado grau de substituição (GS) desejado, a quantidade de GMA a ser incorporada foi calculada previamente. A seguir, a quantidade de GMA necessária para essa finalidade foi convertida para mols e relacionada à quantidade de grupos OH do PVA, obtendo-se a razão molar GMA:OH da reação.

A equação foi utilizada para determinar a quantidade de GMA a ser adicionada na reação para atingir o grau de substituição desejado (Kamoun et al., 2018b).

$$GS = \frac{n \text{ GMA}}{n \text{ OH}} \times \eta$$

Eq. 1

Onde:

$n \text{ GMA}$ = número de mols de GMA adicionados,

$n \text{ OH}$ = número de mols de grupos hidroxila no PVA,

η = eficiência estimada da reação (variando entre 0,70 e 0,90, conforme literatura para condições padrão).

4.3.2 Espectroscopia De Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A composição química e o grau de substituição (GS) do poli(álcool vinílico) metacrilado (PVA-GMA) foram avaliados por meio de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de prótons (^1H RMN), utilizando um espectrômetro de 400 MHz. As amostras foram preparadas pela dissolução de 20 mg do material em 0,6 mL de água deuterada (D_2O) e transferidas para tubos apropriados para análise. Experimento realizado no Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear da UFSC (LAMRMN)

4.3.3 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A composição química do PVA puro, do monômero GMA e do PVA funcionalizado com GMA (PVA-GMA) foi analisada por espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), utilizando o espectrômetro Tensor (Spectrum Two FT-IR Spectrometer), equipado com acessório de reflectância total atenuada (ATR). Os espectros foram obtidos na faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} com a resolução e número de scans 4000-550 cm^{-1} , a fim de identificar as bandas características de cada componente e confirmar as modificações químicas promovidas pela funcionalização. Experimento realizado na Central de Análises do EQA/UFSC

4.3.4 Extração em Soxhlet para Filmes de PVA e PVA GMA

A extração Soxhlet foi empregada com o objetivo de avaliar a presença de frações insolúveis e de resíduos solúveis nos filmes poliméricos. As amostras analisadas foram: PVA puro, PVA-GMA1%, PVA-GMA3%, PVA-GMA1%10minUV e PVA-GMA 3%10minUV. Inicialmente, os filmes foram recortados em dimensões aproximadas de 1 cm^2 , secos sob condições controladas (dentro de uma caixa fechada contendo uma solução saturada de cloreto

de sódio). e posteriormente pesados em balança analítica, obtendo-se a massa inicial seca (mi). Em seguida, cada amostra (aproximadamente 0,5 g) foi acondicionada em envelopes de papel de celulose poroso e inserida em um extrator Soxhlet acoplado a um balão de fundo redondo contendo 200 mL de água destilada. O sistema foi mantido sob refluxo contínuo em manta de aquecimento, por um período de 24 h. Ao término do processo, os cartuchos foram retirados, e secos em estufa a 60 °C até massa constante (mf). O cálculo da fração extraível seria realizado a partir da diferença entre a massa inicial e final das amostras, No entanto, como não houve recuperação de material residual em nenhuma das formulações estudadas, o cálculo da fração extraível não pôde ser realizado. Experimento realizado no Laboratório de Controle e Processos de Polimerização (LCP) – UFSC.

4.3.5 Ensaio de Intumescimento

O grau de intumescimento foi determinado com o objetivo de avaliar a capacidade de absorção de água dos filmes. Inicialmente, as amostras foram secas e pesadas (massa seca, W_s), sendo posteriormente imersas em 30 mL de solução salina isotônica (soro fisiológico, pH 7,4) e mantidas sob temperatura controlada de 37 °C, a fim de simular condições fisiológicas. Em intervalos de tempo predeterminados, as amostras foram retiradas da solução, o excesso de líquido superficial foi cuidadosamente removido com papel absorvente e as amostras foram novamente pesadas (massa inchada, W_t). A partir dessas medidas, foram calculados o percentual de água (W) e o grau de intumescimento (Q) dos hidrogéis utilizando as equações apropriadas abaixo (Sinna et al., 2023a). Todos os ensaios foram realizados em triplicata, com o intuito de garantir a confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados. Experimento realizado no Laboratório de Controle e Processos de Polimerização (LCP) - UFSC

$$W = \left(\frac{M_t - M_s}{M_t} \right) \times 100$$

Eq. 3

$$Q = \left(\frac{M_t - M_s}{M_s} \right) \times 100$$

Eq. 4

Onde:

W : Percentual de água absorvida

Q : Percentual de intumescimento

M_t : Massa do hidrogel intumescido.

M_s : Massa do filme seco.

4.3.6 Avaliação da Resistência Mecânica a tração dos Filmes em condições secas e úmidas

As propriedades mecânicas dos filmes de cola cirúrgica foram avaliadas por meio de ensaios de tração, com o objetivo de investigar seu desempenho em diferentes condições de umidade. Os filmes foram obtidos pelo método de *casting* por solvente de uma solução de PVA 15%. Os filmes na condição "seca" foram previamente acondicionados por 24 h, à temperatura ambiente, em uma câmara selada com atmosfera de umidade relativa controlada (75%), obtida por meio de uma solução saturada de cloreto de sódio (NaCl), conforme descrito na norma ASTM E104-02 (Standard Practice for Maintaining Constant Relative Humidity by Means of Aqueous Solutions). Já os filmes classificados como "úmidos" foram imersos em água destilada por 30 min antes do ensaio, simulando condições de aplicação sobre tecidos biológicos úmidos. Após os respectivos tratamentos, os filmes foram submetidos ao ensaio de tração utilizando um Texturômetro (TA.HD.plus Texture Analyser, Stable Micro Systems), seguindo os parâmetros recomendados para materiais flexíveis, com registro das curvas tensão-deformação para análise da resistência mecânica e da deformabilidade dos adesivos, conforme as especificações da norma ASTM D882-02 e seguindo o procedimento descrito por Costa-Júnior et al., (2009b). As amostras foram submetidas a ensaios de tração com carga máxima de 50 N, a uma velocidade de $5 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, empregando corpos de prova no formato de "gravata-borboleta", com razão mínima de 8 entre largura e espessura. Na Figura 6 é apresentada sequência fotográfica representando o ensaio de tração dos filmes adesivos. Experimento realizado na Central de Análises do EQA/UFSC.

Figura 6 – Sequência fotográfica representando o ensaio de tração dos filmes adesivos utilizando o Texturômetro TA.HD.plus. (i) Filme em condição seca entre as garras; (ii) deformação máxima antes da ruptura; (iii) Filme em condição úmida entre as garras; (iv) deformação máxima antes da ruptura.



Fonte: Autora (2025).

4.3.7 Avaliação da força adesiva (adesividade)

A força adesiva das formulações poliméricas foi avaliada com base no protocolo descrito na norma ASTM F2258-05. Amostras de pele suína foram cortadas em quadrados de 25 mm × 25 mm e posicionadas sobre uma placa aquecida mantida a 37 °C, simulando a temperatura fisiológica. Para garantir a padronização da superfície, o excesso de umidade foi cuidadosamente removido com gaze cirúrgica de algodão estéril. Em seguida, 1 mL da solução polimérica à base de PVA, com diferentes concentrações de GMA, foi aplicado entre duas amostras de pele, formando um sistema sanduíche. Um peso de 200 g foi então colocado sobre o conjunto para garantir contato uniforme entre as superfícies. As amostras foram mantidas a 37 °C por 2 h, até a secagem completa do adesivo, momento em que foram submetidas aos testes mecânicos de tração para quantificação da força de adesão (Costa-Júnior et al., 2009b). A energia de ligação dos filmes de PVA e PVA-GMA foi medida por um Texturômetro (TA.HD.plus Texture Analyser, Stable Micro Systems) utilizando uma força aplicada de 2 N, tempo de espera de 3 min e velocidade de rastreamento de 10 mm min⁻¹. Experimento realizado na Central de Análises do EQA/UFSC.

4.3.8 Avaliação da resistência dos filmes à tensão de cisalhamento

A resistência ao cisalhamento dos filmes de PVA e PVA-GMA foi determinada conforme os procedimentos descritos na norma ASTM F2255-05, que estabelece métodos para avaliação da força de adesão de materiais biocompatíveis à pele. Para os ensaios, amostras de pele suína fresca foram cortadas em retângulos de 50 mm × 25 mm e posicionadas sobre uma placa aquecida, mantida a 37 °C, de modo a simular as condições fisiológicas. O excesso de umidade das superfícies foi cuidadosamente removido utilizando gaze cirúrgica de algodão estéril, a fim de padronizar a aderência do material. As soluções foram então aplicadas entre dois retângulos de pele, sobre os quais foi posicionado um peso de 200 g para garantir o contato uniforme entre as superfícies (Costa-Júnior et al., 2009b). As amostras permaneceram sob essas condições a 37 °C por aproximadamente 2 h, permitindo a secagem e fixação da solução. A seguir, os corpos de prova foram submetidos ao ensaio de cisalhamento utilizando um analisador de textura, operando com velocidade constante de deslocamento de 5 mm·min⁻¹. Os valores de resistência ao cisalhamento foram registrados para posterior análise comparativa entre as formulações. Experimento realizado na Central de Análises do EQA/UFSC.

4.3.9 Determinação da fração Solúvel do Fucoïdan

A fração solúvel do fucoïdan foi avaliada em triplicata. Para isso, a amostra foi preparada com uma solução de 10 mg/mL de fucoïdan, utilizando água destilada. Os tubos foram submetidos à agitação no Vórtex, à temperatura ambiente, para favorecer a dispersão inicial do material. A composição do extrato de fucoïdan é caracterizada por duas partes: uma fração solúvel, que se dissolve na água, e uma fração insolúvel, que não se dissolve.

Após esse período, as soluções foram deixadas em repouso por 24 h, também à temperatura ambiente, a fim de permitir a sedimentação espontânea das frações não solúveis. Em seguida, os tubos foram submetidos à centrifugação por 30 min, até que fosse visível a separação entre o sobrenadante claro (fração solúvel) e o sedimento (fração não solúvel). É dessa forma que os diferentes compostos se particionam em fase aquosa à temperatura ambiente: a fração solúvel permanece no sobrenadante claro, enquanto a fração insolúvel se separa e forma o sedimento.

A fração solúvel foi cuidadosamente retirada por meio de seringa acoplada a um filtro de seringa (tamanho de poro de 0,45 µm), sendo coletada em microtubos para posterior caracterização. A fração insolúvel, retida no fundo do tubo, foi então deixada para secagem em temperatura controlada (60 °C) até a obtenção de massa constante. O mesmo procedimento foi

adotado para o filtro da seringa, que também foi seco e pesado, visando contabilizar todo o material não solubilizado.

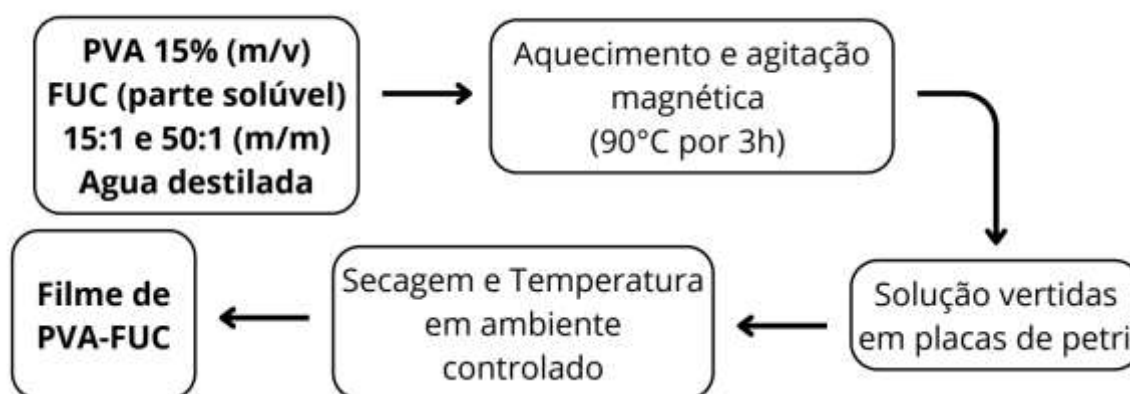
A fração solúvel foi determinada com base na diferença entre a massa inicial de fucoidan e a massa da fração insolúvel seca.

A fração solúvel (sob forma liofilizada) e insolúvel seca foram calculadas e analisadas por FTIR (Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier). Esse procedimento permitiu a estimativa da fração efetivamente solúvel de cada tipo de fucoidan, contribuindo para a escolha do material mais adequado à formulação dos adesivos bioativos utilizados neste trabalho.

4.3.10 Preparação dos filmes de PVA contendo com Fucoidan

Para a obtenção dos filmes contendo com fucoidan, a fração solúvel do fucoidan foi incorporada a uma solução de PVA 15% (m/v) e Fucoidan 15:1 e 50:1 ((m/m) em relação a massa de PVA) definidas de acordo com a literatura, em água destilada sob aquecimento a 90 °C e agitação constante por 3 horas, garantindo a homogeneização completa da mistura. A seguir, o material foi vertido em placas de Petri e submetido ao mesmo processo de secagem descrito anteriormente (item 4.2.1), resultando em filmes de PVA incorporados com fucoidan. Na Figura 7 é apresentado o fluxograma para se obter o adesivo.

Figura 7 – Fluxograma para obtenção do adesivo PVA-FUC.



Fonte: Autora (2025).

4.3.11 Molhabilidade por ângulo de contato

A hidrofiliabilidade dos filmes de PVA, PVA-GMA e PVA-FUC foi avaliada por meio da medição do ângulo de contato estático com a água, utilizando o goniômetro modelo Ramé-Hart 250. Uma gota de água ultrapura (2 µL) foi cuidadosamente depositada sobre a superfície dos filmes. As imagens foram capturadas durante 10 s, em intervalos de 1 s, após a estabilização

da gota sobre a superfície, e o valor do ângulo de contato foi determinado por meio da análise das imagens utilizando o DROPimage. Todos os experimentos foram conduzidos em triplicata, a fim de garantir a reprodutibilidade e a confiabilidade dos dados obtidos. Experimento realizado na Central de Análises do EQA/UFSC

4.3.12 Medição do tempo de gelificação

O tempo de gelificação dos filmes de PVA-FUC, definido como o intervalo necessário para a formação de um gel estável, foi determinado por meio do método de inversão do frasco, conforme descrito por Dessì et al., (2013); Setayeshmehr et al., (2021). Esse método consiste na observação da amostra após a inversão do recipiente: a formação do gel é considerada completa quando não há fluxo ou movimentação visível do material dentro de 1 min após a inversão do frasco. Esse critério é adotado como indicador de transição do estado sol para gel. Todos os experimentos foram conduzidos em triplicata, a fim de garantir a reprodutibilidade e a confiabilidade dos dados obtidos. Experimento realizado no Laboratório de Controle e Processos de Polimerização (LCP) - UFSC

4.3.13 Ensaio de liberação do Fucoidan

A cinética de liberação do fucoidan dos filmes de PVA foi investigada *in vitro* por meio de espectrofotometria UV-Vis. Para isso, amostras de 1 cm² e 0,43 mm de espessura do filme compósito (PVA-FUC) e, para controle, do filme de PVA, foram imersas individualmente em recipientes contendo 30 mL de solução salina fisiológica (NaCl 0,9%), que atuou como meio de liberação. O sistema foi mantido sob agitação constante e temperatura controlada (37°C) por um período total de 28 h. Para monitorar a liberação, alíquotas de 3 mL do meio foram periodicamente retiradas em intervalos de tempo predeterminados. Cada alíquota foi analisada em um espectrofotômetro UV-Vis (HITACHI U-1900) no comprimento de onda de máxima absorção do Fucoidan ($\lambda = 204$ nm). Após cada leitura da alíquota, a mesma foi devolvida a seu respectivo recipiente.

Para garantir a especificidade da quantificação do fucoidan, um ensaio em branco foi conduzido utilizando filmes de PVA puro. As amostras de filme de PVA puro foram submetidas ao mesmo procedimento de liberação e análise UV-Vis que os filmes compósitos. Os valores de absorbância obtidos para o filme de PVA puro em cada tempo foram subtraídos das absorbâncias dos filmes compósitos de PVA-FUC. A concentração do fucoidan liberado em cada tempo foi então determinada por interpolação em uma curva de calibração previamente estabelecida, obtida pela análise de soluções padrão de fucoidan em concentrações variando de 5 a 300 $\mu\text{g/mL}$ em solução salina fisiológica em temperatura ambiente. Os dados de

concentração acumulada de fucoidan em função do tempo foram então utilizados para construir os perfis de liberação. Experimento realizado no Laboratório de Controle e Processos de Polimerização (LCP) - UFSC

4.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

4.4.1 Avaliação das Propriedades Antibacterianas dos Filmes de PVA e PVA-FUC

O estudo avaliou a eficácia antimicrobiana dos filmes de PVA e PVA-FUC contra microrganismos de relevância clínica: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (bactérias) e *Candida albicans* (fungo). Esses microrganismos foram selecionados devido às suas distintas respostas biológicas e potencial patogênico em humanos, o que justifica a investigação de sua sensibilidade a agentes antimicrobianos. Na Tabela 1 estão representados os micro-organismos utilizados, bem como meios de cultura específicos para cada um deles. Experimento realizado no Laboratório de Genética Molecular Bacteriana (GeMBac) - UFSC

Tabela 1 – Micro-organismos, meios de cultura utilizados no teste de Antibiograma

Micro-organismo	Meio de cultura
<i>Escherichia coli</i>	Agar Mueller Hinton
<i>Staphylococcus aureus</i>	Agar Mueller Hinton
<i>Candida albicans</i>	Agar Sabouraud

Fonte: Autora (2025).

A atividade antibacteriana do filme de PVA puro e dos filmes de PVA-FUC nas concentrações (1000, 2500, 5000, 7500 e 10000 µg/mL) foi testada pelo método de difusão de disco (Putri et al., 2020) contra um patógeno bacteriano Gram-negativo (*E. coli*) e um Gram-positivo (*S. aureus*) e um patógeno fúngico (*C. albicans*). O ensaio foi conduzido em triplicata, utilizando placas de Petri contendo ágar, previamente inoculadas com suspensões microbianas (200 µL por placa) em concentração celular de 10^6 a 10^8 células/mL. Os filmes foram cortados em discos de 6 mm de diâmetro e posicionados sobre a superfície do ágar. As placas foram incubadas a 36 °C por 24 h, e a atividade antimicrobiana foi determinada pela medição dos halos de inibição formados ao redor dos discos.

4.4.2 Concentração Inibitória Mínima (MIC)

O ensaio de atividade antimicrobiana foi conduzido conforme as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2023) M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. A substância fucoidan foi utilizada na concentração inicial de 300 mg/mL, sendo preparadas diluições seriadas em meio Mueller-Hinton Broth

(MHB), resultando em concentrações finais variando de 60 mg/mL a 0,9375 mg/mL. As cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Gram-positiva) e *Escherichia coli* ATCC 25922 (Gram-negativa) foram selecionadas como modelos representativos de patógenos clínicos. Os controles utilizados foram: controle positivo (CP): clorexidina 2% (antisséptico de amplo espectro); controle negativo (CN): água estéril; controle microbiológico (CM): suspensão bacteriana em MHB sem adição de substâncias teste.

As cepas foram inicialmente cultivadas em Mueller-Hinton Ágar (MHA) pela técnica de esgotamento, incubadas a 37°C por 20 horas. Em seguida, as colônias isoladas foram suspensas em solução salina 0,85% (NaCl) e padronizadas na escala McFarland 0,5 ($\sim 1,5 \times 10^8$ UFC/mL), sendo posteriormente diluídas 1:100 ($\sim 1,5 \times 10^5$ UFC/mL) em MHB. O ensaio de microdiluição foi realizado em placas de 48 poços de poliestireno, contendo 80% da suspensão bacteriana e 20% da solução de fucoidan nas concentrações desejadas. As placas foram incubadas a 37°C por 20 horas. A Concentração Inibitória Mínima (MIC) foi definida como a menor concentração da amostra que inibe visivelmente o crescimento bacteriano, determinada pela ausência de turbidez no meio.

Para complementar a análise, foi realizado o teste de viabilidade bacteriana. Aliquotas dos poços contendo 60 mg/mL (maior concentração testada) e dos controles negativos foram submetidas a diluições seriadas (10^{-1} a 10^{-5}) em solução salina e inoculadas (10 μ L) em meio MHA pelo método spot inoculation. As placas foram incubadas a 37°C por 20 horas e avaliadas por contagem de unidades formadoras de colônia (UFC).

4.5 ANÁLISES IN VITRO

As análises *in vitro* foram realizadas com o objetivo de avaliar a biocompatibilidade dos materiais desenvolvidos. Para isso, foram conduzidos ensaios de citotoxicidade utilizando fibroblastos murinos (L929), tanto com o extrato de fucoidan em diferentes concentrações quanto com os extratos obtidos dos filmes poliméricos, permitindo verificar a segurança e o efeito da incorporação do polissacarídeo sobre a resposta celular.

4.5.1 Citotoxicidade celular *in vitro* do extrato de fucoidan

O ensaio de citotoxicidade foi realizado utilizando células de fibroblasto murino da linhagem L929, cultivadas em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) suplementado com 10% (v/v) de soro fetal bovino e 1% (v/v) de penicilina-estreptomicina, mantidas a 37 °C em incubadora com atmosfera de 95% de ar e 5% de CO₂. O extrato de fucoidan foi preparado em meio de cultivo na concentração inicial de 10.000 μ g/mL,

homogeneizado em vórtex por 5 min, mantido em repouso por 24 h, novamente agitado e posteriormente centrifugado (5000 rpm, 10 min). O sobrenadante foi filtrado em membrana PES de 0,22 μm e utilizado para preparo das diluições de 250, 500, 1000, 2500, 5000 e 7500 $\mu\text{g/mL}$. As células foram semeadas em placas de 96 poços (10^4 células/poço em 100 μL de meio) e incubadas por 24 h para adesão.

Em seguida, o meio foi substituído por 100 μL das soluções de extrato de fucoidan, mantidas em contato com as células por 24 h. Como controle negativo, utilizou-se apenas meio de cultivo. Todos os ensaios foram realizados em triplicata. A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium). Após 24 h de incubação, o meio foi removido, os poços foram lavados três vezes com PBS (100 μL) e adicionou-se 100 μL de meio fresco contendo 20 μL de solução MTS por poço. As placas foram mantidas por 2 h em incubadora (37 °C, 5% CO_2), protegidas da luz. Em seguida, 100 μL da solução de cada poço foram transferidos para uma nova placa de 96 poços, e a absorbância foi medida em espectrofotômetro de microplaca (Molecular Devices, Spectra Max Plus 348) a 490 nm. O valor de IC_{50} foi determinado por ajuste não linear do modelo dose-resposta, a partir dos dados de viabilidade obtidos para a linhagem celular L929. Experimento realizado no Laboratório de Engenharia Biológica (LiEB) - UFSC

4.5.2 Citotoxicidade celular *in vitro* dos filmes de PVA com fucoidan

Os filmes de PVA, PVA-FUC 15:1 e 50:1 ((m/m) em relação ao PVA) foram recortados em discos de 6 mm de diâmetro com auxílio de perfurador, sendo selecionados de modo a totalizar 0,1 g de cada formulação. Os recortes foram transferidos para placas de Petri, colocados em cabine de fluxo laminar e submetidos à esterilização por radiação UV por 30 min em cada face. Em seguida, foram transferidos para tubos Eppendorf de 2 mL, nos quais foram adicionados 0,5 mL de meio de cultivo DMEM suplementado. As amostras permaneceram em incubadora (37 °C, 95% ar, 5% CO_2) por 24 h, permitindo a difusão dos componentes dos filmes para o meio. Após esse período, os extratos foram homogeneizados por agitação com pipetador automático. As células de fibroblasto murino (L929) foram cultivadas em meio DMEM, preparado em água ultrapura MilliQ e suplementado com 10% (v/v) de soro fetal bovino e 1% (v/v) de penicilina-estreptomicina. As culturas foram mantidas em incubadora a 37 °C sob atmosfera de 95% ar e 5% CO_2 . Para os ensaios, as células foram plaqueadas em placas de 96 poços na densidade de 10^4 células/poço em 100 μL de meio e deixadas em incubação por 24 h para adesão. Após esse período, o meio foi substituído por 100 μL dos extratos de filmes. O

grupo controle consistiu de células mantidas apenas em meio de cultivo. Todos os ensaios foram realizados em triplicata. O valor de IC_{50} foi avaliado pelo ensaio MTS, conforme descrito no item 4.5.1. Experimento realizado no Laboratório de Engenharia Biológica (LiEB) – UFSC.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentados os resultados da caracterização da cola adesiva cirúrgica desenvolvida com o intuito de ser aplicada em tecidos moles, visando não apenas uma adesão eficaz, mas também a incorporação de propriedades antimicrobianas em contextos pós-cirúrgicos ou no tratamento de feridas complexas.

5.1 FILMES DE PVA

Para determinar a concentração mais adequada de poli(álcool vinílico) para aplicação como adesivo, foram formuladas soluções em concentrações que variaram de 5% a 30% (m/v). O critério de seleção considerou a viscosidade e a facilidade de manipulação.

As soluções com altas concentrações (20%, 25% e 30% m/v) foram descartadas por apresentarem viscosidade elevada visivelmente à temperatura ambiente, o que dificulta a homogeneização com outros componentes e compromete a viabilidade para uso como cola cirúrgica. Em contrapartida, as soluções de baixa concentração (5% e 10% m/v) foram consideradas excessivamente fluidas à temperatura ambiente, o que as torna inadequadas para a aplicação prática.

A solução de PVA a 15% m/v foi, então, selecionada como a mais apropriada, pois sua viscosidade se enquadra em um "intervalo ideal" para a manipulação (Pawde e Deshmukh, 2008). Além disso, a sua viscosidade pode ser controlada de forma eficiente com o aquecimento, que reduz a viscosidade de soluções poliméricas (Wright et al., 2013), facilitando a incorporação de outros componentes e a manipulação durante o processo de formulação.

5.2 FILMES DE PVA-GMA

Neste estudo, foram preparadas cinco formulações de PVA a 15% (m/v) modificadas com diferentes concentrações de GMA: 1%, 3%, 5%, 10% e 20% (m/m em relação ao PVA). Observou-se que, nas formulações contendo mais de 5% de GMA, não houve completa dissolução dos componentes, resultando em soluções de aparência esbranquiçadas e opacas, com presença de partículas não dissolvidas e evidente heterogeneidade. Esse comportamento é consistente com os achados de Zhang et al., (2018), que relataram que concentrações de GMA

superiores a 3% frequentemente excedem o limite de solubilidade do sistema, promovendo a separação de fases. Na Figura 8 é apresentada uma sequência de fotografias dos filmes poliméricos obtidos por evaporação do solvente.

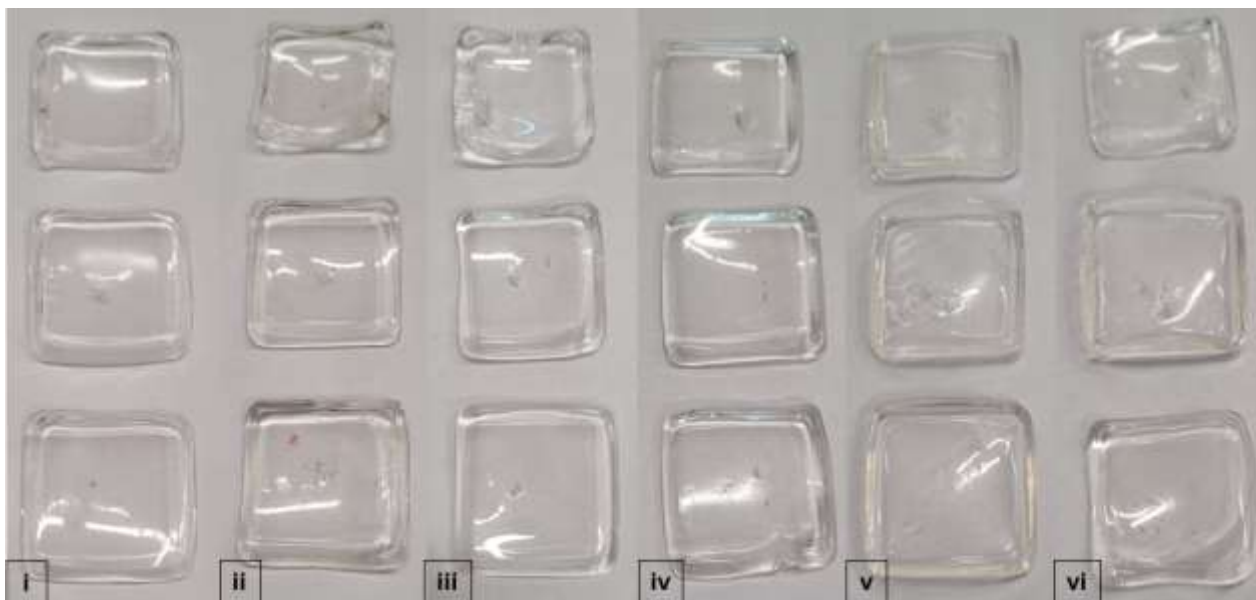
Figura 8 – Fotografias das soluções poliméricas obtidas após adição de GMA ao PVA. (i) Solução de PVA puro; (ii) Solução de PVA-GMA 1%; (iii) Solução de PVA-GMA 3%; (iv) Solução de PVA-GMA 5%; (v) Solução de PVA-GMA 10%; (vi) Solução de PVA-GMA 20%.



Fonte: Autora (2025).

Observa-se que na Figura 9 o aumento da concentração de GMA torna as soluções progressivamente mais turvas e opacas, sugerindo a formação de estruturas coloidais devido à incorporação de grupos mais apolares em substituição à hidroxila presente no PVA, que tendem a se agregar em meio polar. A partir da formulação com 5% de GMA (iv), a turbidez é evidente, tornando-se mais acentuada nas amostras com 10% (v) e 20% (vi). Tal comportamento pode estar associado à baixa compatibilidade entre os componentes, já que o GMA é pouco solúvel em água e tende a se agregar em solventes polares, o que leva à formação de microagregados devido à interação dos grupos funcionais do GMA com a matriz de PVA. Essa turbidez gradativa pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo a polimerização não controlada do GMA em meio aquoso, a formação de microgéis parcialmente insolúveis e o *crosslinking* excessivo entre cadeias poliméricas (Kamoun et al., 2018a).

Figura 9 – Fotografia dos filmes poliméricos em triplicata obtidos por evaporação do solvente. (i) Filme de PVA puro; (ii) Filme de PVA-GMA 1%; (iii) Filme de PVA-GMA 3%; (iv) Filme de PVA-GMA 5%; (v) Filme de PVA-GMA 10%; (vi) Filme de PVA-GMA 20%.



Fonte: Autora (2025).

A Figura 8 mostra os filmes obtidos após evaporação do solvente, com visualização superior. Nota-se que, com o aumento da concentração de GMA, ocorre uma tendência à maior rigidez e leve deformação nas bordas, especialmente nas formulações com 10% e 20% de GMA (Figura 8 v e vi), possivelmente devido ao maior grau de reticulação da matriz polimérica.

Segundo (Kamoun et al., 2018b; Liu et al., 2009), concentrações elevadas de GMA em sistemas baseados em PVA podem resultar na formação de domínios ricos em GMA que não se integram eficientemente à rede polimérica, prejudicando a estabilidade da solução. Além disso, o excesso de GMA não reagido pode liberar monômeros residuais, os quais, conforme apontado por (Panpinit et al., 2024), têm potencial citotóxico e podem interferir nos processos celulares, levando a efeitos adversos como necrose tecidual, inflamação crônica e comprometimento da biocompatibilidade do adesivo. Diante os resultados obtidos foi escolhido continuar a estudo com as concentrações de 1% e 3% de GMA.

5.3 CARACTERIZAÇÕES

5.3.1 Modificação Do Pva Com Gma

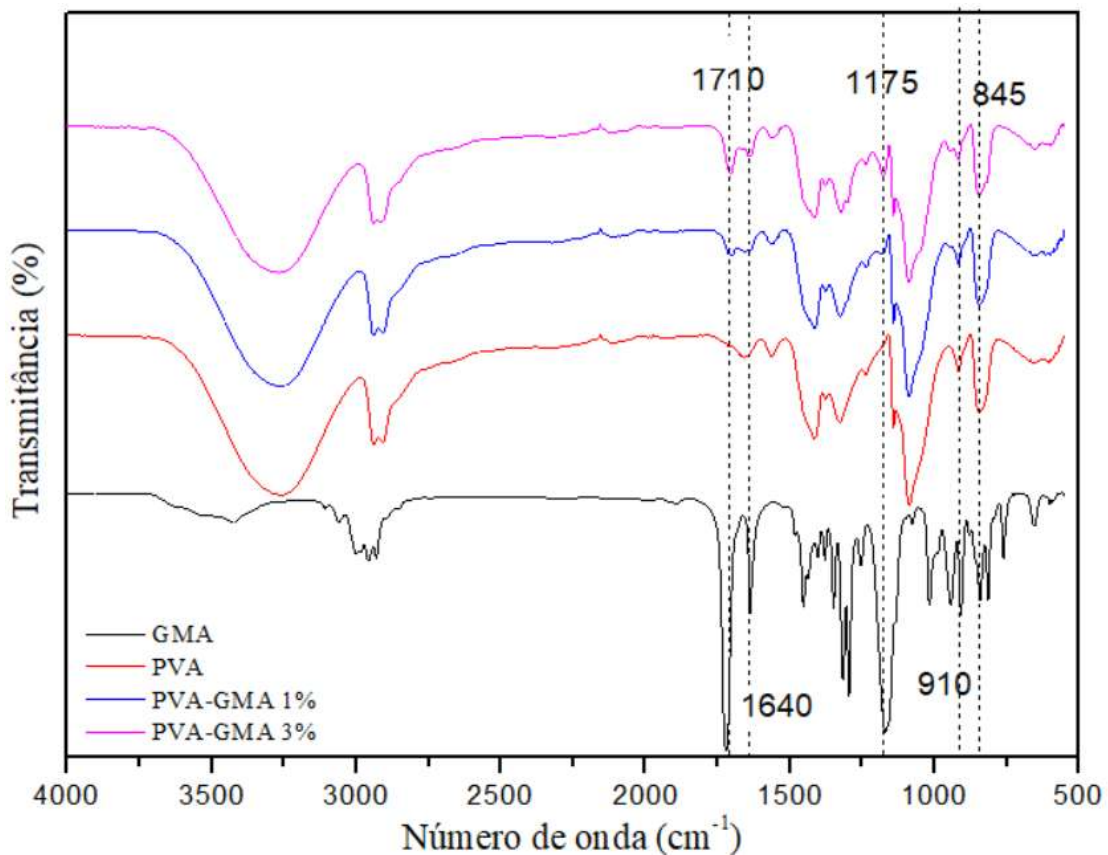
A modificação do poli(álcool vinílico) (PVA) com metacrilato de glicidila (GMA) foi realizada com o objetivo de introduzir grupos insaturados (metacrilato) na estrutura do polímero, conferindo-lhe potencial para posterior reticulação. A adição do GMA ocorre

preferencialmente através de reações de abertura do anel epóxi, promovendo a inserção de grupos metacrílicos nas cadeias poliméricas do PVA.

5.3.2 Análise por Espectroscopia FTIR

A espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para verificar a ocorrência da reação de funcionalização do PVA com o GMA. Os espectros dos filmes de PVA puro não modificado, GMA puro e dos filmes modificados com 1% e 3% de GMA estão apresentados na Figura 10.

Figura 10 – Espectro de FTIR do PVA, GMA, PVA-GMA 1% e 3%



Fonte: Autora (2025).

Na Figura 10 no espectro de GMA, algumas bandas características podem ser atribuídas ao estiramento do grupo carbonila (C=O) do éster, devido a grupos metacrilóila em 1710 cm^{-1} e de C=C devido a grupos vinílicos em 1640 cm^{-1} , respiração do anel epóxi em 1255 cm^{-1} , absorção de vibrações epóxi em 908 e 843 cm^{-1} , respectivamente (Erdoğan et al., 2020; Sinna et al., 2023a). No espectro de PVA não modificado, as bandas características também podem ser detectadas. A banda vibracional foi observada entre 2930 e 3270 cm^{-1} , que se refere ao alongamento C-H de grupos alquila e ao alongamento de grupos C-O (álcool) em 1094 cm^{-1} (Niu et al., 2019). No espectro PVA-GMA 1% e 3%, as bandas características de PVA e GMA

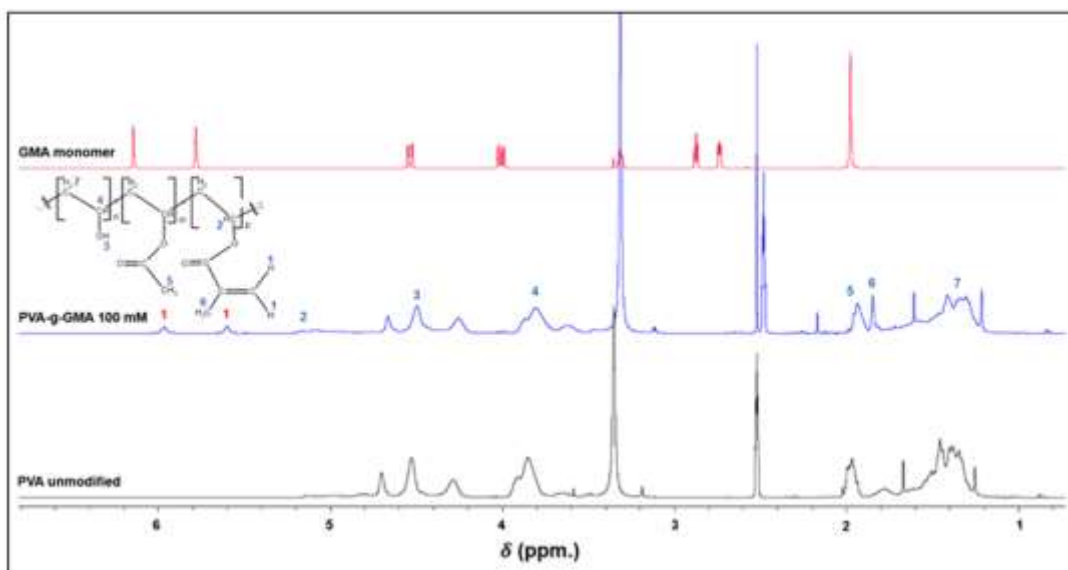
puderam ser vistas nos espectros a flexão de C=O em 1710 cm^{-1} e 1640 cm^{-1} da carbonila, atribuídas respectivamente às vibrações de estiramento do grupo carbonila (C=O) do éster e à vibração da ligação dupla (C=C) do grupo metacrilato.

Além disso, o aumento da intensidade dessas bandas nos filmes com 3% de GMA em comparação com aqueles com 1%, é correspondente a quanto maior a quantidade de GMA no filme, maior a intensidade das bandas, mas sem qualquer relação com a funcionalização, pois esses 2 picos em 1710 e 1650 não participam da reação de abertura do anel epóxi. Para confirmar a ocorrência da reação de abertura do anel epóxi com os grupos hidroxila do polímero seria necessário mostrar nos espectros que as deformações simétricas e assimétricas do anel epóxi em 845 cm^{-1} (Correspondente a uma vibração onde os lados do anel (as ligações C-O e C-C) se esticam e contraem de forma desigual, fora de sincronia) e 908 cm^{-1} (correspondente a uma vibração onde o anel inteiro se expande e contrai ao mesmo tempo, em fase. É um movimento de "respiração" do anel (*ring breathing*) o grupo funcional em si é um éter cíclico) (Crispim et al., 2006; Zhang et al., 2018) diminuíram ou não estão presentes nos filmes de PVA-GMA. Portanto, ao analisar o gráfico, não foi possível ver essa diminuição ou desaparecimento desses picos 845 e 908 cm^{-1} , não sendo possível a comprovação da funcionalização por essa técnica (ocorrência da abertura do anel epóxi).

5.3.3 Análise por Espectroscopia de Ressonância Magnética RMN de ^1H

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN) foi utilizada para investigar a modificação do PVA com glicidil metacrilato (GMA), analisando-se o espectro do polímero PVA-GMA 3% (Figura 14). Os sinais em $\delta \approx 5,6\text{--}6,2$ ppm, atribuídos aos prótons vinílicos do grupo metacrílico ($\text{CH}_2=\text{C}$), e em $\delta \approx 3,8\text{--}4,2$ ppm, referentes aos prótons $-\text{CH}_2-\text{O}-$ próximos ao anel epóxido, foram observados e são compatíveis com a presença de GMA. Entretanto, tais deslocamentos também podem estar associados a frações de GMA livre não reagido, não sendo, por si só, evidência definitiva da funcionalização (Crispim et al., 2006; Jeencham et al., 2024). A interpretação dos picos observados foi realizada por comparação com a literatura científica (Figura 11) e com espectros de referência de PVA e de monômero de GMA (Sinna et al., 2023a).

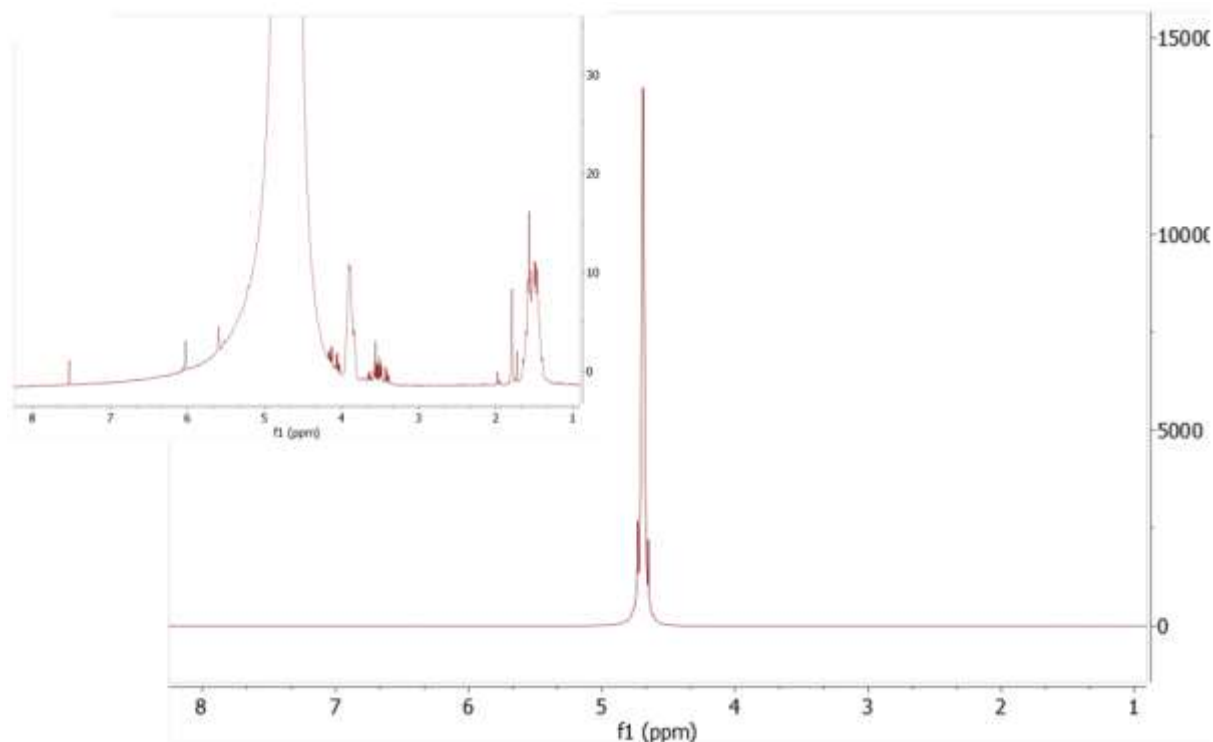
Figura 11 - Espectros de RMN de ^1H do monômero GMA, PVA-g-GMA 100 mM e PVA não modificado



Fonte: (Sinna et al., 2023a)

O espectro de RMN da amostra usada como referência apresenta picos característicos da cadeia principal do poli(álcool vinílico) (PVA). O multiplete largo e intenso em δ 3.5-4.0 ppm é atribuído ao próton metínico ($-\text{CH}(\text{OH})-$), enquanto o multiplete também largo em δ 1.5-1.7 ppm corresponde aos prótons metilênicos ($-\text{CH}_2-$) (Jamil et al., 2018). A largura e a complexidade desses picos são típicas de espectros de RMN de polímeros, refletindo a falta de uniformidade conformacional da cadeia. A presença desses dois sinais confirma a identidade do polímero base de PVA, o qual representa a maior parte da amostra. O resultado mais significativo, que comprova a reação de enxertia, é a presença de picos de baixa intensidade atribuídos à unidade de glicidil metacrilato (GMA). A análise detalhada revelou a existência de sinais em δ ~1.9-2.0 ppm, atribuídos ao grupo metila ($-\text{C}(\text{CH}_3)-$) do GMA, e picos em δ ~4.2-4.4 ppm, correspondentes aos prótons do grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) do éster. Adicionalmente, sinais em δ ~2.5-3.5 ppm são consistentes com os prótons do anel epóxido do GMA. A baixa intensidade desses picos é esperada e consistente com a concentração de 3% de GMA enxertado no filme (Sinna et al., 2023b). A evidência definitiva da reação de enxertia é a ausência dos picos da dupla ligação vinílica do monômero de GMA. Enquanto o monômero de GMA não reagido apresenta picos agudos e característicos na faixa de δ 5.5-6.2 ppm, o espectro do produto final (PVA-g-GMA) mostra que esta região está completamente limpa. Conforme reportado nos estudos de Sinna et al., (2023b), a desaparecimento dos picos vinílicos, em conjunto com a presença dos picos da unidade GMA, é a prova conclusiva de que o monômero foi consumido na reação e está agora covalentemente ligado à cadeia do PVA.

Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H do polímero PVA-GMA 3%



Fonte: Autora (2025).

Em nossos resultados apresentados, a persistência dos sinais característicos do PVA ($\delta \approx 1,4$ ppm para $-\text{CH}_2-$ e $\delta \approx 3,9$ ppm para $-\text{CH}-\text{OH}$) confirma que a estrutura base do polímero foi mantida. Contudo, a simples presença dos sinais vinílicos e epóxi não permite concluir de forma inequívoca a incorporação covalente do GMA. Para uma análise mais robusta, seria necessário verificar a presença do sinal em $\delta \sim 5,0-5,25$ ppm, descrito por Crispim et al., (2006) como indicativo da substituição da hidroxila do PVA por grupos derivados do GMA, bem como comparar a intensidade relativa dos picos epóxi com os de um padrão de GMA puro.

É importante notar a principal diferença observada na comparação direta com o espectro de referência da literatura: a presença de um pico gigante em $\delta \sim 4,7$ ppm no espectro da amostra. Este sinal não é um pico do polímero, mas sim o pico residual de água (HDO) do solvente D_2O , utilizado na preparação da amostra, que é a escolha mais comum para filmes de PVA (Gottlieb; Kotlyar; Nudelman, 1997). O espectro de referência provavelmente foi obtido em um solvente diferente, como DMSO-d_6 , onde o pico de água aparece em $\delta \sim 3,3$ ppm. Essa diferença no solvente é normal e esperada, não afetando a validade da análise.

Dessa forma, os resultados obtidos sugerem a possível introdução de grupos metacrílicos na matriz polimérica, mas não permitem descartar completamente a hipótese de

presença de GMA não reagido. Porém, com as análises complementares realizadas no Soxhlet (5.5.5) para a fração gel confirmou-se que não houve a introdução dos grupos metacrílicos na matriz polimérica, pois os filmes se dissolveram completamente (Kamoun et al., 2018b; Sinna et al., 2023b).

5.3.4 Extração em Soxhlet para Filmes de PVA e PVA GMA

A extração Soxhlet foi conduzida para os filmes de PVA puro, PVA-GMA1%, PVA-GMA3%, PVA-GMA1%10minUV e PVA-GMA3%10minUV. Todas as amostras testadas apresentaram dissolução completa, não sendo recuperado nenhum resíduo sólido (fração gel) nos cartuchos mostrando que não há reticulação. Embora à primeira vista este resultado aponte para uma falha na etapa de fotoreticulação, uma análise mais aprofundada sugere que a causa fundamental do problema reside na etapa de modificação química: a reação de funcionalização do PVA com o monômero GMA.

A reação entre os grupos hidroxila (-OH) do PVA e o anel epóxi do GMA para formar o PVA-GMA é de certa forma desafiadora. A reatividade dos grupos hidroxila secundários do PVA é limitada devido a fatores como o forte impedimento estérico da cadeia polimérica e, principalmente, a extensa rede de ligações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares (Pourjavadi; Harzandi; Hosseinzadeh, 2004)(Pourjavadi et al., 2007). Essas ligações de hidrogênio "protegem" as hidroxilas, diminuindo sua nucleofilicidade e tornando-as menos acessíveis para reagir com o GMA. Para superar essa barreira energética, a reação de abertura do anel epóxi do GMA geralmente requer condições específicas, como a utilização de um catalisador (ácido ou, mais comumente, básico, como trietilamina ou piridina) para ativar o epóxido e facilitar o ataque nucleofílico pela hidroxila do PVA (Reis et al., 2006; Sinna et al., 2023b). Na ausência de um catalisador ou de condições reacionais otimizadas (temperatura, solvente adequado), a eficiência da reação de enxertia (grafting) do GMA no PVA tende a ser extremamente baixa. Dessa forma, a completa dissolução dos filmes no ensaio de Soxhlet não indica apenas uma foto-reticulação ineficaz, mas, fundamentalmente, sugere que a concentração de grupos metacrilato (oriundos do GMA) covalentemente ligados à matriz de PVA foi insuficiente ou até mesmo nula. Se não há grupos vinílicos disponíveis na estrutura do polímero, a etapa de foto-reticulação, que depende da polimerização desses grupos para formar a rede tridimensional, torna-se inviável, independentemente do tempo de exposição à radiação UV ou da intensidade da fonte (Pereira e Bártolo, 2014).

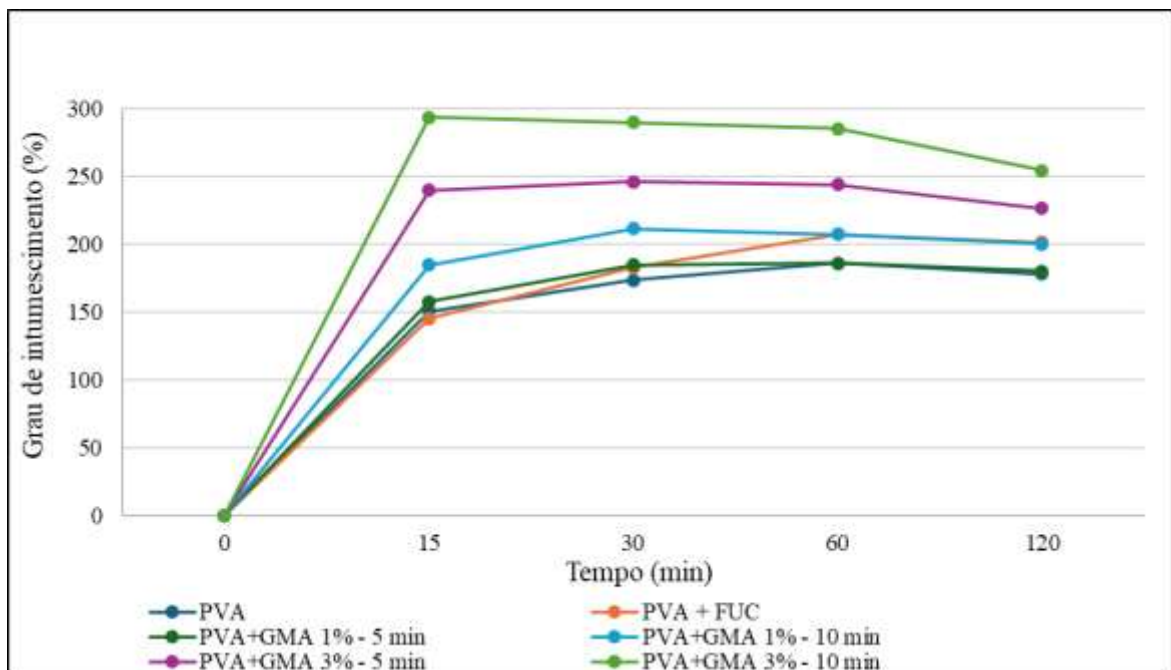
Esta hipótese de falha na reticulação é corroborada pelo comportamento altamente hidrofílico observado, característico do PVA não modificado (Bajpai et al., 2008). A ausência

de uma fração gel impossibilitou o cálculo da fração extraível, mas forneceu uma evidência indireta crucial sobre a eficiência da síntese (Sannino et al., 2004). Embora a alta solubilidade possa ser explorada em sistemas de liberação controlada (Kumari; Yadav; Yadav, 2010), ela confirma que as condições estudadas não foram capazes de alterar a estrutura do PVA a ponto de conferir-lhe estabilidade em solvente. Conclui-se, portanto, que a otimização do sistema deve começar pela revisão da rota de síntese do PVA-GMA, focando na incorporação de um catalisador apropriado e na escolha de um sistema solvente que minimize as ligações de hidrogênio do PVA, a fim de garantir um grau de funcionalização significativo. Somente após a confirmação desta funcionalização (por técnicas como FTIR ou RMN) é que a otimização da etapa de fotoreticulação (tempo de UV, tipo e concentração de fotoiniciador) se tornará relevante.

5.3.5 Grau De Intumescimento

O grau de intumescimento dos filmes foi avaliado como medida da capacidade de absorção de água, propriedade crucial para aplicações biomédicas como curativos e adesivos para feridas, onde a manutenção de um ambiente úmido favorece a cicatrização (Kamoun; Kenawy; Chen, 2017). Conforme os dados apresentados na Figura 13 correspondente, observa-se que todos os filmes apresentaram comportamento típico de intumescimento, com aumento da absorção até aproximadamente 60 min, seguido por uma leve estabilização ou redução.

Figura 13 – Grau de intumescimento dos filmes poliméricos.



Fonte: Autora (2025).

Entre todas as formulações, o filme PVA-FUC destacou-se por apresentar um equilíbrio ideal entre intumescimento elevado e estabilidade ao longo do tempo, alcançando um grau de intumescimento de aproximadamente 200% aos 120 min. Embora filmes como PVA-GMA3%/10minUV tenham alcançado valores máximos superiores (até 250%) a coerência com as nossas análises anteriores, que mostraram que a reação não ocorreu, atribuímos isso ao GMA não reagido que, ao se alojar na matriz, desorganizou a estrutura cristalina do PVA, abrindo mais espaço para a entrada de água, este alto intumescimento pode ser desfavorável em aplicações onde o excesso de absorção compromete a integridade mecânica ou leva à degradação prematura do biomaterial (Sinna et al., 2023).

O resultado observado nos filmes de PVA-FUC pode ser atribuído à presença dos polissacarídeos sulfatados do fucoïdan. Embora o fucoïdan seja majoritariamente hidrofílico, devido aos seus grupos hidroxila e sulfato, a sua estrutura também contém regiões sulfatadas e ramificações hidrofóbicas que podem moderar essa afinidade com a água. Essa combinação de características permite que o fucoïdan confira maior afinidade à matriz, favorecendo interações hidrofílicas sem comprometer a coesão. Esse resultado está de acordo com Egle et al., (2024) que descreve a dualidade estrutural do fucoïdan, explicando como a presença de grupos sulfato e outros carboidratos o torna hidrofílico, enquanto certas ramificações conferem propriedades hidrofóbicas.

Após 120 minutos, o filme de PVA puro apresentou um valor de 178,18% ($\pm 30\%$), enquanto o filme contendo fucoïdan (PVA-FUC) atingiu 201,71% ($\pm 4\%$), indicando que a incorporação de fucoïdan, na concentração estudada, manteve a alta hidrofílicidade característica da matriz de PVA, sem alterá-la significativamente. O comportamento do PVA puro está de acordo com sua natureza, em que a capacidade de absorção de água é influenciada por sua porção parcialmente cristalina (Asy-Syifa et al., 2022). Por outro lado, os filmes preparados com GMA, com e sem posterior tratamento UV, exibiram um grau de intumescimento notavelmente superior ao do PVA puro e PVA-FUC. Uma vez que as evidências experimentais (FTIR, RMN e Soxhlet) indicaram que a funcionalização química não ocorreu, este aumento na hidrofília não pode ser atribuído à formação de novos grupos hidroxila. A explicação mais provável é um efeito físico: as moléculas de GMA não reagidas (que é um composto hidrofóbico), ao se dispersarem na matriz de PVA, agiram como um agente desorganizador, dificultando o empacotamento das cadeias e diminuindo o grau de cristalinidade do filme. Como as regiões amorfas do PVA são responsáveis pela absorção de água (Hassan; Peppas, 2000b), uma estrutura mais desorganizada e com maior volume livre justifica o maior grau de intumescimento observado.

5.4 RESISTENCIA MECÂNICA DOS FILMES

5.4.1 Resistência Mecânica a tração dos Filmes em Condições Secas e Úmidas

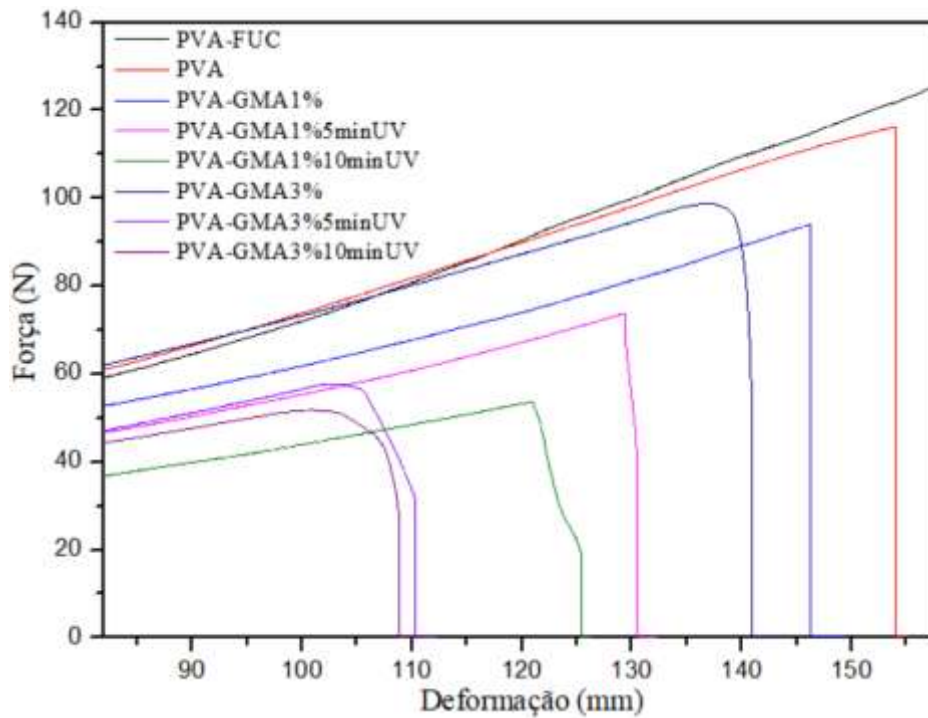
A avaliação da resistência mecânica dos filmes adesivos sob diferentes condições de umidade é essencial para determinar sua viabilidade em aplicações biomédicas, especialmente em feridas pós-cirúrgicas que apresentam ambiente predominantemente úmido. Os resultados obtidos encontram-se representados nas Figuras 18 e 19, e revelaram diferenças significativas na força máxima de tração entre as amostras secas e úmidas.

Na condição seca (Figura 21), uma umidade em cerca de 75% (preparado de acordo com item 5.2.1), observa-se que os filmes de PVA-FUC e PVA puro apresentaram os maiores valores de força máxima, destacando-se como os mais resistentes mecanicamente. O filme PVA-FUC atingiu valores superiores a 130 N, enquanto o PVA chegou próximo a esse valor, o que pode ser atribuído à boa interação intermolecular entre as cadeias de PVA e os grupos funcionais presentes no fucoidan, como já observado por (Croitoru et al., 2020), que relatou o aumento da resistência mecânica com a adição de polissacarídeos sulfatados ao PVA devido à formação de redes poliméricas mais densas, e em outro estudo com filmes de PVA e celulose, onde a resistência à tração do PVA puro (24 MPa) foi aumentada em 54% com a adição do polissacarídeo.

Os filmes de PVA-GMA, especialmente nas concentrações de 3% e com tempos maiores de exposição à radiação UV (5 e 10 min), apresentaram um dos menores comportamentos. A reticulação induzida pela exposição UV restringe o movimento das cadeias poliméricas, o que leva a um aumento da rigidez, como discutido por (Kaczmarek e Podgórski, 2007), o que justifica os menores valores de força observados em comparação aos filmes sem tratamento UV.

OS filmes com 1% de GMA10minUV, mostraram os menores valores de força máxima, indicando baixa eficiência na formação de redes entrecruzadas nesta concentração. A adição de pequenas quantidades de GMA pode não ser suficiente para promover modificações estruturais significativas, o que também foi observado por (Dufлот; Kitaeva; Dufлот, 2015) em estudos com hidrogéis de PVA reticulados. Na Figura 5 são apresentadas as curvas força vs. deformação obtidas nos ensaios de tração dos filmes adesivos em condição seca (75% de umidade).

Figura 14 – Curvas força vs. deformação obtidas nos ensaios de tração dos filmes adesivos em condição seca (75% de umidade).

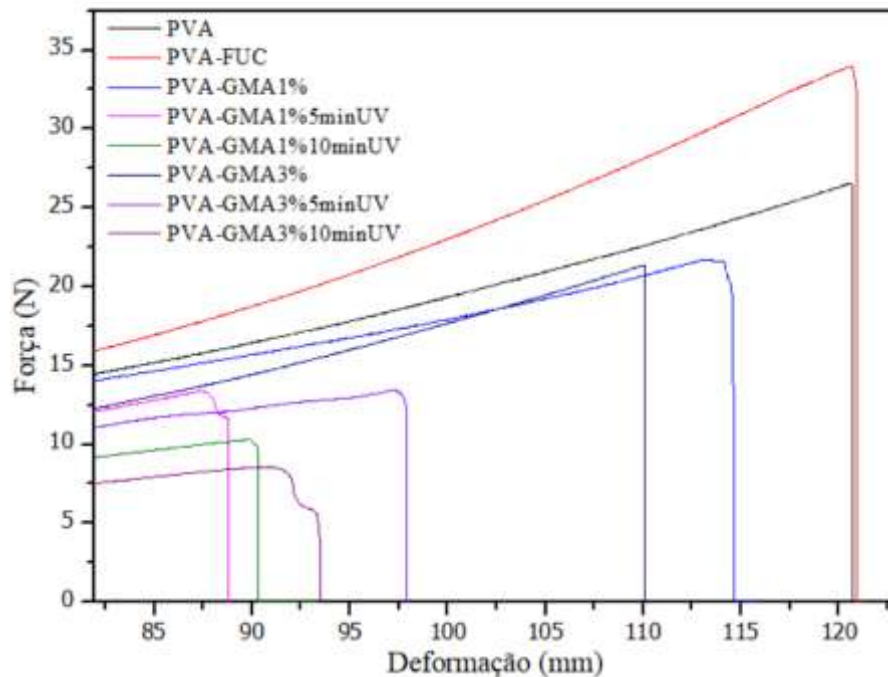


Fonte: Autora (2025).

Na condição úmida (filmes submersos por 30 minutos em soro fisiológico), todos os filmes apresentaram queda expressiva na força máxima suportada. Esse comportamento é esperado, uma vez que a absorção de água provoca o amolecimento da matriz polimérica, diminuindo as interações intermoleculares e, conseqüentemente, a resistência mecânica. Segundo (Peppas, 2000), a presença de água em hidrogéis atua como um agente plastificante, reduzindo a rigidez estrutural do material. A redução da rigidez, ou seja, o aumento da flexibilidade, faz com que o material apresente uma maior deformação para a mesma tensão aplicada, o que é claramente visível ao comparar as Figuras 14 (condição seca) e 15 (condição úmida). Mesmo em meio úmido, os filmes de PVA-FUC e PVA puro mantiveram desempenho relativamente superior em comparação aos demais sistemas, indicando boa estabilidade mecânica em condições fisiológicas simuladas. Por outro lado, os filmes modificados com GMA apresentaram resultados variados. O filme com GMA a 1% e sem radiação UV se mostrou surpreendentemente resistente, atingindo uma força de fratura próxima a 21 N, ficando atrás apenas dos filmes de PVA-FUC e PVA puro. No entanto, o filme com GMA a 3% e exposto à radiação UV por 10 minutos apresentou o pior desempenho de todos, com uma resistência mecânica inferior. Esses resultados sugerem que a fotoreticulação com altas concentrações de GMA pode prejudicar a resistência mecânica do material, possivelmente

tornando-o mais frágil, em vez de fortalecê-lo. Esses resultados estão de acordo com estudos de Dong et al., (2006), que demonstraram que a densidade de reticulação influencia diretamente a resistência à tração de filmes em ambiente úmido. Na Figura 15 são apresentadas as Curvas força vs. deformação obtidas nos ensaios de tração dos filmes adesivos em condição úmida.

Figura 15 – Curvas força vs. deformação obtidas nos ensaios de tração dos filmes adesivos em condição úmida.



Fonte: Autora (2025).

A comparação direta entre as condições seca e úmida evidencia a influência significativa da presença de água na resistência mecânica dos filmes. Nos filmes de PVA-FUC, por exemplo, a diferença na força máxima ultrapassou 90 N entre as duas condições, ressaltando a importância de considerar o ambiente de aplicação na formulação de adesivos cirúrgicos. Além disso, os filmes de PVA e PVA-FUC demonstraram desempenho mecânico superior em ambiente úmido, sendo, portanto, mais promissores para aplicações em feridas pós-cirúrgicas, que naturalmente apresentam umidade. Essa melhora pode ser atribuída ao efeito plastificante da água, que aumenta a mobilidade das cadeias do PVA, conferindo mais flexibilidade e durabilidade ao material, conforme descrito na literatura por Ho et al., (2022) sobre hidrogéis.

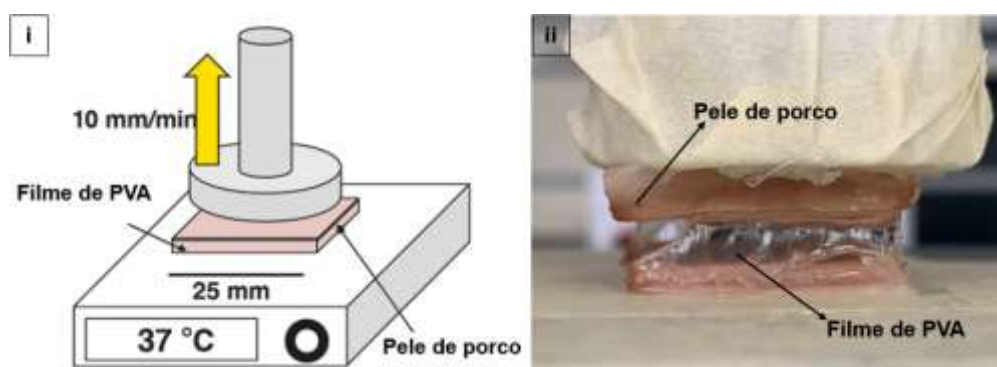
Como foi visto por Bernal-Ballen et al., (2019) a presença do fucoidan na matriz de PVA otimiza a interação com a água devido aos seus grupos funcionais hidrofílicos, como os sulfato e hidroxila. Esses grupos permitem que o fucoidan forme ligações de hidrogênio com as cadeias de PVA, criando uma rede polimérica mais coesa. Essa coesão extra, somada ao

emaranhamento das cadeias, garante que, mesmo em um ambiente úmido, a matriz não se desestruture. O fucoidan, portanto, não apenas atrai a água, mas também a integra de forma controlada na rede, conferindo ao filme uma flexibilidade e resistência que o tornam superior ao PVA puro para aplicações em meio úmido. No estudo de Yao et al., (2020) ele se concentra na criação de hidrogéis de PVA modificados com fucoidan para uso em enxertos vasculares. O ponto principal é que a modificação com fucoidan foi alcançada "sem sacrificar as propriedades mecânicas" do material. A pesquisa mostrou que o fucoidan, com seus grupos funcionais (como os sulfato), interage com as cadeias de PVA, criando uma rede polimérica que mantém sua integridade estrutural mesmo em um ambiente úmido. Isso confirma que a adição do fucoidan não apenas traz benefícios biológicos (como a melhoria da biocompatibilidade), mas também ajuda a manter a resistência mecânica do material, o que é consistente com os seus resultados.

5.4.2 Adesividade dos filmes

Para avaliar a capacidade adesiva dos filmes poliméricos, foi realizado um ensaio de tração normal em pele suína. A Figura 16 apresenta a configuração experimental, com uma representação esquemática do teste de tração para avaliar a adesividade dos filmes poliméricos à base de PVA sobre pele suína e uma imagem do ensaio experimental, com o filme adesivo interposto entre duas amostras de pele suína.

Figura 16 – Configuração do ensaio de adesão em pele suína. (i) Representação esquemática do teste de tração (ii) Imagem do ensaio experimental.

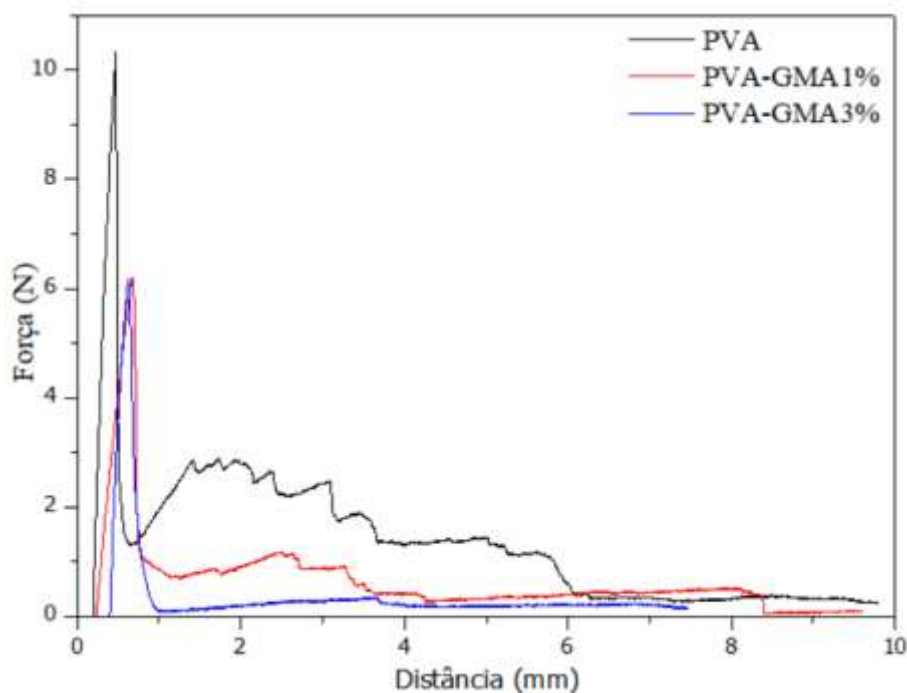


Fonte: (i) Chen e Taguchi (2020); (ii) Autora (2025).

Os resultados do ensaio são apresentados nas curvas de força versus distância na Figura 21, que demonstram o comportamento de cada formulação. O filme de PVA puro exibe a maior força máxima inicial, atingindo aproximadamente 13 kPa, com uma curva que se mantém em valores de força superiores por uma maior distância de separação. Em contraste, os filmes com GMA evidenciam picos de força máxima menores, com o PVA-GMA 1% atingindo

em torno de 10 kPa e o PVA-GMA 3% cerca de 9 kPa, seguidos por uma rápida diminuição da força com o aumento da distância de separação, indicando um descolamento mais abrupto do substrato. A Figura 17 resume esses dados, mostrando a força máxima média de tração para cada grupo de formulação.

Figura 17 – Curvas representativas de força versus distância obtidas no ensaio de tração normal para os filmes

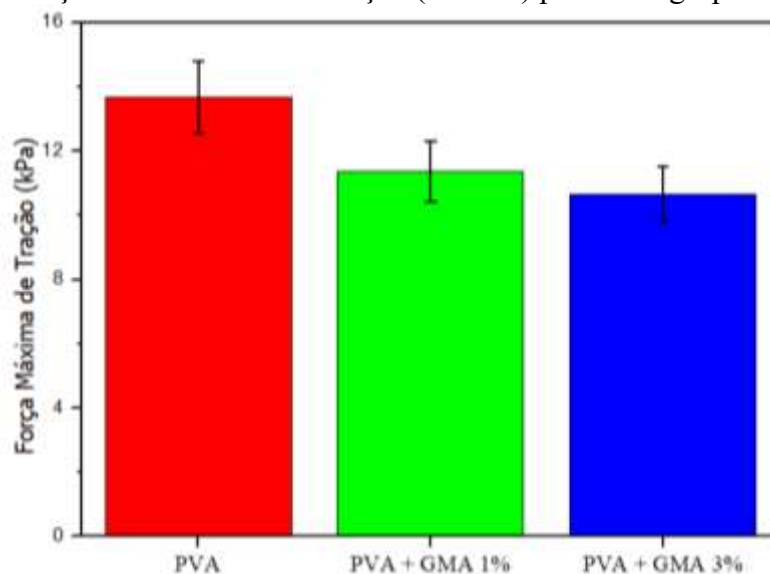


Fonte: Autora (2025).

A superioridade adesiva do filme de PVA puro pode ser atribuída à sua natureza hidrofílica, que permite a formação de fortes interações por pontes de hidrogênio com as macromoléculas da superfície da pele. Além disso, sua flexibilidade inerente permite uma conformação íntima à microtopografia da pele, maximizando a área de contato efetiva para essas interações intermoleculares. Por outro lado, a adição de GMA resulta em uma diminuição progressiva da adesão. Embora o GMA contribua para a maior rigidez estrutural do filme, essa rigidez prejudica sua capacidade de se amoldar à superfície cutânea, o que, por sua vez, reduz o contato íntimo e enfraquece a força de adesão total. Essa dinâmica é coerente com a literatura, como observado no estudo de (Chen; Taguchi, 2020) sobre filmes de PVA hidrofobicamente modificados (hm-PVA). Eles verificaram que, enquanto cadeias hidrofóbicas curtas aumentaram a adesão, o aumento do comprimento das cadeias (C6 e C9) levou a um decréscimo na adesão devido à menor molhabilidade. Apesar de outros estudos, como o de (Yu et al., 2025), descreverem o aumento da força de adesão em filmes de PVA modificados, esses resultados

dependem do tipo de teste e do mecanismo de modificação. No presente estudo, a maior força de adesão do PVA puro reforça a importância das interações por pontes de hidrogênio e da conformação íntima com o substrato biológico.

Figura 18 – Força máxima média de tração (em kPa) para cada grupo de formulação.



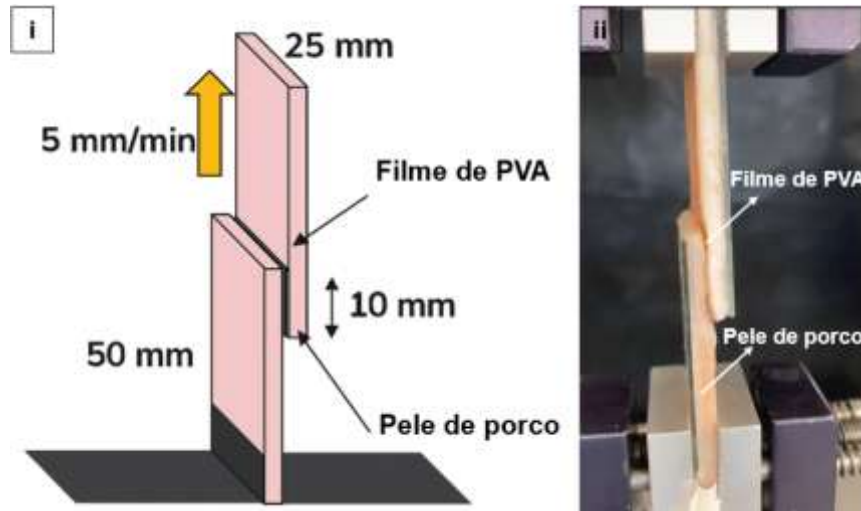
Fonte: Autora, (2025).

Em conclusão, os resultados demonstram que a força de adesão máxima atinge ~13 kPa para o PVA puro, diminuindo para ~9-10 kPa nos filmes com GMA, o que é consistente com o comportamento físico-químico das matrizes poliméricas. O PVA puro se mostra mais adequado para aplicações que demandam alta adesividade inicial e contato íntimo, como curativos adesivos.

5.4.3 Teste de Cisalhamento dos filmes

Os testes de cisalhamento realizados nos filmes de PVA puro e modificados com 1% e 3% de GMA revelaram diferenças relevantes na resistência ao deslizamento sobre pele de porco, conforme evidenciado pelos gráficos de força versus distância. O filme de PVA puro alcançou pico de força em menos de 12 N antes da falha, enquanto as amostras contendo GMA exibiram valores muito menores, entre 3 e 6 N. Esse contraste é coerente com a literatura de Krumova et al., (2000) e , segundo a qual o aumento da densidade de reticulação reduz a extensibilidade da rede polimérica, limitando a capacidade de umidade e adesão ao plano de cisalhamento.

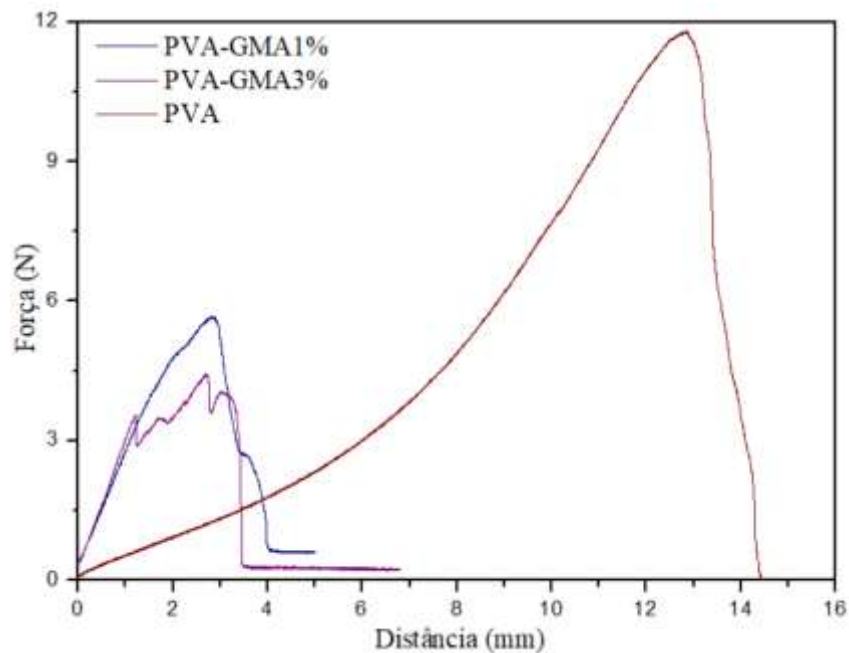
Figura 19 – (i) Esquema ilustrativo do método de ensaio de cisalhamento de filmes poliméricos sobre pele suína; (ii) Imagem do teste de cisalhamento em tecido suíno utilizando filmes.



Fonte: (i) Chen e Taguchi (2020); (ii) Autora (2025).

Em estudos clássicos de hidrogéis de PVA, verificou-se o módulo de cisalhamento (*shear tangent modulus*) varia entre 0,1–0,4 MPa, sendo influenciada pela taxa de deformação e pelo teor de água, o que reforça que sistemas com menor flexibilização retêm maior resistência ao cisalhamento (Jeencham et al., 2024; Yu et al., 2025).

Figura 20 – Curvas representativas de força versus distância obtidas no ensaio de cisalhamento dos filmes

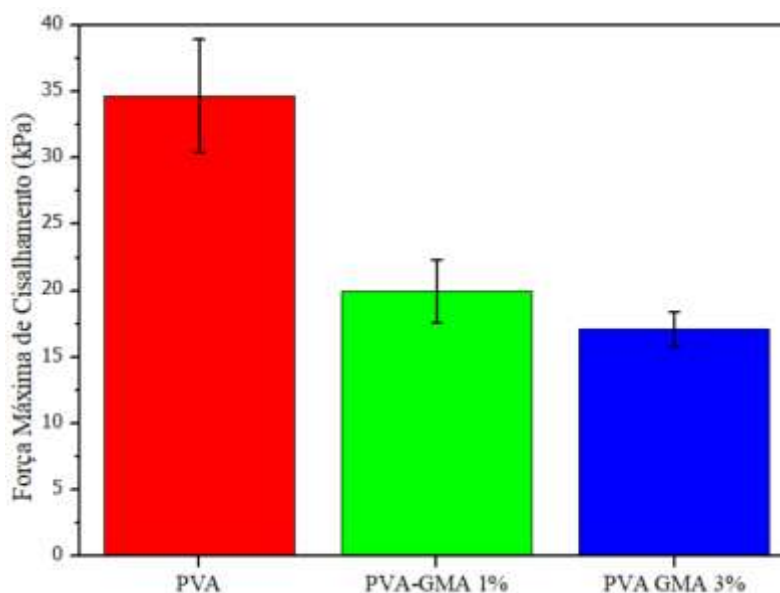


Fonte: Autora, (2025).

Os filmes de PVA-GMA apresentaram desempenho inferior em cisalhamento quando comparados ao PVA puro, evidenciando que a incorporação de GMA, nas condições empregadas, não promoveu a funcionalização desejada. De fato, os resultados de FTIR e RMN indicaram a ausência de reação de abertura do anel epóxi do GMA e consequente ligação covalente com os grupos hidroxila do PVA. Nessas condições, o GMA não atuou como reticulante, mas sim como um componente residual que interferiu negativamente na organização da matriz polimérica, resultando em filmes mais frágeis e com menor resistência ao cisalhamento.

Na literatura, a reação de funcionalização do PVA com GMA é relatada como dependente de condições específicas de síntese, como pH alcalino, temperaturas elevadas ou ativação por radiação UV em intensidades adequadas, as quais promovem a abertura do anel epóxi e a formação de ligações covalentes estáveis (Chen; Taguchi, 2020; Jeenchan et al., 2024). Quando essas condições não são atingidas, o GMA pode atuar como impureza hidrofóbica ou mesmo plastificante, prejudicando a coesão da matriz e diminuindo propriedades mecânicas e adesivas.

Figura 21 – Avaliação da força de cisalhamento dos filmes sobre pele suína. Força máxima média de tração (em kPa) para cada grupo de formulação.



Fonte: Autora, (2025).

Esse comportamento foi observado no presente estudo, onde as formulações PVA-GMA1% e PVA-GMA3% apresentaram perda de resistência ao cisalhamento em comparação ao PVA puro, contrariando o efeito esperado de reforço mecânico associado à reticulação. Assim, nossos resultados sugerem que a simples adição de GMA, sem reação efetiva, promove

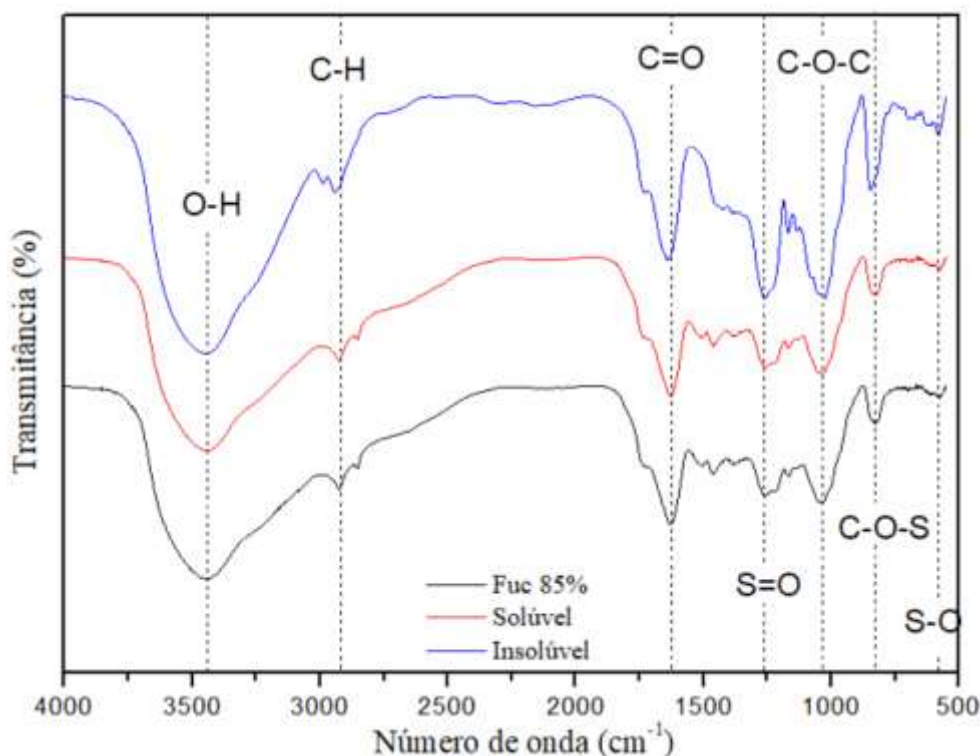
desorganização da rede de hidrogênio característica do PVA, fragilizando o material. Dessa forma, embora o PVA modificado com GMA seja amplamente descrito como plataforma promissora para desenvolvimento de hidrogéis e adesivos biomédicos, o presente estudo indica que o controle preciso das condições de reação é essencial. Na ausência de funcionalização, o PVA puro mostrou-se mais vantajoso em termos de resistência mecânica ao cisalhamento, sendo mais adequado para aplicações que exigem estabilidade sob esforço tangencial, como curativos que devem resistir a movimentos constantes.

5.5 FRAÇÃO SOLÚVEL DO FUCOIDAN

A fração solúvel obtida foi de 85,5 % que está em concordância com a pureza declarada pelo fabricante de 85% e com a presença provável de impurezas insolúveis, ou frações poliméricas menos sulfatadas. A amostra apresentou uma fração não solúvel de aproximadamente 14,5% , o que pode estar relacionado à variabilidade na composição do fucoidan comercial, especialmente no conteúdo e posição dos grupos sulfato e na presença de frações poliméricas heterogêneas. Essa heterogeneidade estrutural e composicional é amplamente discutida na literatura e influencia a solubilidade, viscosidade e bioatividade do fucoidan (Senthilkumar et al., 2017); (Zvyagintseva et al., 2021). Do ponto de vista prático, a maior solubilidade da amostra favorece sua utilização em formulações aquosas, como os filmes adesivos desenvolvidos neste trabalho, pois reduz a possibilidade de turbidez, sedimentação ou interferência nas propriedades físico-químicas e biológicas da matriz polimérica. A presença de frações insolúveis pode comprometer a homogeneidade, estabilidade e desempenho final do produto.

A análise por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi conduzida para investigar as características estruturais do fucoidan (85% de pureza), bem como das frações solúveis e insolúveis obtidas após a solubilização em água. Os espectros revelaram bandas típicas de polissacarídeos sulfatados, além de variações entre as amostras que refletem mudanças na composição e possíveis interações intermoleculares. Na Figura 22 são apresentados os espectros de FTIR-ATR.

Figura 22 – Espectros FTIR-ATR do fucoidan de *Fucus vesiculosus* e das suas frações insolúveis (azul) e solúveis (vermelho).



Fonte: Autora (2025).

Em todas as amostras, observou-se uma banda larga em torno de 3400 cm^{-1} , atribuída ao estiramento das ligações O–H, característica dos grupos hidroxila presentes em polissacarídeos. A intensidade dessa banda foi maior, especialmente nas amostras de FUC 85%, indicando maior conteúdo de grupos hidroxila livres e menor grau de associação intermolecular conforme observado por (Flórez-Fernández et al., 2023). Na região de 2930 cm^{-1} , a banda atribuída ao estiramento C–H dos grupos metila e metileno esteve presente em todas as amostras, sendo mais evidente no fucoidan. Na região de 1700 cm^{-1} , observou-se uma banda de média intensidade, geralmente atribuída ao estiramento C=O de grupos carbonila (carboxílicos ou urônicos), e que também pode indicar a presença de água ligada (Espinosa-Velázquez et al., 2017). Essa banda foi mais pronunciada na fração insolúvel, sugerindo um maior conteúdo de componentes urônicos ou oxidados, o que pode indicar um processo de reticulação ou degradação oxidativa nessa fração.

Na amostra de fucoidan 85%, foram observadas as bandas mais representativas da presença de grupos sulfato entre 1250 e 1220 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento assimétrico das ligações S=O, e entre 840 e 850 cm^{-1} , relacionadas ao estiramento axial C–O–S e S–O–C (Gupta et al., 2024; Ptak et al., 2021). A intensidade dessas bandas foi consideravelmente maior

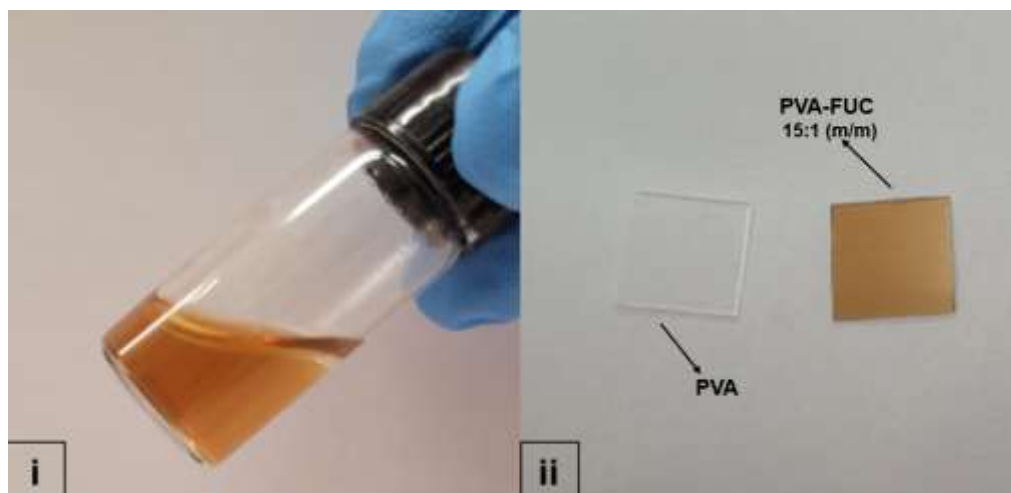
no fucoidan 85%, sugerindo maior teor de grupos sulfato, enquanto nas frações solúveis e insolúveis houve diminuição, notadamente na fração solúvel. Essa redução pode indicar perda parcial de grupos sulfato durante o processo de preparação ou separação, ou ainda, uma redistribuição entre as frações. Na região de 1040–1020 cm^{-1} , foi observada uma banda intensa atribuída ao estiramento das ligações C–O–C e C–C do esqueleto glicosídico, comum a polissacarídeos conforme visto por (Xia et al., 2014). Essa banda esteve presente em todas as amostras, confirmando a manutenção da estrutura polimérica principal. Por fim, uma banda em torno de 570 cm^{-1} , mais evidente na fração insolúvel, pode estar relacionada a vibrações de deformação de anéis ou a interações com íons inorgânicos, sendo comum em polissacarídeos complexados com cátions metálicos ou contaminantes minerais, de acordo com Ptak et al. (2021).

Os dados de FTIR mostram que as frações solúveis e insolúveis apresentam alterações em relação ao fucoidan 85%, principalmente no que se refere ao conteúdo de grupos sulfato e carbonila. Tais modificações estruturais influenciam diretamente a solubilidade, bioatividade e interação com matrizes poliméricas, sendo aspectos cruciais para o desempenho dos filmes adesivos desenvolvidos neste trabalho.

5.6 FILMES DE PVA-FUC

A obtenção dos filmes poliméricos de PVA-FUC foi realizada com sucesso a partir da incorporação da parte solúvel do fucoidan em solução de PVA 15% (m/v), na proporção 15:1 e 50:1 (m/m) em relação a massa de PVA, conforme descrito na seção metodológica. A dissolução do fucoidan na solução polimérica ocorreu de forma homogênea, resultando em uma solução de coloração âmbar intensa (Figura 23 (i)), indicativa da presença do polissacarídeo sulfatado, que naturalmente apresenta pigmentos associados a compostos fenólicos ou sais metálicos residuais, mesmo após processos de purificação (Fitton, 2011; Puigmal et al., 2023).

Figura 23 – (i) Solução de PVA-FUC; (ii) Filme de PVA à esquerda, e filme de PVA-FUC à direita)



Fonte: Autora (2025).







Após a secagem, observou-se a formação de filmes contínuos, flexíveis e visualmente homogêneos. A presença do fucoidan alterou de forma marcante a coloração dos filmes, tornando-os âmbar em contraste com o filme controle de PVA puro, que permaneceu incolor e transparente (Figura 11). Esse resultado sugere uma boa dispersão do fucoidan na matriz de PVA, trabalhos anteriores relatam que a presença de polissacarídeos sulfatados pode modificar as propriedades ópticas (Yao et al., 2020).

O aspecto homogêneo e a ausência de precipitados ou aglomerados visíveis nos filmes incorporados só foram possíveis pois foi usada apenas a parte solúvel do fucoidan e indicam que o processo de preparo foi eficiente para garantir a miscibilidade entre os componentes. Esses parâmetros visuais, embora qualitativos, são importantes indicativos da compatibilidade entre o polímero base e o aditivo bioativo (fucoidan), sendo um pré-requisito para a produção de sistemas biomateriais com propriedades funcionais desejáveis, como atividade antioxidante, bioadesividade ou liberação controlada (Ismayilova et al., 2024).

5.6.1 Molhabilidade Por Ângulo De Contato

A molhabilidade da superfície dos filmes poliméricos foi avaliada por meio da técnica de ângulo de contato estático com água, permitindo avaliar o caráter hidrofílico ou hidrofóbico dos filmes. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2. De um modo geral, valores de ângulo de contato inferiores a 90° indicam superfícies hidrofílicas, enquanto valores superiores a esse limiar indicam caráter hidrofóbico (Li et al., 2025, p. 20).

Tabela 2 – Ângulo de Contato

Sample	Image	Contact Angle (θ)
PVA		56°±4,46
PVA-FUC 15:1		73°±3,34
PVA-GMA 1%		29°±2,45
PVA-GMA 3%		30°±4,02
PVA-GMA 1% UV		39°±2,88
PVA-GMA 3% UV		45°±2,02

Fonte: Autora (2025).

O filme de PVA puro apresentou ângulo de contato de 56°, podendo ser classificado como hidrofílico, estando de acordo com a literatura, que atribui tal comportamento à abundância de grupos hidroxila presentes na estrutura do PVA (Bates et al., 2020). No entanto, ao ser incorporado com fucoidan (PVA-FUC), observou-se um aumento significativo no ângulo de contato, atingindo 73°, o que sugere uma redução da molhabilidade da superfície. Apesar de o fucoidan ser majoritariamente hidrofílico, esse comportamento pode ser atribuído ao seu caráter anfipático. Sua estrutura contém regiões hidrofóbicas, como os grupos metil do monômero L-fucose e possíveis grupos acetil, que podem se orientar na superfície do filme (Apostolova et al., 2020). Essa dualidade estrutural é comprovada pela sua capacidade de atuar como um agente emulsificante, o que exige a presença de domínios tanto hidrofílicos quanto hidrofóbicos (Wang et al., 2021). Juntos, esses elementos alteram a energia superficial do filme e reduzem sua afinidade com a água. O valor encontrado indica que a amostra é hidrofílica, o que pode impactar positivamente em sua função como barreira à penetração de líquidos, diferente de como foi mostrado por Yao et al., (2020), ao utilizar o fucoidan em matrizes poliméricas mostrou um ângulo de contato com a água ligeiramente menor. A introdução de GMA nas concentrações de 1% e 3% nos filmes, antes da exposição à UV, causou uma queda expressiva no ângulo de contato, com valores de 29° e 30°, respectivamente, indicando um aumento inesperado da hidrofília superficial. Uma vez que não há evidências de que a reação de funcionalização tenha ocorrido, a explicação para este fenômeno não pode ser a formação de novos grupos hidroxila. A hipótese mais provável é que as moléculas de GMA não reagidas, ao se dispersarem na matriz de PVA, agiram como um agente desorganizador,

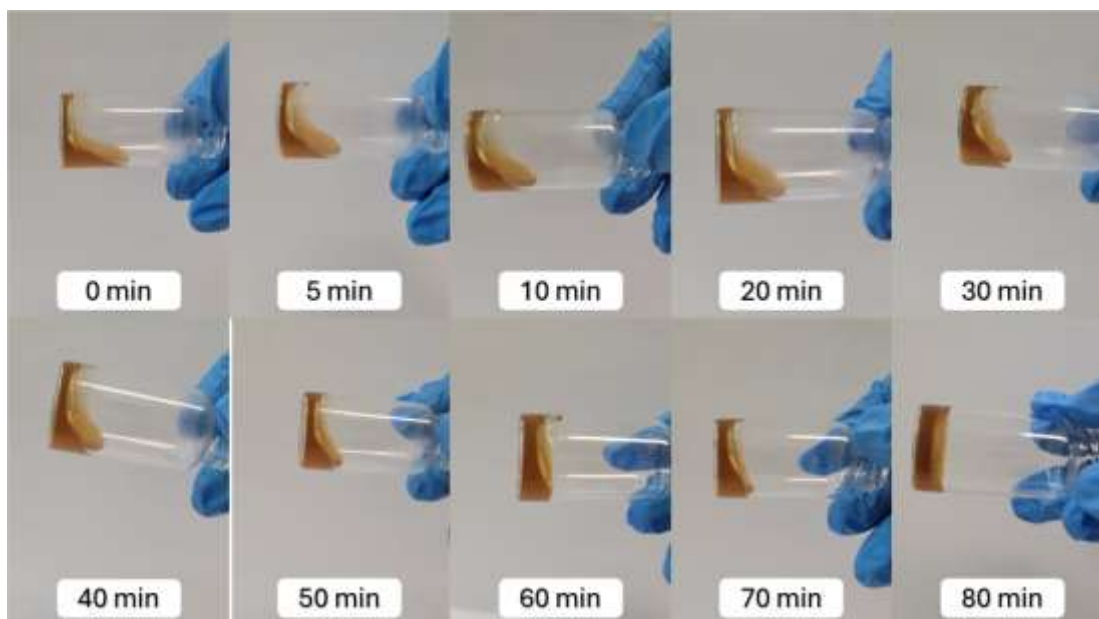
dificultando o empacotamento das cadeias poliméricas e diminuindo o grau de cristalinidade do filme (Lim; Wan, 1994). Como as regiões cristalinas do PVA atuam como barreiras que restringem a entrada de água, uma estrutura mais amorfa e desorganizada permite uma maior absorção de água esse efeito do grau de cristalinidade seria para amostras não reticuladas (Hassan; Peppas, 2000b), o que justifica tanto o maior grau de intumescimento quanto a maior molhabilidade da superfície (menor ângulo de contato).

Após a fotopolimerização UV, os filmes PVA-GMA 1% UV e 3% UV apresentaram ângulos de contato maiores do que suas versões não reticuladas, com 39° e 45°, respectivamente. Este aumento de hidrofobicidade é consistente com a hipótese de falha na funcionalização nas amostras com GMA. Na ausência de uma ligação covalente com o PVA, a radiação UV provavelmente induziu a homopolimerização do GMA que estava fisicamente aprisionado na matriz (Deshpande; Bajpai; Bajpai, 2012). Apesar disso, os filmes permaneceram com PVA e PVA-FUC apresentaram condição desejável para aplicações em adesivos médicos, pois favorece a interação com tecidos úmidos e fluidos biológicos, sem comprometer a adesão (Inoue; Sakane; Taguchi, 2014).

5.6.2 Tempo De Gelificação

A gelificação dos filmes de PVA-FUC foi monitorada por meio do método de inversão do frasco, um procedimento amplamente utilizado na literatura para determinação do ponto de transição sol-gel em sistemas poliméricos (Dessi et al., 2013). A Figura 24 ilustra a evolução visual do sistema ao longo do tempo, com registros fotográficos a cada 10 min.

Figura 24 – Avaliação do tempo de gelificação do sistema PVA-FUC utilizando o método de inversão do frasco.



Fonte: Autora (2025).

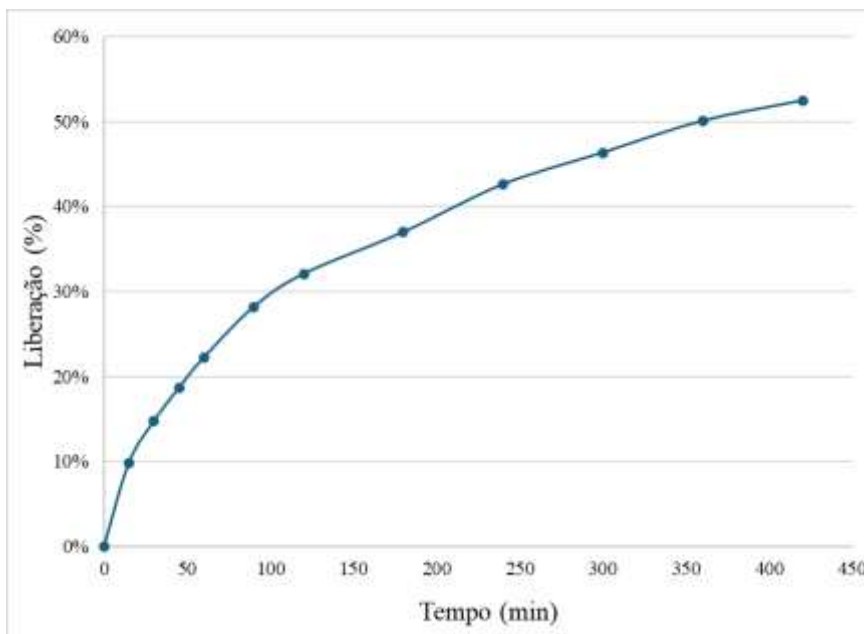
Conforme observado, a amostra manteve-se em estado fluido até aproximadamente 50 min, quando cessou qualquer escoamento aparente após a inversão do tubo por um período de 1 min. A média do tempo de gelificação determinado a partir das triplicatas foi de 60 ± 5 min, o que é compatível com sistemas contendo misturas de PVA com polissacarídeos sulfatados (Melo et al., 2020). Trabalhos prévios demonstraram que o tempo de gelificação de sistemas baseados em PVA pode variar amplamente em função da concentração do polímero, do grau de hidrólise, da temperatura e da presença de agentes funcionalizantes (Setayeshmehr et al., 2021). A presença do fucoidan, com suas cadeias lineares e alta carga aniônica, pode contribuir para a reorganização das cadeias do PVA por meio de interações físico-químicas, como pontes de hidrogênio e interações eletrostáticas, favorecendo a formação da rede polimérica com maior tempo de indução. O tempo relativamente elevado para a transição sol-gel observado neste estudo pode ser considerado vantajoso em aplicações biomédicas como selantes cirúrgicos e adesivos, pois proporciona uma janela de tempo operatória mais longa para aplicação e posicionamento adequado do material antes da fixação completa.

5.6.3 Liberação dos filmes de PVA-FUC

Os ensaios de liberação foram conduzidos com amostras de 1 cm^2 , como as apresentadas na Figura 25. As amostras apresentaram uma espessura média de $0,31 \text{ mm}$ e uma massa média de $0,0442 \text{ g}$. A composição das amostras de filme foi 94% de PVA e 6% de FUC.

A curva de liberação do fucoidan do filme de PVA-FUC, apresentada na Figura 19, observou-se uma liberação inicial rápida nas primeiras duas horas.

Figura 25 – Curva de liberação do filme PVA-FUC 15:1



Fonte: Autora (2025).

Esse padrão de liberação controlada foi igualmente identificado por Fitton et al. (2021) no desenvolvimento de formulações tópicas contendo fucoidan, as matrizes utilizadas por esses foram de duas algas marinhas marrons: *Undaria pinnatifida* (extrato contendo 85% de fucoidan) e *Fucus vesiculosus* (extrato misto, contendo 60% de fucoidan e 30% de polifenóis marinhos). No estudo, e através do modelo de Higuchi, os autores verificaram o mecanismo de difusão como fator determinante na liberação da biomolécula. A presença de fucoidan, sendo um polissacarídeo sulfatado de elevada massa molar, contribui para o estabelecimento de interações físico-químicas com a matriz de PVA, dificultando a difusão direta e justificando a desaceleração progressiva observada na curva de liberação.

Nos resultados que foram vistos acima, sugere-se que uma fração em torno de 45% do fucoidan permaneceu retida no interior da matriz. Esse resultado que foi obtido na liberação, utilizando um filme de PVA-FUC, está de acordo com a literatura, Ho et al., (2022) mostra que a retenção significativa de ativos em hidrogéis não é determinada apenas pela reticulação química (ligações covalentes), mas também por interações não-covalentes (reticulação física) que criam uma matriz mais densa e coesa. No caso do resultado do filme de PVA-FUC, isso pode ser atribuído à natureza complexa e variada do fucoidan. Apesar de ser majoritariamente hidrofílico (devido aos grupos sulfato e hidroxila), a sua estrutura também contém ramificações

hidrofóbicas. Essa dualidade permite que o fucoidan não apenas participe de interações físicas, como ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, mas também de um emaranhamento das cadeias dentro da rede do PVA; isso também foi visto por Lu et al., (2019).

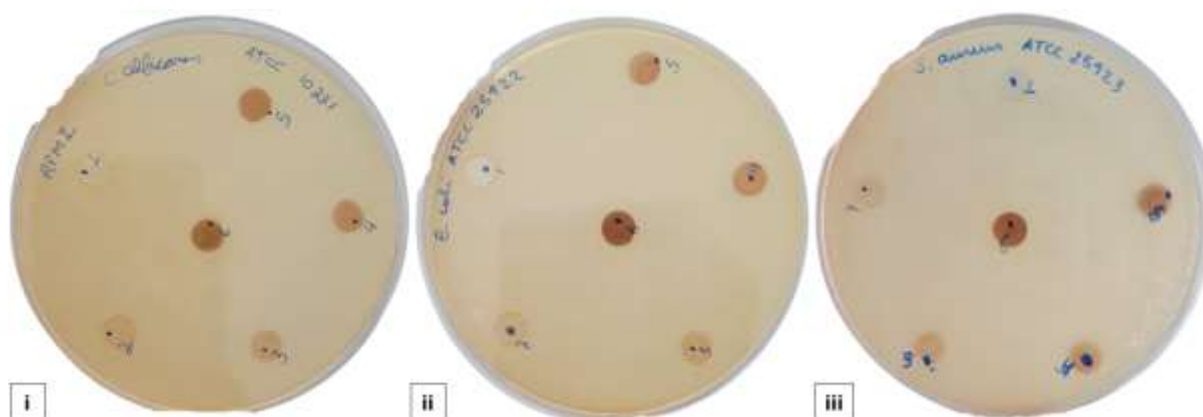
Portanto, os resultados obtidos estão semelhantes aos dados encontrados na literatura quanto ao mecanismo de liberação de fucoidan em matrizes de PVA. Esses resultados são promissores para o desenvolvimento de dispositivos biomédicos de liberação tópica sustentada, especialmente em aplicações cicatrizantes e antimicrobianas, onde o controle da liberação é essencial para a eficácia terapêutica.

5.7 ENSAIOS BIOLÓGICOS

5.7.1 Propriedades Antibacterianas dos Filmes de PVA e PVA-FUC

A atividade antimicrobiana dos filmes de PVA puro e PVA incorporado com fucoidan (1000, 2500, 5000, 7500 e 10000 $\mu\text{g/mL}$), foi avaliada pelo método de difusão em disco de ágar frente a três microrganismos: *Escherichia coli* (Gram-negativa), *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) e *Candida albicans* (fungo oportunista). Os resultados obtidos são apresentados na Figura 26.

Figura 26 – Atividade antimicrobiana por difusão em disco de ágar dos filmes testados contra diferentes microrganismos. (i) *Candida albicans* ATCC 10231, (ii) *Escherichia coli* ATCC 25922 e (iii) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Em cada placa, os discos numerados de 2 a 6 são os filmes de PVA contendo fucoidan em concentrações crescentes (1000, 2500, 5000, 7500 e 10000 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente). O disco 1 é o controle de PVA puro (sem fucoidan).



Fonte: Autora, (2025).

Os filmes de PVA e PVA-FUC não apresentaram halos de inibição frente a *E. coli*, *S. aureus* e *C. albicans*, evidenciando que, nas condições do ensaio de difusão em disco, não houve liberação suficiente de fucoidan para atingir concentrações inibitórias no ágar. Esse

resultado pode ser explicado por diferentes fatores. Primeiramente, o fucoidan é um polissacarídeo de alto peso molecular e caráter polianiónico, o que restringe sua difusão no meio sólido, tornando o método de difusão em disco pouco sensível para esse tipo de composto (Jun et al., 2018; Palanisamy et al., 2019).

Um ponto relevante é que a atividade antimicrobiana do fucoidan, frequentemente, é mais associada à inibição da adesão e da formação de biofilmes do que à morte celular direta. (Lu et al., 2022). Ademais, as propriedades do fucoidan podem variar significativamente dependendo da espécie de alga, da região geográfica e da estação de coleta, bem como dos métodos de extração utilizados, o que influencia sua composição, grau de sulfatação e atividade biológica (Ale; Mikkelsen; Meyer, 2011; Cumashi et al., 2007). Assim, a ausência de halos não invalida o potencial dos filmes PVA-FUC.

5.7.2 Concentração Inibitória Mínima (MIC)

A Tabela 1 apresenta as concentrações finais do fucoidan utilizadas nos ensaios de microdiluição frente às cepas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 25922. As diluições variaram de 60 mg/mL a 0,9375 mg/mL, sendo os controles definidos conforme o protocolo experimental descrito na metodologia: controle positivo (clorexidina 2%), controle negativo (água estéril) e controle microbiológico (suspensão bacteriana em MHB sem adição da substância teste).

Tabela 1 – Concentrações finais do fucoidan e controles utilizados no ensaio de microdiluição.

	Concentração final das diluições (mg/ml)							Controles
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	
<i>S. aureus</i>	60,0000	30,0000	15,0000	7,5000	3,7500	1,8750	0,9375	CN (<i>S. aureus</i>)
<i>E. coli</i>	60,0000	30,0000	15,0000	7,5000	3,7500	1,8750	0,9375	CP (<i>S. aureus</i>) CM (<i>S. aureus</i>) CM (<i>E. coli</i>) CP (<i>E. coli</i>) CN (<i>E. coli</i>)

Legenda: CP: Controle Positivo; CN: Controle Negativo; CM: Controle microbiológico.

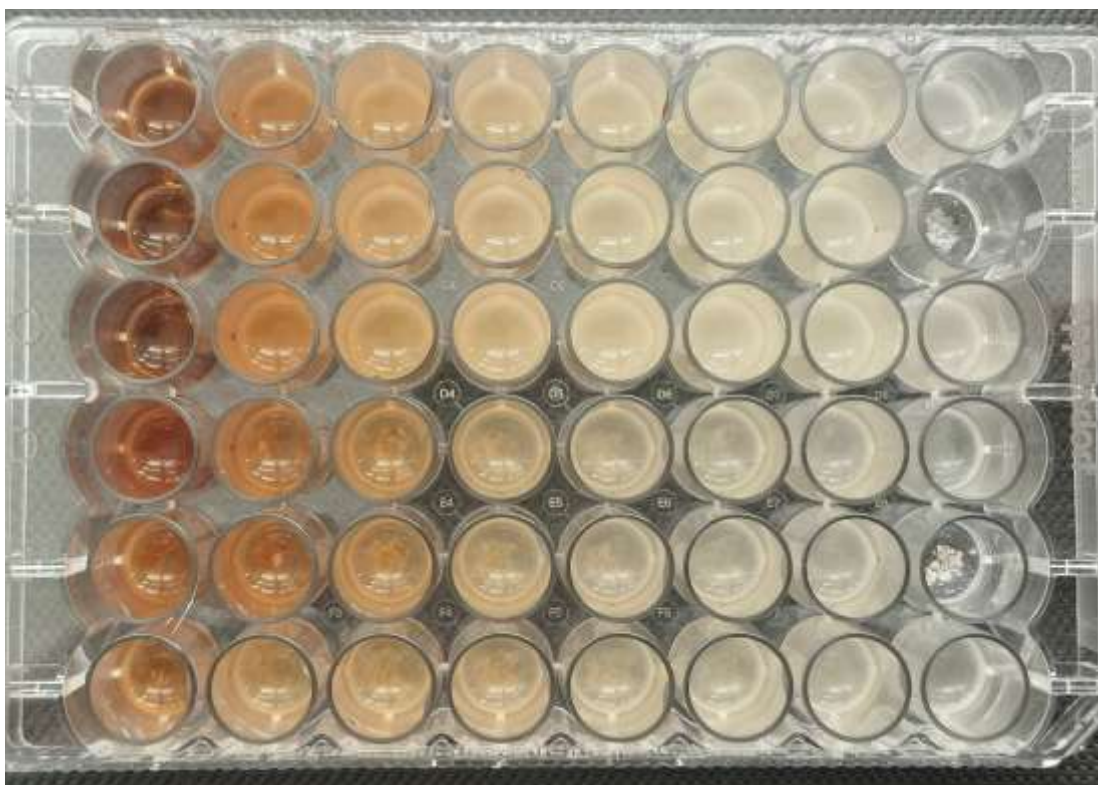
Fonte: Autora, (2025).

Após incubação das placas a 37 °C por 20 horas, observou-se crescimento bacteriano em todos os poços contendo fucoidan, para ambas as espécies testadas, indicando ausência de efeito antimicrobiano mensurável nas condições avaliadas. A Figura 1 ilustra a aparência dos poços após o período de incubação, evidenciando a turbidez característica de crescimento microbiano em praticamente todas as diluições (1:1 a 1:64), tanto para *S. aureus* quanto para *E. coli*.

Não foi observada inibição visível do crescimento bacteriano em nenhuma das concentrações de fucoidan testadas (0,9375–60 mg/mL) para *S. aureus* e *E. coli*, indicando ausência de atividade antimicrobiana mensurável nas condições experimentais utilizadas. O controle positivo (clorexidina 2%) foi o único que apresentou inibição total do crescimento, confirmando a validade do ensaio. Os controles negativos e microbiológicos apresentaram crescimento bacteriano esperado.

No teste de viabilidade bacteriana, as amostras correspondentes à maior concentração de fucoidan (60 mg/mL) apresentaram crescimento semelhante ao controle negativo para *E. coli*, sugerindo que o polissacarídeo não exerceu efeito bactericida ou bacteriostático relevante sobre a bactéria Gram-negativa. Para *S. aureus*, observou-se redução aparente na densidade de colônias, embora sem quantificação precisa, devido à ausência de crescimento contável no controle negativo. Os resultados do teste é apresentado na Figura 27.

Figura 27 – Placa de microdiluição após 20h de incubação com diferentes concentrações de fucoidan (linhas A e B correspondem a *S. aureus* e *E. coli*, respectivamente).



Fonte: Autora, (2025).

De acordo com os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (Humphries et al., 2021), a Concentração Inibitória Mínima (MIC) é definida como a menor concentração

da substância em que não há crescimento bacteriano visível. No entanto, nenhuma das diluições de fucoidan testadas apresentou ausência de turbidez, impossibilitando a determinação da MIC.

Além disso, foi realizado um teste complementar de viabilidade bacteriana por meio de plaqueamento das amostras referentes à concentração de 60 mg/mL (maior concentração testada) e do controle negativo (CN) em Mueller-Hinton Ágar (MHA). Após as diluições seriadas e incubação, verificou-se que: para *E. coli*, o crescimento bacteriano foi equivalente ao do controle negativo, indicando ausência de efeito bactericida; para *S. aureus*, observou-se redução visual na densidade de colônias, embora sem possibilidade de quantificação precisa, uma vez que o controle negativo apresentou crescimento excessivo, impedindo contagem acurada de UFC.

Dessa forma, os resultados obtidos indicam que o fucoidan testado não apresentou atividade antimicrobiana significativa frente às cepas de referência de *S. aureus* e *E. coli* nas condições experimentais avaliadas. Essa observação está de acordo com estudos anteriores que relatam que o fucoidan possui atividade antimicrobiana altamente dependente de fatores estruturais, como origem da alga, grau de sulfatação, massa molar e pureza do extrato. Segundo (Kuang et al., 2023; Luthuli et al., 2019b), fucoidans extraídos de diferentes espécies de algas marrons, como *Fucus vesiculosus*, *Undaria pinnatifida* e *Sargassum sp.*, apresentam variações significativas de atividade biológica, em função da quantidade e posição dos grupos sulfato e da presença de contaminantes polissacarídicos.

Além disso, o elevado peso molecular e a alta polaridade do fucoidan podem limitar sua difusão através do meio de cultura e interação com a parede celular bacteriana, o que reduz sua capacidade de exercer ação direta sobre os micro-organismos (Zheng et al., 2022b). Outros trabalhos apontam que o fucoidan atua de forma mais eficaz quando associado a compostos sinérgicos, como nanopartículas metálicas (Ag, ZnO), antibióticos convencionais ou outros polímeros bioativos, potencializando sua capacidade antimicrobiana (Rao et al., 2020; Kuznetsova et al., 2020). Assim, mesmo que o fucoidan puro apresente baixa atividade antimicrobiana, seu potencial como componente funcional em sistemas biomédicos combinados permanece relevante, especialmente devido às suas reconhecidas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticoagulantes e cicatrizantes.

Esses resultados sugerem que o fucoidan testado possui baixa ou nula atividade antimicrobiana direta contra as cepas avaliadas. Isso está de acordo com estudos que relatam atividade antimicrobiana variável e dependente da origem e grau de sulfatação do fucoidan. Fucoidanos de *Fucus vesiculosus* e *Undaria pinnatifida*, por exemplo, apresentam diferenças estruturais que influenciam significativamente sua capacidade de interação com a parede

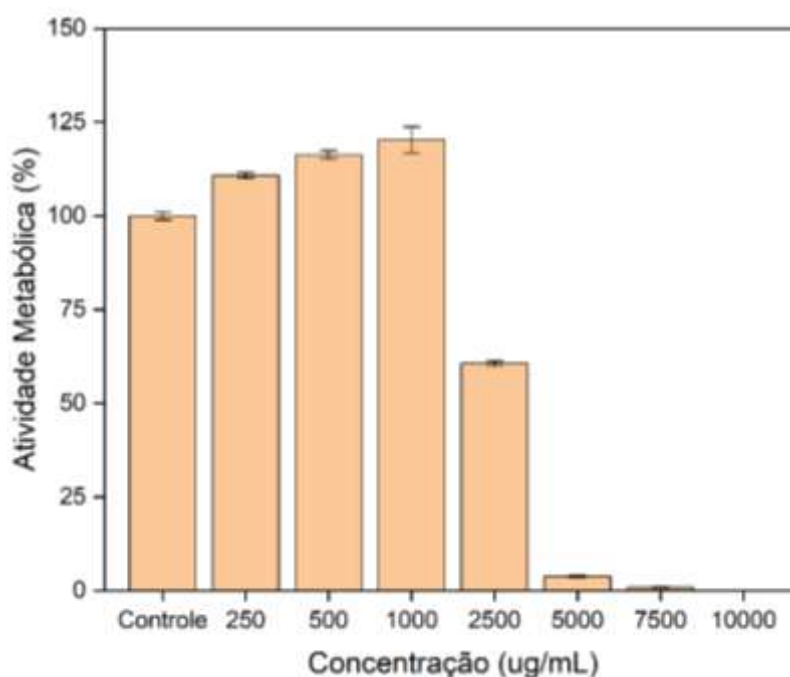
bacteriana (Chen et al., 2019; Li et al., 2008; Luthuli et al., 2019b). Dessa forma, embora os resultados indiquem ausência de efeito antimicrobiano direto nas condições testadas, o fucoidan continua sendo um candidato relevante para uso em formulações biomédicas combinadas, devido às suas conhecidas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes.

5.8 TESTES IN VITRO

5.8.1 Citotoxicidade do Extrato de Fucoidan

A avaliação da citotoxicidade do extrato de fucoidan em células de fibroblastos murino (L929) por meio do ensaio de atividade metabólica MTS. Os resultados obtidos (Figura 28) revelaram um efeito dependente da dose de fucoidan. Em baixas concentrações, o extrato não demonstrou toxicidade, em concentrações elevadas (acima de 2500 $\mu\text{g/mL}$), observou-se forte inibição da atividade metabólica, com valores de viabilidade abaixo de 70 % em relação ao controle, o que caracteriza potencial citotóxico conforme critério da norma ISO 10993-5.

Figura 28 –Efeito citotóxico do extrato de fucoidan em fibroblasto murino (L929).



Fonte: Autora, (2025).

Em concentrações inferiores (250, 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$), o extrato de fucoidan apresentou um aumento na atividade metabólica das células, com valores que ultrapassaram os 100% do controle. Este resultado sugere que nestas concentrações o composto pode atuar como um agente pró-proliferativo ou citoprotetor para a linhagem celular L929, estimulando o crescimento celular ou a função metabólica. Este efeito não é incomum para polissacarídeos

marinhos; por exemplo, um estudo de Xue et al., (2012) demonstrou que o fucoidan não apresentou toxicidade para células L929 em concentrações de até 200 µg/mL, corroborando a sua biocompatibilidade em baixas doses. De fato, a literatura tem reportado que polissacarídeos de algas marinhas exibem um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo efeitos antioxidantes e a promoção da proliferação celular, os quais podem ser atribuídos à complexa estrutura do polissacarídeo (Ruocco et al., 2016).

A toxicidade do extrato de fucoidan manifestou-se a partir da concentração de 2500 µg/mL, onde a atividade metabólica celular foi drasticamente reduzida para cerca de 60%. Esta queda abrupta marca o ponto de transição de um efeito benéfico para um efeito citotóxico. A partir dos dados obtidos, o valor de IC₅₀ (concentração inibitória média) foi matematicamente determinado por ajuste de uma curva de dose-resposta não linear. Conforme defendido por Sebaugh, (2011), este método é o mais apropriado para a determinação de valores como o IC₅₀, pois fornece um valor mais preciso e confiável ao se basear na totalidade dos dados da curva, e não em uma estimativa linear. O valor obtido, localizado na faixa entre 1000 e 2500 µg/mL, serve como um ponto de referência crucial para futuros estudos que visem explorar o fucoidan para aplicações terapêuticas.

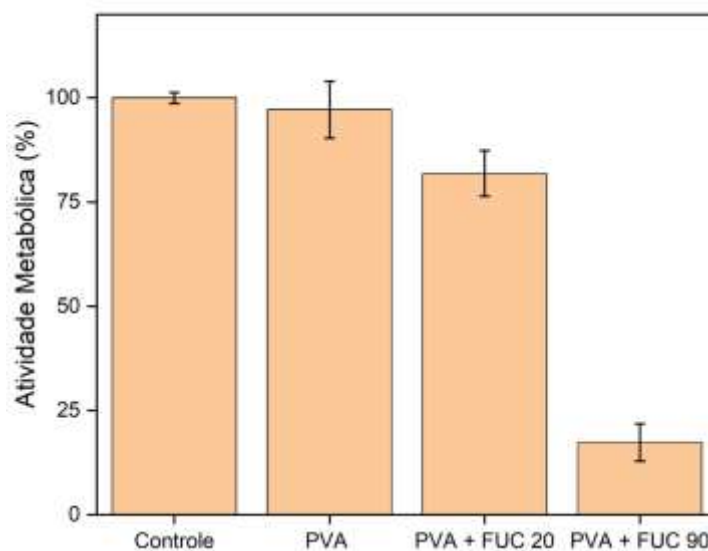
Nas concentrações mais elevadas, de 5000, 7500 e 10000 µg/mL, a atividade metabólica das células foi quase completamente inibida, atingindo valores próximos a 0%. Este resultado evidencia a alta potência citotóxica do extrato de fucoidan em doses elevadas contra as células L929. A perda acentuada de viabilidade celular pode estar relacionada à indução de mecanismos de morte celular programada, como a apoptose. Embora as células L929 não sejam tumorais, estudos têm demonstrado que o fucoidan pode induzir apoptose em diversas linhagens celulares por meio de mecanismos complexos, como a modulação de vias de estresse do retículo endoplasmático e a ativação de caspases (Chen et al., 2014). Adicionalmente, foi relatado que o fucoidan é capaz de inibir a proliferação e induzir apoptose em outras linhagens celulares, bloqueando a progressão do ciclo celular (Park et al., 2014). Estes mecanismos moleculares provavelmente contribuem para a toxicidade observada em seu experimento em altas concentrações. Resumindo, os resultados demonstram que o extrato de fucoidan possui um perfil de ação complexo e dose-dependente nas células L929. A redução da viabilidade celular observada em concentrações superiores a 1000 µg/mL era um resultado esperado, uma vez que tais valores são considerados elevados para um composto bioativo. Todavia, a avaliação em altas concentrações teve como objetivo principal determinar o limiar citotóxico do material e, paralelamente, estabelecer uma correlação com as concentrações empregadas nos ensaios microbiológicos. Dessa forma, buscou-se identificar uma faixa de concentração capaz de

exercer atividade bactericida contra os microrganismos testados, ao mesmo tempo em que promovesse a manutenção ou estímulo da proliferação celular.

5.8.2 Citotoxicidade Dos Filmes De Pva E De Pva-Fuc

A avaliação da citotoxicidade dos filmes de PVA, o filme PVA+FUC 90 (50:1, m/m) e o filme PVA+FUC 20 (15:1, m/m) em células de fibroblasto murino (L929) após 24 h de exposição aos extratos dos filmes, foi avaliada pelo ensaio MTS, sendo os resultados expressos como percentual de atividade metabólica em relação ao controle (Figura 29). O gráfico de atividade metabólica celular, um indicador da viabilidade e proliferação celular, revelou resultados diferentes para cada formulação.

Figura 29 – Efeito citotóxico dos filmes de PVA e PVA-FUC em fibroblasto murino (L929).



Fonte: Autora, (2025).

O filme de PVA puro demonstrou uma excelente biocompatibilidade, com uma atividade metabólica que manteve valores próximos ao controle (>95%). Esse resultado está alinhado com a literatura, que reconhece o PVA como um polímero atóxico e biocompatível, amplamente utilizado em aplicações biomédicas, como curativos e dispositivos de liberação de fármacos (Jeencham et al., 2024; Sun et al., 2019). Sua hidrossolubilidade e a ausência de grupos reativos em sua estrutura contribuem para a baixa interação com as células, não inibindo seu metabolismo.

Por outro lado, a adição de fucoïdan resultou em uma redução moderada da biocompatibilidade dos filmes de maneira dependente da concentração. O filme com PVA+FUC 20 (15:1, m/m) apresentou uma atividade metabólica reduzida (aproximadamente

80%), indicando um leve efeito citotóxico. No entanto, o filme PVA+FUC 90 (50:1, m/m) resultou em uma queda acentuada da atividade metabólica para menos de 20%, o que, segundo a norma ISO 10993-5, o classifica como um material com potencial citotóxico. Essa toxicidade dose-dependente é inesperada, visto que o fucoidan é frequentemente considerado um biopolímero com diversas atividades biológicas benéficas e baixa toxicidade (Blaszczak et al., 2018).

A elevada citotoxicidade observada no filme PVA+FUC 90 pode ser atribuída a múltiplos fatores. Primeiramente, a heterogeneidade intrínseca do fucoidan pode ser um fator crucial. A literatura aponta que a estrutura, a composição de açúcares, o peso molecular e o grau de sulfatação do fucoidan variam significativamente dependendo da espécie da alga marinha, da localização geográfica e da época da colheita (Bilan e Usov, 2008). Essas variações podem resultar em diferentes propriedades biológicas, e é possível que a amostra de fucoidan utilizada, em alta concentração, contenha componentes que, sob as condições do ensaio, apresentaram um efeito citotóxico. Além disso, concentrações muito elevadas de polissacarídeos sulfatados podem induzir estresse osmótico e perturbações no meio de cultivo celular devido à alta carga iônica, que, por sua vez, pode afetar a integridade da membrana celular (Blaszczak et al., 2018).

Do ponto de vista biomédico, esses resultados para aplicações em regeneração tecidual, a citotoxicidade observada no PVA+FUC 90 representa uma limitação importante, uma vez que a manutenção da viabilidade de fibroblastos é essencial para o fechamento de feridas. De forma geral, os resultados demonstram que a incorporação de fucoidan em matrizes de PVA permite modular o perfil biológico do adesivo, indo de uma formulação mais biocompatível e cicatrizante (PVA+FUC 20). Esses resultados reforçam a dualidade a necessidade de balancear a concentração do polissacarídeo conforme o objetivo clínico pretendido.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho permitiu o desenvolvimento, avaliação e caracterização dos filmes poliméricos à base de PVA, PVA-GMA e PVA-FUC, com o foco em aplicações como adesivos biomédicos para tecidos moles. Avaliando suas propriedades físico-químicas, mecânicas, adesivas, antimicrobianas e citotóxicas, com foco na aplicação biomédica em tecidos moles. A hipótese central foi de que a incorporação de fucoidan e a modificação do PVA com GMA resultariam em materiais com propriedades aprimoradas e otimizadas para uso clínico, promovendo adesão eficiente, atividade antimicrobiana e biocompatibilidade. As análises estruturais (FTIR e RMN) e, de forma conclusiva, a extração em Soxhlet evidenciaram que a reação de modificação química do PVA com GMA não foi plenamente eficiente nas condições estudadas, visto que não houve confirmação inequívoca da inserção de grupos metacrilato nas cadeias poliméricas. Esta constatação foi fundamental para a correta interpretação de todos os resultados subsequentes. Por esse motivo os filmes contendo GMA apresentam menor propriedades físico-química e mecânicas adesivas possivelmente por não ter acontecido reticulação parcial promovido por este monômero

As alterações observadas nos filmes "PVA-GMA" foram, portanto, atribuídas a efeitos físicos. A presença de GMA não reagido atuou como um agente desorganizador da matriz, diminuindo a cristalinidade do PVA. Isso explica o aumento do intumescimento e da molhabilidade, mas também resultou em um compósito com propriedades mecânicas e de adesão inferiores ao PVA puro, especialmente devido à maior rigidez e menor capacidade de se conformar a superfícies biológicas.

Os ensaios de adesividade revelaram que o filme de PVA puro apresentou a maior força adesiva, possivelmente devido à sua maior flexibilidade e conformação à pele, o que não foi observado nas formulações mais rígidas de PVA-GMA. As análises de resistência mecânica indicaram que os filmes com GMA apresentaram maior rigidez, mas menor elasticidade e adesividade. Isso demonstra que a presença do GMA favorece a resistência estrutural, mas pode comprometer o contato íntimo com superfícies biológicas. Por outro lado, os filmes com fucoidan apresentaram comportamento mecânico sempre maior e adequado, sendo mais eficazes em ambientes úmidos, confirmando sua viabilidade para aplicação tópica, e biocompatibilidade confirmada em ensaios de citotoxicidade.

Dessa forma, os filmes de PVA-FUC destacaram-se como os mais promissores, pois conciliaram adesividade, flexibilidade e bioatividade, configurando-se como alternativa viável para curativos pós-cirúrgicos com potencial terapêutico. Ainda assim, as limitações mecânicas

observadas em algumas formulações e a baixa eficiência da reação de metacrilção do PVA indicam que ajustes de formulação e otimização de processos são necessários em trabalhos futuros para equilibrar resistência estrutural, adesão e propriedades terapêuticas. Em síntese, este estudo representa um avanço inicial no desenvolvimento de adesivos bioativos baseados em PVA e fucoidan, e sua aplicabilidade em engenharia de tecidos e no cuidado de feridas.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como estudos futuros, recomenda-se a realização de ensaios *in vivo* para avaliar a resposta inflamatória local, a integração tecidual e a eficácia na cicatrização promovida pelos filmes adesivos desenvolvidos. Ensaios em modelos animais permitirão compreender melhor o comportamento do material em condições fisiológicas reais, além de fornecer dados relevantes para futuras aplicações clínicas.

Por fim, a avaliação da estabilidade dos filmes em ambientes simulados que representem diferentes tipos de lesões como feridas exsudativas, úlceras crônicas ou áreas de mucosa pode fornecer informações fundamentais sobre a durabilidade e o desempenho funcional dos adesivos sob diferentes condições fisiológicas. Em conjunto, essas investigações futuras podem aprofundar o conhecimento sobre os biomateriais desenvolvidos neste estudo, e ampliar significativamente seu potencial de aplicação na medicina regenerativa e na engenharia de tecidos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFZAL, Ali *et al.* Development and Characterization of Drug Loaded PVA/PCL Fibres for Wound Dressing Applications. **Polymers**, v. 15, n. 6, p. 1355, 8 mar. 2023.

ALE, Marcel Tutor; MIKKELSEN, Jørn D.; MEYER, Anne S. Important Determinants for Fucoïdan Bioactivity: A Critical Review of Structure-Function Relations and Extraction Methods for Fucose-Containing Sulfated Polysaccharides from Brown Seaweeds. **Marine Drugs**, v. 9, n. 10, p. 2106–2130, 24 out. 2011.

ANASTASIO, R. *et al.* Characterization of Ultraviolet-Cured Methacrylate Networks: From Photopolymerization to Ultimate Mechanical Properties. **Macromolecules**, v. 52, n. 23, p. 9220–9231, 10 dez. 2019.

ANISHA, Grace Sathyanesan *et al.* Fucoïdan from Marine Macroalgae: Biological Actions and Applications in Regenerative Medicine, Drug Delivery Systems and Food Industry. **Bioengineering**, v. 9, n. 9, p. 472, 14 set. 2022.

ANNABI, Nasim *et al.* Engineering a highly elastic human protein-based sealant for surgical applications. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 410, p. eaai7466, 4 out. 2017.

ANSARI, Mojtaba; DARVISHI, Ahmad. A review of the current state of natural biomaterials in wound healing applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 12, p. 1309541, 27 mar. 2024.

APOSTOLOVA, Elisaveta *et al.* Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Effects of Fucoïdan: A Review. **Polymers**, v. 12, n. 10, p. 2338, 13 out. 2020.

ASY-SYIFA, Nabila *et al.* The Study of the Swelling Degree of the PVA Hydrogel with varying concentrations of PVA. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 2243, n. 1, p. 012053, 1 jun. 2022.

BAJPAI, A. K. *et al.* Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n. 11, p. 1088–1118, nov. 2008.

BATES, Novella M. *et al.* Bioconjugation of a Collagen-Mimicking Peptide Onto Poly(vinyl alcohol) Encourages Endothelialization While Minimizing Thrombosis. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 621768, 18 dez. 2020.

BERNAL-BALLEN, Andres; LOPEZ-GARCIA, Jorge-Andres; OZALTIN, Kadir. (PVA/Chitosan/Fucoïdan)-Ampicillin: A Bioartificial Polymeric Material with Combined Properties in Cell Regeneration and Potential Antibacterial Features. **Polymers**, v. 11, n. 8, p. 1325, 9 ago. 2019.

BILAL, Muhammad; IQBAL, Hafiz M. N. Marine Seaweed Polysaccharides-Based Engineered Cues for the Modern Biomedical Sector. **Marine Drugs**, v. 18, n. 1, p. 7, 19 dez. 2019.

BILAN, Maria I.; USOV, Anatolii I. Structural Analysis of Fucoïdins. **Natural Product Communications**, v. 3, n. 10, p. 1934578X0800301011, out. 2008.

BLASZCZAK, Wiktoria *et al.* Fucoidan Exerts Anticancer Effects Against Head and Neck Squamous Cell Carcinoma In Vitro. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3302, 12 dez. 2018.

BOVONE, Giovanni *et al.* Engineering Hydrogel Adhesion for Biomedical Applications via Chemical Design of the Junction. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 7, n. 9, p. 4048–4076, 13 set. 2021.

BUWALDA, Sytze J.; VERMONDEN, Tina; HENNINK, Wim E. Hydrogels for Therapeutic Delivery: Current Developments and Future Directions. **Biomacromolecules**, v. 18, n. 2, p. 316–330, 13 fev. 2017.

CHADWICK, Matthew *et al.* A Comparative Review of Alternative Fucoidan Extraction Techniques from Seaweed. **Marine Drugs**, v. 23, n. 1, p. 27, 7 jan. 2025.

CHEN, Shaohua *et al.* Fucoidan Induces Cancer Cell Apoptosis by Modulating the Endoplasmic Reticulum Stress Cascades. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e108157, 18 set. 2014.

CHEN, Xi; TAGUCHI, Tetsushi. Enhanced Skin Adhesive Property of Hydrophobically Modified Poly(vinyl alcohol) Films. **ACS Omega**, v. 5, n. 3, p. 1519–1527, 28 jan. 2020.

CHEN, Yu *et al.* Fucoidan from *Undaria pinnatifida* Ameliorates Epidermal Barrier Disruption via Keratinocyte Differentiation and CaSR Level Regulation. **Marine Drugs**, v. 17, n. 12, p. 660, 24 nov. 2019.

CHOI, Hoon; CHOI, Wan-Sun; JEONG, Jin-Oh. A Review of Advanced Hydrogel Applications for Tissue Engineering and Drug Delivery Systems as Biomaterials. **Gels**, v. 10, n. 11, p. 693, 25 out. 2024.

CHOI, Jane Ru *et al.* Recent Advances in Photo-Crosslinkable Hydrogels for Biomedical Applications. **BioTechniques**, v. 66, n. 1, p. 40–53, jan. 2019.

CHU, Victoria *et al.* Effects of the molecular weight and concentration of poly(vinyl alcohol) on slot die coating. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 116, n. 2, p. 654–662, 15 abr. 2010.

COCHETTI, Giovanni *et al.* Surgical wound closure by staples or sutures?: Systematic review. **Medicine**, v. 99, n. 25, p. e20573, 19 jun. 2020.

COSTA, Luciana C. *et al.* Glycidyl Methacrylate-ethylene Glycol Dimethacrylate Copolymers with Varied Pore Structures Prepared with Different Reaction Parameters. **Materials Research**, v. 23, n. 3, p. e20190550, 2020.

COSTA-JÚNIOR, Ezequiel S. *et al.* Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 3, p. 472–481, 9 abr. 2009a.

COSTA-JÚNIOR, Ezequiel S. *et al.* Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 3, p. 472–481, 9 abr. 2009b.

CRISPIM, E. G. *et al.* Hydrogels based on chemically modified poly(vinyl alcohol) (PVA-GMA) and PVA-GMA/chondroitin sulfate: Preparation and characterization. **Express Polymer Letters**, v. 6, n. 5, p. 383–395, 2012.

CRISPIM, Edson G. *et al.* Functionalization of poly(vinyl alcohol) by addition of methacryloyl groups: characterization by FTIR and NMR and optimization of reaction conditions by RSM. **e-Polymers**, v. 6, n. 1, 1 dez. 2006.

CROITORU, Catalin *et al.* Physically Crosslinked Poly (Vinyl Alcohol)/Kappa-Carrageenan Hydrogels: Structure and Applications. **Polymers**, v. 12, n. 3, p. 560, 3 mar. 2020.

CUI, Haohao; LI, Jingguo. Hydrogel adhesives for tissue recovery. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 341, p. 103496, jul. 2025.

CUMASHI, Albana *et al.* A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. **Glycobiology**, v. 17, n. 5, p. 541–552, 1 maio 2007.

DASH, M. *et al.* Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 36, n. 8, p. 981–1014, ago. 2011.

DESHPANDE, Deepti S.; BAJPAI, R.; BAJPAI, A. K. Synthesis and characterization of polyvinyl alcohol based semi interpenetrating polymeric networks. **Journal of Polymer Research**, v. 19, n. 8, p. 9938, ago. 2012.

DESSI, M. *et al.* Novel biomimetic thermosensitive β -tricalcium phosphate/chitosan-based hydrogels for bone tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 101, n. 10, p. 2984–2993, out. 2013.

DEVI G.V., Yashaswini *et al.* Fucoidan-Incorporated Composite Scaffold Stimulates Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells for Bone Tissue Engineering. **Marine Drugs**, v. 20, n. 10, p. 589, 21 set. 2022.

DOBRIŃIĆ, Ana *et al.* Advanced Technologies for the Extraction of Marine Brown Algal Polysaccharides. **Marine Drugs**, v. 18, n. 3, p. 168, 18 mar. 2020.

DONG, Y. Q. *et al.* Preparation of poly(vinyl alcohol)-sodium alginate hollow-fiber composite membranes and pervaporation dehydration characterization of aqueous alcohol mixtures. **Desalination**, v. 193, n. 1–3, p. 202–210, maio 2006.

DUARTE, Tais Targino De Oliveira Virginio *et al.* FERIDAS COMPLEXAS: TÉCNICAS E MANEJO. **Revista ft**, v. 29, n. 141, p. 32–33, 2024a.

DUARTE, Tais Targino De Oliveira Virginio *et al.* FERIDAS COMPLEXAS: TÉCNICAS E MANEJO. **Revista ft**, v. 29, n. 141, p. 32–33, 2024b.

DUBASHYNSKAYA, Natallia V.; GASILOVA, Ekaterina R.; SKORIK, Yury A. Nano-Sized Fucoidan Interpolyelectrolyte Complexes: Recent Advances in Design and Prospects for Biomedical Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2615, 30 jan. 2023.

DUFLOT, Anastasia V.; KITAEVA, Natalia K.; DUFLOT, Vladimir R. Radiation-chemical preparation of poly(vinyl alcohol) hydrogels. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 107, p. 1–6, fev. 2015.

EGLE, Karina *et al.* Fucoidan/chitosan hydrogels as carrier for sustained delivery of platelet-rich fibrin containing bioactive molecules. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 262, p. 129651, mar. 2024.

ERDOĞAN, Meryem Kalkan *et al.* Preparation of hydrophilic woven fabrics: Surface modification of poly(ethylene terephthalate) by grafting of poly(vinyl alcohol) and poly(vinyl alcohol)-*g*-(*N*-vinyl-2-pyrrolidone). **Journal of Applied Polymer Science**, v. 137, n. 16, p. 48584, 20 abr. 2020.

ESPINOSA-VELÁZQUEZ, Gerardo *et al.* Rapid physicochemical characterization of innovative fucoidan/fructan powders by ATR–FTIR. **Food Science and Biotechnology**, 12 dez. 2017.

FANG, Zilong *et al.* Antibacterial, injectable, and adhesive hydrogel promotes skin healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, p. 1180073, 2 jun. 2023.

FARION, Ken J. *et al.* Tissue adhesives for traumatic lacerations in children and adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2010, n. 1, 22 jul. 2002.

FITTON, Janet Helen. Therapies from Fucoidan; Multifunctional Marine Polymers. **Marine Drugs**, v. 9, n. 10, p. 1731–1760, 30 set. 2011.

FLÓREZ-FERNÁNDEZ, Noelia *et al.* Fucoidan from *Fucus vesiculosus*: Evaluation of the Impact of the Sulphate Content on Nanoparticle Production and Cell Toxicity. **Marine Drugs**, v. 21, n. 2, p. 115, 7 fev. 2023.

GAHARWAR, Akhilesh K.; PEPPAS, Nicholas A.; KHADEMHOSEINI, Ali. Nanocomposite hydrogels for biomedical applications. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 111, n. 3, p. 441–453, mar. 2014.

GAVIOLLI, Emanuela. Influência de partículas de carga inorgânica e fotoiniciador na resistência e eficiência de polimerização de resinas fotopolimerizáveis para impressão 3D. 2024.

GOLDVASER, Michael *et al.* Poly(vinyl alcohol)-methacrylate with CRGD peptide: A photocurable biocompatible hydrogel. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 16, n. 2, p. 140–150, fev. 2022.

GOTTLIEB, Hugo E.; KOTLYAR, Vadim; NUDELMAN, Abraham. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 21, p. 7512–7515, 1 out. 1997.

GUERRINI, Lilia M. *et al.* Eletrofiação do poli (álcool vinílico) via solução aquosa. **Polímeros**, v. 16, n. 4, p. 286–293, dez. 2006.

GUIMARÃES, Aracelle de Albuquerque Santos. **Hidrogéis à base de quitosana/poli (álcool vinílico) para liberação de fármaco visando uso potencial como curativo**. Tese—Paraíba: Universidade Federal da Paraíba, 2018.

HAPIPI, Norhiwani Mohd *et al.* The Rheological Studies on Poly(vinyl) Alcohol-Based Hydrogel Magnetorheological Plastomer. **Polymers**, v. 12, n. 10, p. 2332, 13 out. 2020.

HARTATIEK *et al.* Mechanical, degradation rate, and antibacterial properties of a collagen-chitosan/PVA composite nanofiber. **Materials Research Express**, v. 10, n. 2, p. 025401, 1 fev. 2023.

HASSAN, Christie M.; PEPPAS, Nikolaos A. Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods. *In: Biopolymers · PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites*. Advances in Polymer Science. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000a. v. 153 p. 37–65.

HASSAN, Christie M.; PEPPAS, Nikolaos A. Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods. *In: Biopolymers · PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites*. Advances in Polymer Science. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000b. v. 153 p. 37–65.

HO, Tzu-Chuan *et al.* Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. **Molecules**, v. 27, n. 9, p. 2902, 2 maio 2022.

HOARE, Todd R.; KOHANE, Daniel S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. **Polymer**, v. 49, n. 8, p. 1993–2007, abr. 2008.

HUANG, Shanghui *et al.* Nanocomposite hydrogels for biomedical applications. **Bioengineering & Translational Medicine**, v. 7, n. 3, p. e10315, set. 2022.

HUERTA, Miguel Á.; TEJADA, Miguel Á.; NIETO, Francisco R. Fucoïdan as a Promising Drug for Pain Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. **Marine Drugs**, v. 22, n. 7, p. 290, 24 jun. 2024.

HUMPHRIES, Romney *et al.* Overview of Changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, M100, 31st Edition. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 12, p. e00213-21, 18 nov. 2021.

IBRAHIM, Samira R.; WARD, Peter J. Tissue Adhesives for Hernia Mesh Fixation: A Literature Review. **Cureus**, 16 set. 2020.

INOUE, Motoki; SAKANE, Masataka; TAGUCHI, Tetsushi. Fabrication of reactive poly(vinyl alcohol) membranes for prevention of bone cement leakage. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 102, n. 8, p. 1786–1791, nov. 2014.

ISMAYILOVA, Natavan *et al.* Development and Evaluation of Fucoïdan-Loaded Electrospun Polyvinyl Alcohol/Levan Nanofibers for Wound Dressing Applications. **Biomimetics**, v. 9, n. 9, p. 508, 23 ago. 2024.

JAIN, Ritu; WAIRKAR, Sarika. Recent developments and clinical applications of surgical glues: An overview. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 137, p. 95–106, set. 2019.

JAMIL, Najihah *et al.* Characterization and Preparation of Polyvinyl Alcohol (PVA) as Inhibitor in Formation of Hydrates. **International Journal of Current Research in Science, Engineering & Technology**, v. 1, n. Spl-1, p. 578, 20 mar. 2018.

JAYACHANDRAN, Brindha *et al.* Insights on Chemical Crosslinking Strategies for Proteins. **Molecules**, v. 27, n. 23, p. 8124, 22 nov. 2022.

JAYAWARDENA, Thilina U. *et al.* A Review on Fucoïdan Structure, Extraction Techniques, and Its Role as an Immunomodulatory Agent. **Marine Drugs**, v. 20, n. 12, p. 755, 30 nov. 2022.

JEENCHAM, Rachasit *et al.* Development of Biphasic Injectable Hydrogels for Meniscus Scaffold from Photocrosslinked Glycidyl Methacrylate-Modified Poly(Vinyl Alcohol)/Glycidyl Methacrylate-Modified Silk Fibroin. **Polymers**, v. 16, n. 8, p. 1093, 14 abr. 2024.

JENKINS, Lauren E.; DAVIS, Loretta S. Comprehensive Review of Tissue Adhesives. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 11, p. 1367–1372, nov. 2018.

JIANG, Shan; LIU, Sha; FENG, Wenhao. PVA hydrogel properties for biomedical application. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 4, n. 7, p. 1228–1233, out. 2011.

JIN, Sung Giu. Production and Application of Biomaterials Based on Polyvinyl alcohol (PVA) as Wound Dressing. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 17, n. 21, p. e202200595, 2 nov. 2022.

JOODAKI, Hamed; PANZER, Matthew B. Skin mechanical properties and modeling: A review. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine**, v. 232, n. 4, p. 323–343, abr. 2018.

JUN, Joon-Young *et al.* Antimicrobial and Antibiofilm Activities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae against Dental Plaque Bacteria. **Marine Drugs**, v. 16, n. 9, p. 301, 27 ago. 2018.

KACZMAREK, Halina; PODGÓRSKI, Andrzej. The effect of UV-irradiation on poly(vinyl alcohol) composites with montmorillonite. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 191, n. 2–3, p. 209–215, set. 2007.

KAMOUN, Elbadawy *et al.* In-Situ UV-Photopolymerized PVA-g-GMA Hydrogels for Biomedical Applications: I. Synthesis, Characterizations and Grafting Optimization. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 2018a.

KAMOUN, Elbadawy A. *et al.* Photopolymerized PVA-g-GMA Hydrogels for Biomedical Applications: Factors Affecting Hydrogel Formation and Bioevaluation Tests. **Arabian Journal for Science and Engineering**, v. 43, n. 7, p. 3565–3575, jul. 2018b.

KAMOUN, Elbadawy A. *et al.* Recent advances in PVA-polysaccharide based hydrogels and electrospun nanofibers in biomedical applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 187, p. 755–768, set. 2021.

KAMOUN, Elbadawy A.; KENAWY, El-Refaie S.; CHEN, Xin. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. **Journal of Advanced Research**, v. 8, n. 3, p. 217–233, maio 2017.

KOLIMI, Praveen *et al.* Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. **Cells**, v. 11, n. 15, p. 2439, 6 ago. 2022.

KONG, Bin *et al.* Tissue adhesives for wound closure. **Smart Medicine**, v. 2, n. 1, p. e20220033, fev. 2023.

KRUMOVA, M. *et al.* Effect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly(vinyl alcohol). **Polymer**, v. 41, n. 26, p. 9265–9272, dez. 2000.

KUANG, Xiao *et al.* Functional Tough Hydrogels: Design, Processing, and Biomedical Applications. **Accounts of Materials Research**, v. 4, n. 2, p. 101–114, 24 fev. 2023.

KUMARI, Avnesh; YADAV, Sudesh Kumar; YADAV, Subhash C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 75, n. 1, p. 1–18, jan. 2010.

KUO, Shiao-Wei. Hydrogen-bonding in polymer blends. **Journal of Polymer Research**, v. 15, n. 6, p. 459–486, dez. 2008.

KWAK, Jong-Young. Fucoidan as a Marine Anticancer Agent in Preclinical Development. **Marine Drugs**, v. 12, n. 2, p. 851–870, 28 jan. 2014.

LEE, Joon Y.; PAINTER, Paul C.; COLEMAN, Michael M. Hydrogen bonding in polymer blends. 3. Blends involving polymers containing methacrylic acid and ether groups. **Macromolecules**, v. 21, n. 2, p. 346–354, 1 fev. 1988.

LI, Bo *et al.* Fucoidan: Structure and Bioactivity. **Molecules**, v. 13, n. 8, p. 1671–1695, 12 ago. 2008.

LI, Chenyang *et al.* Robust-adhesion and high-mechanical strength hydrogel for efficient wet tissue adhesion. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 13, n. 7, p. 2469–2479, 2025.

LI, Lin; ZENG, Hongbo. Marine mussel adhesion and bio-inspired wet adhesives. **Biotribology**, v. 5, p. 44–51, mar. 2016.

LI, Yahui *et al.* Amplifying the Mechanical Resilience of Chemically Cross-Linked Poly(vinyl alcohol) Films with the Addition of Boric Acid. **Macromolecules**, v. 57, n. 13, p. 6321–6332, 9 jul. 2024.

LI, Zonghui *et al.* A Photocurable Polysaccharide-Based Hydrogel Delivery of Polydeoxyribonucleotide-Loaded Vectors for Wound Treatment. **Molecules**, v. 28, n. 19, p. 6788, 24 set. 2023.

LIANG, Zhen *et al.* Injectable, antibacterial, ROS scavenging and pro-angiogenic hydrogel adhesives promote chronic wound healing in diabetes via synergistic release of NMN and Mg²⁺. **Chemical Engineering Journal**, v. 475, p. 146092, nov. 2023.

LIM, L. Y.; WAN, Lucy S. C. The Effect of Plasticizers on the Properties of Polyvinyl Alcohol Films. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, n. 6, p. 1007–1020, jan. 1994.

LIN, S. T.; KIMBLE, L.; BHATTACHARYYA, D. Polymer Blends and Composites for Biomedical Applications. *In*: LI, Qing; MAI, Yiu-Wing (Orgs.). **Biomaterials for Implants and Scaffolds**. Springer Series in Biomaterials Science and Engineering. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. v. 8 p. 195–235.

LIN, Xiaojin *et al.* A tough Janus poly(vinyl alcohol)-based hydrogel for wound closure and anti postoperative adhesion. **Acta Biomaterialia**, v. 188, p. 103–116, out. 2024.

LIU, Y. *et al.* Physically crosslinked composite hydrogels of PVA with natural macromolecules: Structure, mechanical properties, and endothelial cell compatibility. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 90B, n. 2, p. 492–502, ago. 2009.

LO, Chi-Wei; JIANG, Hongrui. Photopatterning and degradation study of dextran-glycidyl methacrylate hydrogels. **Polymer Engineering & Science**, v. 50, n. 2, p. 232–239, fev. 2010.

LU, Hsien-Tsung *et al.* Development of Injectable Fucoidan and Biological Macromolecules Hybrid Hydrogels for Intra-Articular Delivery of Platelet-Rich Plasma. **Marine Drugs**, v. 17, n. 4, p. 236, 19 abr. 2019.

LU, Yapeng *et al.* A fucoidan-gelatin wound dressing accelerates wound healing by enhancing antibacterial and anti-inflammatory activities. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 223, p. 36–48, dez. 2022.

LUTHULI, Sibusiso *et al.* Therapeutic Effects of Fucoidan: A Review on Recent Studies. **Marine Drugs**, v. 17, n. 9, p. 487, 21 ago. 2019a.

LUTHULI, Sibusiso *et al.* Therapeutic Effects of Fucoidan: A Review on Recent Studies. **Marine Drugs**, v. 17, n. 9, p. 487, 21 ago. 2019b.

MAHMOODI KHAH, Hosein; SOLEIMANI, Omid. Properties and Applications of Polymers: A Mini Review. **Journal of Chemical Reviews**, v. 5, n. 2, abr. 2023.

MANSUR, Herman S.; COSTA, Hermes S. Nanostructured poly(vinyl alcohol)/bioactive glass and poly(vinyl alcohol)/chitosan/bioactive glass hybrid scaffolds for biomedical applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 137, n. 1, p. 72–83, 15 mar. 2008.

MANSUR, Herman S.; ORÉFICE, Rodrigo L.; MANSUR, Alexandra A. P. Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy. **Polymer**, v. 45, n. 21, p. 7193–7202, set. 2004.

MARTENS, Penny; HOLLAND, Troy; ANSETH, Kristi S. Synthesis and characterization of degradable hydrogels formed from acrylate modified poly(vinyl alcohol) macromers. **Polymer**, v. 43, n. 23, p. 6093–6100, jan. 2002.

MASSARELLI, E. *et al.* Polyvinyl alcohol/chitosan wound dressings loaded with antiseptics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 593, p. 120110, jan. 2021.

MELO, Sinésio Virgílio Alves De *et al.* Avaliação dos Efeitos da Incorporação de Polissacarídeos do *Anadenanthera macrocarpa* em Filmes de PVA/Quitossana. **Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science**, v. 9, n. 1, p. 439–457, 5 mar. 2020.

MILAZZO, Mario *et al.* Biodegradable Polymeric Micro/Nano-Structures with Intrinsic Antifouling/Antimicrobial Properties: Relevance in Damaged Skin and Other Biomedical Applications. 2020.

MWIIRI, Francis Kamau; DANIELS, Rolf. Influence of PVA Molecular Weight and Concentration on Electrospinnability of Birch Bark Extract-Loaded Nanofibrous Scaffolds Intended for Enhanced Wound Healing. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4799, 19 out. 2020.

NI, Qingsheng *et al.* Effect of Hydrogen Bonding on Dynamic Rheological Behavior of PVA Aqueous Solution. **Gels**, v. 8, n. 8, p. 518, 19 ago. 2022.

NIU, Chunqing *et al.* Design and performance of a poly(vinyl alcohol)/silk fibroin enzymatically crosslinked semi-interpenetrating hydrogel for a potential hydrophobic drug delivery. **RSC Advances**, v. 9, n. 70, p. 41074–41082, 2019.

PAJOVICH, Harrison; BANERJEE, Ipsita. Biomineralization of Fucoidan-Peptide Blends and Their Potential Applications in Bone Tissue Regeneration. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 8, n. 3, p. 41, 20 set. 2017.

PALANISAMY, Subramanian *et al.* Antibacterial efficacy of a fucoidan fraction (Fu-F2) extracted from *Sargassum polycystum*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 125, p. 485–495, mar. 2019.

PANPINIT, Sanit *et al.* Preparation and characterization of hydrogels based on glycidyl methacrylate (GMA)-grafted NR and modified cassava starch as eco-friendly materials for sustainable agriculture. **Polymer Engineering & Science**, v. 64, n. 6, p. 2690–2707, jun. 2024.

PARK, Hye *et al.* Fucoidan Inhibits the Proliferation of Human Urinary Bladder Cancer T24 Cells by Blocking Cell Cycle Progression and Inducing Apoptosis. **Molecules**, v. 19, n. 5, p. 5981–5998, 9 maio 2014.

PARK, Jun-Hyeong *et al.* Promoting Wound Healing Using Low Molecular Weight Fucoidan in a Full-Thickness Dermal Excision Rat Model. **Marine Drugs**, v. 15, n. 4, p. 112, 7 abr. 2017.

PAWDE, S. M.; DESHMUKH, Kalim. Characterization of polyvinyl alcohol/gelatin blend hydrogel films for biomedical applications. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 109, n. 5, p. 3431–3437, 5 set. 2008.

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

PEREIRA, Rúben F.; BÁRTOLO, Paulo J. Photopolymerizable hydrogels in regenerative medicine and drug delivery. *In*: AHMED, Ifty (Ed.). **Hot Topics in Biomaterials**. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Science Ltd, 2014. p. 6–28.

POURJAVADI, A.; HARZANDI, A. M.; HOSSEINZADEH, H. Modified carrageenan 3. Synthesis of a novel polysaccharide-based superabsorbent hydrogel via graft copolymerization of acrylic acid onto kappa-carrageenan in air. **European Polymer Journal**, v. 40, n. 7, p. 1363–1370, jul. 2004.

PRAPTOWIDODO, Veronica S. Influence of swelling on water transport through PVA-based membrane. **Journal of Molecular Structure**, v. 739, n. 1–3, p. 207–212, abr. 2005.

PTAK, Signe H. *et al.* Complementarity of Raman and Infrared spectroscopy for rapid characterization of fucoidan extracts. **Plant Methods**, v. 17, n. 1, p. 130, dez. 2021.

PUIGMAL, Arnau Cuesta *et al.* Fucoidan-loaded electrospun Polyvinyl-alcohol/Chitosan nanofibers with enhanced antibacterial activity for skin tissue engineering. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 148, p. 106163, dez. 2023.

QUADRADO, Rafael F. N. *et al.* Chitosan-based hydrogel crosslinked through an aza-Michael addition catalyzed by boric acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 193, p. 1032–1042, dez. 2021.

RAHMAN KHAN, Mohammad Mizanur; RUMON, Md. Mahamudul Hasan. Synthesis of PVA-Based Hydrogels for Biomedical Applications: Recent Trends and Advances. **Gels**, v. 11, n. 2, p. 88, 23 jan. 2025.

REIS, Adriano V. *et al.* Reaction of Glycidyl Methacrylate at the Hydroxyl and Carboxylic Groups of Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid): Is This Reaction Mechanism Still Unclear? **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 10, p. 3750–3757, 15 maio 2009a.

REIS, Adriano V. *et al.* Reaction of Glycidyl Methacrylate at the Hydroxyl and Carboxylic Groups of Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid): Is This Reaction Mechanism Still Unclear? **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 10, p. 3750–3757, 15 maio 2009b.

REIS, Adriano V. *et al.* Reaction of Glycidyl Methacrylate at the Hydroxyl and Carboxylic Groups of Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid): Is This Reaction Mechanism Still Unclear? **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 10, p. 3750–3757, 15 maio 2009c.

REIS, Elizabeth Fonseca Dos *et al.* Synthesis and characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogels and hybrids for rMPB70 protein adsorption. **Materials Research**, v. 9, n. 2, p. 185–191, jun. 2006.

REN, Teng *et al.* Physically Crosslinked Hydrogels Based on Poly (Vinyl Alcohol) and Fish Gelatin for Wound Dressing Application: Fabrication and Characterization. **Polymers**, v. 12, n. 8, p. 1729, 2 ago. 2020.

RESTREPO, Iván *et al.* The effect of molecular weight and hydrolysis degree of poly(vinyl alcohol)(PVA) on the thermal and mechanical properties of poly(lactic acid)/PVA blends. **Polímeros**, v. 28, n. 2, p. 169–177, 21 maio 2018.

RICCIARDI, Rosa *et al.* X-ray Diffraction Analysis of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels, Obtained by Freezing and Thawing Techniques. **Macromolecules**, v. 37, n. 5, p. 1921–1927, 1 mar. 2004.

RUOCCO, Nadia *et al.* Polysaccharides from the Marine Environment with Pharmacological, Cosmeceutical and Nutraceutical Potential. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 551, 27 abr. 2016.

SANDERS, Lindsey; NAGATOMI, Jiro. Clinical Applications of Surgical Adhesives and Sealants. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v. 42, n. 3–4, p. 271–292, 2014.

SANNINO, A. *et al.* Cellulose Derivative–Hyaluronic Acid-Based Microporous Hydrogels Cross-Linked through Divinyl Sulfone (DVS) To Modulate Equilibrium Sorption Capacity and Network Stability. **Biomacromolecules**, v. 5, n. 1, p. 92–96, 1 jan. 2004.

SARAIVA, Matheus Morais *et al.* Alginate/polyvinyl alcohol films for wound healing: Advantages and challenges. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 111, n. 1, p. 220–233, jan. 2023.

SARIKAYA, Sabit *et al.* Surgery for ruptured sinus of Valsalva aneurysm: 25-year experience with 55 patients. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 591–596, mar. 2013.

SASKA, Sybele; GASPAR, Ana Maria Minarelli; HOCHULI-VIEIRA, Eduardo. Adesivos à base de cianoacrilato para síntese de tecido mole. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 585–592, dez. 2009.

SAU, Sanjib; PANDIT, Subhankar; KUNDU, Sarathi. Crosslinked poly (vinyl alcohol): Structural, optical and mechanical properties. **Surfaces and Interfaces**, v. 25, p. 101198, ago. 2021.

SCHILDKNECHT, C. E. Polyvinyl alcohol, properties and applications. **Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition**, v. 12, n. 2, p. 105–106, fev. 1974.

SEBAUGH, J. L. Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. **Pharmaceutical Statistics**, v. 10, n. 2, p. 128–134, mar. 2011.

SENTHILKUMAR, Kalimuthu *et al.* Biomedical Applications of Fucoïdan, Seaweed Polysaccharides. *In: Seaweed Polysaccharides. [S.l.]*: Elsevier, 2017. p. 269–281.

SETAYESHMEHR, Mohsen *et al.* Bioprinting Via a Dual-Gel Bioink Based on Poly(Vinyl Alcohol) and Solubilized Extracellular Matrix towards Cartilage Engineering. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 3901, 9 abr. 2021.

SHEN, John T.; FALANGA, Vincent. Innovative Therapies in Wound Healing. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 217–224, 1 jul. 2003.

SILVA, Luygui Gaspardo. **Hidrogéis de biopolímeros para liberação controlada de fármacos e aplicações em impressão 3D. [S.l.]**: Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2025.

SINNA, Jiraporn *et al.* Development of Poly(vinyl alcohol) Grafted Glycidyl Methacrylate/Cellulose Nanofiber Injectable Hydrogels for Meniscus Tissue Engineering. **Polymers**, v. 15, n. 21, p. 4230, 26 out. 2023a.

SINNA, Jiraporn *et al.* Development of Poly(vinyl alcohol) Grafted Glycidyl Methacrylate/Cellulose Nanofiber Injectable Hydrogels for Meniscus Tissue Engineering. **Polymers**, v. 15, n. 21, p. 4230, 26 out. 2023b.

SIQUEIRA, Edmilson Clarindo De *et al.* Recent advances in the development of the physically crosslinked hydrogels and their biomedical applications. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, p. e18212843073, 1 set. 2023.

SONG, Yu Seok *et al.* Fucoïdan Promotes the Reconstruction of Skin Equivalents. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 18, n. 4, p. 327, 2014.

SPOTNITZ, William D. Fibrin Sealant: The Only Approved Hemostat, Sealant, and Adhesive—a Laboratory and Clinical Perspective. **ISRN Surgery**, v. 2014, p. 1–28, 4 mar. 2014.

SUN, Xiangyang *et al.* Biocompatibility of a New Kind of Polyvinyl Alcohol Embolic Microspheres: In Vitro and In Vivo Evaluation. **Molecular Biotechnology**, v. 61, n. 8, p. 610–621, ago. 2019.

TEODORESCU, Mirela; BERCEA, Maria; MORARIU, Simona. Biomaterials of Poly(vinyl alcohol) and Natural Polymers. **Polymer Reviews**, v. 58, n. 2, p. 247–287, 3 abr. 2018.

TZAGIOLLARI, Antzela *et al.* Biodegradable and Biocompatible Adhesives for the Effective Stabilisation, Repair and Regeneration of Bone. **Bioengineering**, v. 9, n. 6, p. 250, 10 jun. 2022.

VALENTIM FILHO, José Marcos *et al.* Uso da cola de cianoacrilato como alternativa em procedimentos cirúrgicos: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e28310212592, 15 fev. 2021.

VAN WEELDEN, Geert *et al.* Fucoidan Structure and Activity in Relation to Anti-Cancer Mechanisms. **Marine Drugs**, v. 17, n. 1, p. 32, 7 jan. 2019.

WAHLSTEN, Adam *et al.* Multiscale mechanical analysis of the elastic modulus of skin. **Acta Biomaterialia**, v. 170, p. 155–168, out. 2023.

WANASINGHA, Nisal; DUTTA, Naba K.; CHOUDHURY, Namita Roy. Emerging bioadhesives: from traditional bioactive and bioinert to a new biomimetic protein-based approach. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 296, p. 102521, out. 2021.

WANG, Menghan *et al.* Poly(vinyl alcohol) Hydrogels: The Old and New Functional Materials. **International Journal of Polymer Science**, v. 2021, p. 1–16, 30 nov. 2021.

WANG, Shao-Hua *et al.* Structure and Biological Activity Analysis of Fucoidan Isolated from *Sargassum siliquosum*. **ACS Omega**, v. 5, n. 50, p. 32447–32455, 22 dez. 2020.

WANG, Zongjie *et al.* An ultrafast hydrogel photocrosslinking method for direct laser bioprinting. **RSC Advances**, v. 6, n. 25, p. 21099–21104, 2016.

WEN, Wenting *et al.* Fucoidan promotes angiogenesis and accelerates wound healing through AKT /Nrf2/ HIF -1 α signalling pathway. **International Wound Journal**, v. 20, n. 9, p. 3606–3618, nov. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>>. Acesso em: 7 ago. 2025.

WRIGHT, Emma J. *et al.* The effect of dilute solution properties on poly(vinyl alcohol) films. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 28, p. 222–231, dez. 2013.

WU, Kyle C. *et al.* A tough bioadhesive hydrogel supports sutureless sealing of the dural membrane in porcine and ex vivo human tissue. **Science Translational Medicine**, v. 16, n. 739, p. eadj0616, 20 mar. 2024.

- XIA, Song *et al.* Preliminary Characterization, Antioxidant Properties and Production of Chrysolaminarin from Marine Diatom *Odontella aurita*. **Marine Drugs**, v. 12, n. 9, p. 4883–4897, 23 set. 2014.
- XU, Yinhan *et al.* Transforming hydrophobicity of high-density polyethylene surface to hydrophilicity and superoleophobicity by surface grafted with polyvinyl alcohols for oil contaminants cleanup. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 655, p. 130313, dez. 2022.
- XUE, Meilan *et al.* Anticancer Properties and Mechanisms of Fucoidan on Mouse Breast Cancer In Vitro and In Vivo. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, p. e43483, 20 ago. 2012.
- YANG, Jiahao; WANG, Shige. Polysaccharide-Based Multifunctional Hydrogel Bio-Adhesives for Wound Healing: A Review. **Gels**, v. 9, n. 2, p. 138, 6 fev. 2023.
- YANG, Jiawei *et al.* Hydrogel Adhesion: A Supramolecular Synergy of Chemistry, Topology, and Mechanics. **Advanced Functional Materials**, v. 30, n. 2, p. 1901693, jan. 2020.
- YANG, Ming *et al.* The synthesis, mechanisms, and additives for bio-compatible polyvinyl alcohol hydrogels: A review on current advances, trends, and future outlook. **Journal of Vinyl and Additive Technology**, v. 29, n. 6, p. 939–959, nov. 2023.
- YAO, Yuan *et al.* Fucoidan functionalization on poly(vinyl alcohol) hydrogels for improved endothelialization and hemocompatibility. **Biomaterials**, v. 249, p. 120011, ago. 2020.
- YIN, Bohan *et al.* Engineering multifunctional dynamic hydrogel for biomedical and tissue regenerative applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 487, p. 150403, maio 2024.
- YU, Jing *et al.* Recent advances on in situ tissue adhesives. **Fundamental Research**, p. S2667325825000202, jan. 2025.
- ZHANG, Can *et al.* High-Performance Photopolymerized Poly(vinyl alcohol)/Silica Nanocomposite Hydrogels with Enhanced Cell Adhesion. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 33, p. 27692–27700, 22 ago. 2018.
- ZHANG, Fang-Xue *et al.* Advances in Bioadhesive Hydrogels for Musculoskeletal Tissue Application. **Advanced Functional Materials**, v. 34, n. 32, p. 2316540, ago. 2024a.
- ZHANG, Hengjie *et al.* Natural polyphenolic antibacterial bio-adhesives for infected wound healing. **Biomaterials Science**, v. 12, n. 9, p. 2282–2291, 2024b.
- ZHANG, Liwei *et al.* Recent Progress of Highly Adhesive Hydrogels as Wound Dressings. **Biomacromolecules**, v. 21, n. 10, p. 3966–3983, 12 out. 2020.
- ZHANG, Ran *et al.* A review of polysaccharide-based hydrogels: From structural modification to biomedical applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 310, p. 143519, maio 2025.
- ZHAO, Xin *et al.* Physical Double-Network Hydrogel Adhesives with Rapid Shape Adaptability, Fast Self-Healing, Antioxidant and NIR/pH Stimulus-Responsiveness for Multidrug-Resistant Bacterial Infection and Removable Wound Dressing. **Advanced Functional Materials**, v. 30, n. 17, p. 1910748, abr. 2020.

ZHENG, Kaikai *et al.* Recent progress in surgical adhesives for biomedical applications. **Smart Materials in Medicine**, v. 3, p. 41–65, 2022a.

ZHENG, Kaikai *et al.* Recent progress in surgical adhesives for biomedical applications. **Smart Materials in Medicine**, v. 3, p. 41–65, 2022b.

ZHOU, Jinsheng *et al.* PVA Hydrogel Functionalization via PET-RAFT Grafting with Glycidyl Methacrylate and Immobilization with 2-Hydroxypropyltrimethyl Ammonium Chloride Chitosan via Ring-Open Reaction. **Macromolecular Research**, v. 27, n. 11, p. 1144–1154, nov. 2019.

ZHU, Junmin. Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering. **Biomaterials**, v. 31, n. 17, p. 4639–4656, jun. 2010.

ZHU, Shuzhuang *et al.* Recent Advances in the Degradability and Applications of Tissue Adhesives Based on Biodegradable Polymers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, p. 5249, 11 maio 2024.

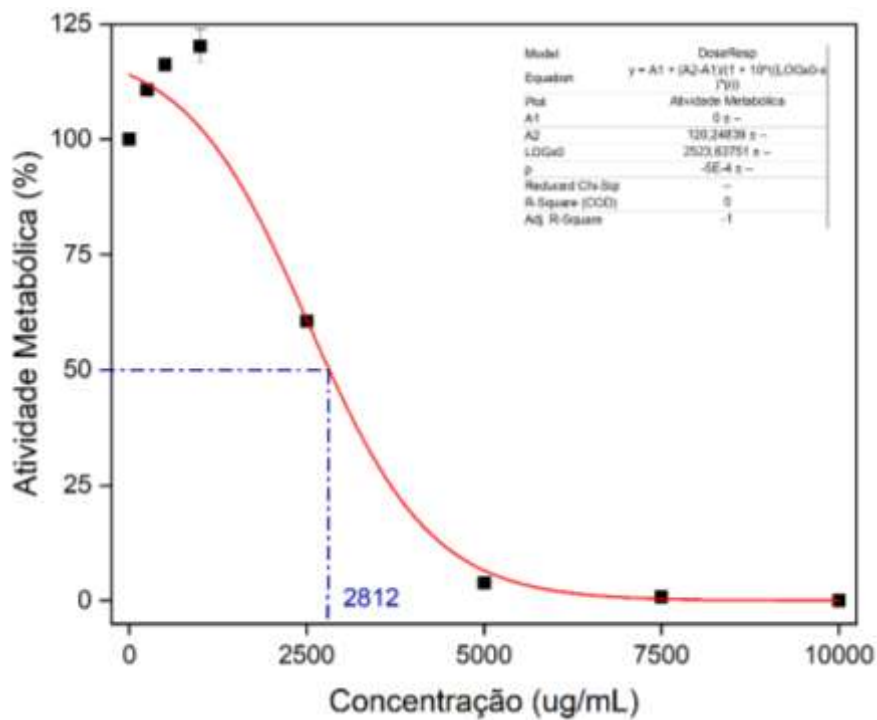
ZULKIFLEE, Izzat; FAUZI, Mh Busra. Gelatin-Polyvinyl Alcohol Film for Tissue Engineering: A Concise Review. **Biomedicines**, v. 9, n. 8, p. 979, 9 ago. 2021.

ZUSTIAK, Silviya P.; WEI, Yunqian; LEACH, Jennie B. Protein–Hydrogel Interactions in Tissue Engineering: Mechanisms and Applications. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 19, n. 2, p. 160–171, abr. 2013.

ZVYAGINTSEVA, Tatiana N. *et al.* Structural diversity of fucoidans and their radioprotective effect. **Carbohydrate Polymers**, v. 273, p. 118551, dez. 2021.

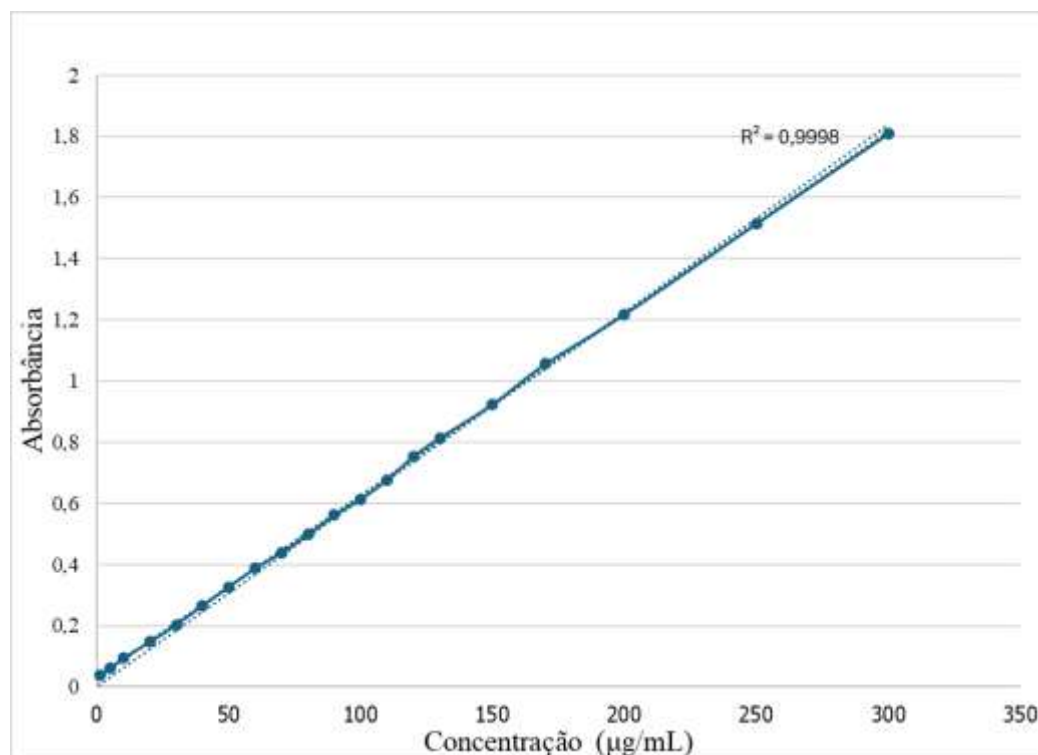
ANEXO A

Figura 30 – Curva de dose-resposta da atividade metabólica (%) de células L929 tratadas com diferentes concentrações de fucoidan.



Fonte: Autora (2025).

Figura 31 – Curva de Calibração - Fucoïdan



Fonte: Autora (2025).

Tabela 3 – Grau de intumescimento dos filmes de PVA, PVA-FUC e PVA-GMA

Amostras	Grau de intumescimento em água a 25oC (%)			
	Tempo (min)			
	15	30	60	120
PVA	151±20	187±13	186±17	181±15
PVA-FUC	145±5	183±4	207±6	202±4
PVA-GMA1%/5minUV	158±20	185±17	186±15	180±12
PVA-GMA1%/10minUV	185±6	212±4	208±5	201±3
PVA-GMA3%	203±27	232±20	220±21	209±17
PVA-GMA3%/5minUV	240±26	246±21	245±17	227±12
PVA-GMA3%/10minUV	294±25	290±18	286±26	255±12
PVA-GMA5%/5minUV	193±18	203±18	205±11	195±13
PVA-GMA5%/10minUV	183±26	193±23	194±20	186±18

Fonte: Autora (2025).