

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE TECNOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**Blendas de PVA – polímeros naturais carregados com Mel de Manuka**

**Antonia Mônica Neres Santos**

**Janeiro, 2019**



UFRRJ

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE TECNOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**BLENDAS DE PVA – POLÍMEROS NATURAIS CARREGADOS COM  
MEL DE MANUKA**

**ANTONIA MÔNICA NERES SANTOS**

*Sob a Orientação de*

**Renata Nunes Oliveira**

*e Co-orientação de*

**Marisa Fernandes Mendes**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestra em Engenharia Química**, no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Área de Concentração em Tecnologia Química.

Seropédica, RJ  
Janeiro de 2019

**Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Biblioteca  
Central / Seção de Processamento Técnico**

Ficha catalográfica elaborada com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a)

S237b Santos, Antonia Mônica Neres, 1989-  
Blendas de PVA - polímeros naturais carregados com  
mel de Manuka / Antonia Mônica Neres Santos. - 2019.  
66 f.: il.

Orientadora: Renata Nunes Oliveira.  
Coorientadora: Marisa Fernandes Mendes.  
Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal  
Rural do Rio de Janeiro, Programa de pós-graduação em  
Engenharia Química, 2019.

1. Hidrogéis. 2. Mel de Manuka. 3. Úlceras de  
pressão. 4. Curativos. I. Oliveira, Renata Nunes,  
1984-, orient. II. Mendes, Marisa Fernandes, -,  
coorient. III Universidade Federal Rural do Rio de  
Janeiro. Programa de pós graduação em Engenharia  
Química. IV. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE TECNOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**ANTONIA MÔNICA NERES SANTOS**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestra em Engenharia Química**, no Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química, área de Concentração em Tecnologia Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 23/01/2019

---

Renata Nunes Oliveira, Dra.; DEQ/UFRRJ  
(Orientadora)

---

Marisa Fernandes Mendes, Dra.; DEQ/UFRRJ  
(Co-Orientadora)

---

Tiago Albertini Balbino, Dr.; COPPE/UFRJ

---

Hélio Fernandes Machado Júnior, PhD.; DEQ/UFRRJ

---

Ana Paula Duarte Moreira, Dr.; COPPE/UFRJ

*Dedico esta dissertação aos meus pais Luís Neres de Sena e Elizabete Carlos dos Santos Sena por todo carinho e confiança, ao meu noivo Hebert Douglas Pereira de Souza pelo amor e companheirismo, aos meus irmãos Henrique Neres e Nilton Ramos e as minhas avós Leonila Alves (in memoriam) e Maria Raimunda pela confiança e amor incondicional.*

**AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus por ter me concedido o privilégio de fazer um mestrado, de sempre olhar por mim e ter me dado forças nos momentos que mais pensei em desistir, agradeço também pela sabedoria para poder seguir em frente.

Aos meus pais Luís Neres de Sena e Elizabete Carlos dos Santos Sena, que mesmo de longe me apoiaram em todos os momentos, por terem se dedicado tanto psicologicamente como financeiramente em prol dos meus estudos, desde o ensino fundamental até a pós-graduação, eu amo muito vocês.

Ao meu noivo Hebert Douglas pelo amor e paciência em todos os momentos de correria e desespero, sei que não foi fácil, agradeço também à sua família que me acolheu tão bem.

Aos meus amigos Isac Carvalho, Nanyciele e Ramon Paschoal pelo companheirismo desde que entrei no mestrado, vocês foram essenciais na minha trajetória.

Às minhas amigas Laura Vilella, Bianca Rangel e Tamires Dutra que tive a sorte grande de conhecer, conviver e tê-las como minhas amigas durante todo o mestrado. Obrigada pelo apoio e companheirismo, vocês foram e são especiais em minha vida.

Às melhores companheiras de alojamento e vida, Ana Paula Landim, Sheyla Gonçalves e Thamires Rezende que foram essenciais em tudo. Sem vocês eu não teria continuado esta trajetória até o presente momento. Nossas risadas, saídas, confissões, segredos e ranços (rs) estão guardados na minha memória para sempre. Não posso deixar de agradecer à Marina, Cláudia, Nara, Rafa e Lídia que também foram e são importantes na minha vida. Vocês são mais que mil.

Às duas pessoas mais importantes que tive dentro do laboratório, Ingrid Cristina e Natália Rodrigues que não mediram esforços para me ajudar em tudo que precisei. Obrigada pelo companheirismo, amizade e dedicação. Vocês sabem o quanto são importantes em minha vida.

À minha professora Dra. Renata Nunes Oliveira pela orientação, por ter me feito crescer tanto profissionalmente como mentalmente, pelo aprendizado adquirido dentro e fora do laboratório.

À minha professora Dra. Marisa Fernandes Mendes por ter me co-orientado, pelas dicas e críticas que nos fazem crescer a cada dia.

Ao professor Dr. Carlos Piler que cedeu um espaço na Embrapa Agroindústria de Alimentos para que algumas análises pudessem ser realizadas.

Ao programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, pelo aprendizado recebido nesse curso.

Agradeço aos técnicos do Instituto de Tecnologia da UFRRJ pela análise microbiológica.

Agradeço a técnica Ana Paula Duarte Moreira do programa de Engenharia de metalúrgica e de materiais – PEMM da UFRJ pelas análises de FTIR.

A todos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente para o alcance dessa vitória!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 "This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

## RESUMO

SANTOS, Antonia Mônica Neres. **Blendas de PVA – polímeros naturais carregados com Mel de Manuka**, 2019. 66p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química, Tecnologia Química). Instituto de Tecnologia, Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

Blendas de PVA combinados com polímeros naturais carregados com mel de Manuka foram desenvolvidos com intuito de tratamento de úlceras de pressão, visto que a maioria dos curativos voltados para esse tratamento são hidrogéis. O amido, carboximetil cellulose sódica (NaCMC) e a gelatina são atóxicos, biocompatíveis, biodegradáveis e apresentam baixo custo, estes por sua vez podem alterar as propriedades do PVA quando formam blendas. O mel de Manuka foi usado pois ele apresenta atividade antibacteriana e acelera a cicatrização do ferimento. Os hidrogéis deste trabalho foram desenvolvidos pelo método de casting, e caracterizados via FTIR, DSC, grau de intumescimento, cinética de liberação de mel e ensaio microbiológico. As análises de FTIR mostraram que houve interação física entre os polímeros em todas as blendas analisadas. Os maiores graus de intumescimento (GI) foram encontrados nas amostras de PVA/NaCMC e PVA/NaCMC/Mel e os menores nas amostras PVA/Amido e PVA/Mel. A diferença no GI pode ser correlacionada à formação de cristalitos, bem como à presença de mel, os quais podem atuar como impedimento à entrada de fluido. As amostras PVA/Amido e PVA/Gel/Mel apresentaram os maiores valores de fração gel e os menores valores de perda de massa. As análises de DSC mostraram que nas amostras com mel, o mel pode não só interferir no movimento das cadeias amorfas, como também no empacotamento das cadeias de PVA. Na análise de liberação de mel, observou-se que há o máximo de liberação em 48 h. No modelo cinético, observou-se expoente de difusão  $n < 1$ , atestando que a reticulação física foi favorável, onde o desvio relativo médio (DRM) estava entre 2,5 % e 17,65 %. Os géis não apresentaram atividade contra *S. aureus*, porém o mel puro apresentou atividade antibacteriana e diluições de mel superiores à 25 % mel apresentaram atividade bacteriostática.

**Palavras-chaves:** Hidrogéis, mel de Manuka, PVA, gelatina, NaCMC, amido.



SANTOS, Antonia Mônica Neres. **PVA blends – natural polymers loaded with Manuka honey**. 2019. 66 p. Thesis (Master of Chemical Engineering). Institute of Technology, Department of Chemical Engineering, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

### ABSTRACT

PVA blends with natural polymers loaded with Manuka honey were developed for the treatment of pressure ulcers/bed sores, since most bandages used for this treatment are hydrogels. Starch and sodium Carboxymethyl cellulose (NaCMC) and gelatin are non-toxic, biocompatible, biodegradable polymers that have low cost and they can alter the properties of PVA, when mixed to it. Manuka honey was used because it presents antibacterial activity and it accelerates the wound healing. The hydrogels were manufactured by the casting method and they were characterized by FTIR, DSC, swelling degree, honey release kinetics analysis, and microbiological analysis. The FTIR analysis showed that physical interaction occurred between the blends' materials. The highest swelling rates were found in PVA/NaCMC and PVA/NaCMC/Honey samples and the lowest in PVA/Starch and PVA/Honey samples. The difference of the swelling degree can be related to the crystallites' formation as well as to the presence of honey, both acting as barrier to fluid entrance. The PVA/Starch and PVA/Gel/Honey samples presented the highest values of gel fraction and the lowest values of weight loss. DSC analysis showed that in samples containing honey, the honey can not only interfere with the movement of amorphous chains, but also in the packaging of PVA chains. In honey release analysis, it was observed that there is a maximum release in 48 h. It was observed a diffusion exponent  $n < 1$  in the kinetic model, showing that physical cross-linking occurred, and the average relative deviation was between 2.5 % and 17.65 %. The gels showed no activity against *S. aureus*, but pure honey showed antibacterial activity and honey dilutions above 25 % presented bacteriostatic activity.

Key-words: Hydrogels, Manuka Honey, poly(vinyl alcohol), gelatin, NaCMC, Starch.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Formula estrutural do PVA.....	3
<b>Figura 2.</b> Reação do PVA e Glutaraldeído catalisada por ácido. ....	4
<b>Figura 3.</b> Esquema da reação no processo de fotoreticulação.....	4
<b>Figura 4.</b> Fases em forma de cristais e amorfo. ....	5
<b>Figura 5.</b> Estrutura do amido. ....	7
<b>Figura 6.</b> Estrutura da gelatina. ....	9
<b>Figura 7.</b> Estrutura do NaCMC.....	10
<b>Figura 8.</b> Espectro de FTIR do PVA.....	19
<b>Figura 9.</b> Espectro de FTIR do Amido de batata. ....	20
<b>Figura 10.</b> Espectro de FTIR da carboximetil celulose sódica (NaCMC). ....	21
<b>Figura 11.</b> Espectro de FTIR da Gelatina. ....	21
<b>Figura 12.</b> Espectro de FTIR das amostras PVA, Amido e PVA-amido.....	22
<b>Figura 13.</b> Espectro de FTIR das amostras PVA-NaCMC, PVA e NaCMC. ....	23
<b>Figura 14.</b> Espectro de FTIR das amostras PVA, Gelatina e PVA-Gelatina. ....	23
<b>Figura 15.</b> Espectro de FTIR das amostras Mel de Manuka, hidrogel de PVA e PVA-mel...	24
<b>Figura 16.</b> Espectro de FTIR das amostras mel, PVA-Amido e PVA-Amido-Mel. ....	25
<b>Figura 17.</b> Espectro de FTIR das amostras mel, PVA-NaCMC e PVA-NaCMC-mel de Manuka.....	27
<b>Figura 18.</b> Espectro de FTIR das amostras mel, PVA-gelatina e PVA-gelatina-mel de manuka. ....	30
<b>Figura 19.</b> Amostras antes do Intumescimento. ....	30
<b>Figura 20.</b> Amostras após Intumescimento.....	30
<b>Figura 21.</b> Grau de intumescimento (GI) das amostras, 1- (PVA); 2- (PVA/Amido); 3- (PVA/NaCMC); 4- (PVA/gelatina). ....	31
<b>Figura 22.</b> Grau de intumescimento (GI) das amostras, 1- (PVA/Mel de Manuka), 2- (PVA/Amido/Mel de Manuka), 3- (PVA/NaCMC/Mel de Manuka), 4- (PVA/Gelatina/Mel de Manuka). ....	32
<b>Figura 23.</b> Fração gel (Fr) das amostras. ....	33
<b>Figura 24.</b> Absorbância x concentração do mel de Manuka.....	35
<b>Figura 25.</b> Perfil de liberação das amostras sem mel. ....	35
<b>Figura 26.</b> Perfil de liberação do mel de Manuka das amostras.....	36
<b>Figura 27.</b> (1-4) amostras com mel puro (p) e diluídas em diferentes concentrações (5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%). ....	38
<b>Figura 28.</b> Mel de Manuka .....	49
<b>Figura 29.</b> PVA-Amido Mel.....	49
<b>Figura 30.</b> PVA-AMIDO .....	49
<b>Figura 31.</b> PVA CMC mel .....	49
<b>Figura 32.</b> PVA CMC.....	50
<b>Figura 33.</b> PVA Gelatina Mel.....	50
<b>Figura 34.</b> PVA Gelatina.....	50
<b>Figura 35.</b> PVA mel .....	50
<b>Figura 36.</b> PVA puro .....	51

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Tabela do preparo das blendas de PVA/ mel e PVA/polímero natural/mel. ....	16
<b>Tabela 2.</b> Comparação das bandas nos espectros de FTIR na presença de amido identificadas com a literatura. ....	26
<b>Tabela 3.</b> Comparação das bandas nos espectros de FTIR na presença de NaCMC identificadas com a literatura. ....	28
<b>Tabela 4.</b> Comparação das bandas nos espectros de FTIR na presença de gelatina identificadas na literatura. ....	29
<b>Tabela 5.</b> Propriedades das amostras sem/com mel de Manuka. ....	34
<b>Tabela 6.</b> Perfis cinéticos de liberação de mel de Manuka das matrizes de hidrogéis com polissacarídeos. ....	37
<b>Tabela 7.</b> Contagem das amostras partindo de diluições decimais subsequentes até $10^{-4}$ . ....	37
<b>Tabela 8.</b> Microbiológico para mel de Manuka puro e diluição com tamanho dos halos. ....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FTIR - Espectroscopia do Infravermelho

DSC – Calorimetria de Varredura

UV-Vis – Espectroscopia no UV-Visível

TGA – Análise Termogravimétrica

DRX – Difração de Raios x

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

MET – Microscopia Eletrônica de Transmissão

XPS – Espectroscopia de Fotoelétrons de Raios-x

PVA – Poli (Álcool) Vinílico

NaCMC – Carboximetil Celulose Sódica

Tg – Temperatura de transição vítrea

ANFC – Fibras aniônicas de celulose

CS – Quitosana

HOBT – Hidroxibenzotriazol

PFT – Pirofosfato de tiamina

EDTA – Etilenodiamino tetrácetico

PLUR – Plurônio

PEI – Polietilenoimina

DMSO – Dimetilsulfóxido

XTT – (2,3 – Bis – (2 – metoxi – 4 – nitro – 5 – sulfofenil) – 2H – tetrazólio – 5 – carboxanilida.

AB – Ácido bórico

FH – Folhas de hidrogéis

GA – Glutaraldeído

AM – Amido de mandioca

PVAm – PVA maleinado

CIM – Concentração inibitória mínima

CIMA - Concentração inibitória mínima aditiva

OG – Óxido de grafeno

ALG – Alginato

PEG – Polietilenoglicol

CMC – Carboximetil celulose

MGO – Metilglioxal

DHA – Dihidroxiacetona

PA – PVA/amido

PC – PVA/NaCMC

PG – PVA/gelatina

PM – PVA/mel

PAM – PVA/amido/mel

PCM – PVA/NaCMC/mel

PGM – PVA/gelatina/mel

GI – Grau de intumescimento

FG – Fração gel

PM – Perda de massa.

## SUMÁRIO

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO .....	1
CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	2
2.1 Hidrogéis.....	2
2.3 PVA e Amido.....	7
2.4 Amido e Mel .....	8
2.5 Gelatina e PVA para feridas .....	8
2.6 Gelatina e Mel.....	9
2.7 CMC e NaCMC .....	10
2.8 Hidrogéis de NaCMC .....	10
2.9 Blendas PVA – NaCMC .....	11
2.10 Mel.....	12
2.11 Mel de Manuka .....	12
2.12 Hidrogéis contendo mel .....	13
CAPÍTULO III – MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
3.1 Materiais.....	15
3.2 Solubilização e criogelificação .....	15
3.2.1 Preparo dos géis de PVA Puro .....	15
3.2.2 Preparo dos géis de PVA com Mel .....	15
3.2.3 Preparo das blendas de PVA sem (SM) e com mel (CM).....	16
3.3 Teste de Intumescimento .....	16
3.4 FTIR.....	17
3.5 DSC.....	17
3.6 Análise em UV-Vis.....	17
3.6.1 Análise de liberação de mel .....	17
3.6.2 Modelo cinético.....	17
3.7 Ensaio microbiológico .....	18
3.7.1 Ensaio dos biofilmes .....	18
3.7.2 Ensaio de difusão em ágar.....	18
3.8 Análise estatística .....	18
CAPÍTULO IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	19
4.1 FTIR .....	19
4.2 Grau de Intumescimento .....	30
4.3 DSC.....	33

4.4 UV-Vis.....	34
4.4.1 Análise de liberação de mel .....	34
4.4.2 Modelo Cinético.....	36
4.5 Ensaio Microbiológico.....	37
4.5.1 Ensaio dos biofilmes .....	37
4.5.2 Ensaio de difusão em ágar.....	37
CONCLUSÕES .....	40
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	42
ANEXOS .....	49
ANEXO A.....	49

## CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

Os biomateriais são baseados em materiais naturais ou sintéticos biocompatíveis, bioinertes ou bioativos usados na área da saúde como dispositivos biomédicos (bio-sensores, sistemas de hemodiálise), materiais implantáveis (tendões, suturas), órgãos artificiais (coração, fígado, rim, pulmões), dispositivo para liberação de fármacos (na forma de filmes).

Os biomateriais usados como curativos são eficazes, os quais apresentam biocompatibilidade, atoxicidade, baixo custo e podem proporcionar liberação controlada de fármaco. Os hidrogéis são usados em hospitais, clínicas, entre outros, para promover a umidificação das feridas, tanto superficiais como mais profundas, possivelmente prevenindo e controlando infecções (AJOVALASIT *et al.*, 2017).

Os hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros ou copolímeros reticulados com alta capacidade de intumescimento em água, conservando sua estrutura. O hidrogel mantém o ferimento hidratado, libera fármaco moderadamente e absorve parcialmente exsudado do ferimento, permitindo a renovação celular (NG, 2014).

Os hidrogéis de Poliálcool vinílico (PVA) são biocompatíveis, biodegradáveis, transparentes e possuem alta capacidade de absorção de água. Eles podem ser reticulados fisicamente pelo processo de congelamento – descongelamento (criogelificação) formando cristaltos que atuam como reticulações físicas (POPESCU, 2017).

Outros polímeros que podem ser usados no tratamento de feridas são: amido (polímero natural, solúvel em água e biodegradável), carboximetil celulose sódica (NaCMC, polímero natural, atóxico, biocompatível, biodegradável, alta capacidade de intumescimento e baixo custo) e gelatina (polímero natural, biocompatível, biodegradável e de baixo custo). O PVA, ao ser combinado com esses polímeros naturais, pode ter suas propriedades melhoradas (BURSALI *et al.*, 2011; HU *et al.*, 2017; He *et al.*, 2017).

Diante disso, esse trabalho propõe o desenvolvimento de hidrogéis de PVA com polímeros naturais carregados com mel de Manuka. O mel de Manuka foi usado nos hidrogéis por apresentar propriedade antibacteriana contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos, além de estimular o processo de cicatrização, manter a ferida úmida, proteger a ferida de infecções devido a sua alta viscosidade, atuar como anti-inflamatório e ajudar no crescimento de um novo tecido (WANG, 2013).

Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver hidrogéis de PVA com polímeros naturais carregados com o mel de Manuka por meio de blendas em camadas, reticulados fisicamente por criogelificação em três ciclos de 1 h de congelamento e 45 min de descongelamento. Para caracterizar as amostras, técnicas como o teste de intumescimento, espectroscopia do infravermelho (FTIR), calorimetria diferencial de varredura (DSC), Espectroscopia na faixa do UV-Visível para analisar a liberação de mel e ensaio microbiológico foram utilizadas.



## CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo será apresentada uma revisão da literatura sobre hidrogéis, hidrogéis de PVA com materiais naturais carregados com fármacos para o tratamento de feridas. Primeiramente, será apresentada uma revisão sobre o surgimento do hidrogel, suas aplicabilidades e estudos sobre o tratamento de feridas com hidrogéis.

Ainda neste capítulo serão abordadas as blendas de polímeros sintéticos com polímeros naturais, os tipos de reticulações, as propriedades dos hidrogéis, assim como, hidrogéis carregados com mel afim de acelerar a cicatrização do ferimento. Em adição, será apresentada revisão sobre a caracterização dos filmes, grau de intumescimento, FTIR, DSC, UV-Visível e ensaios microbiológicos.

### 2.1 Hidrogéis

Em 1950, Wichterle e Lim sintetizaram o primeiro hidrogel para aplicações biomédicas, primeiramente usado como lentes de contato. Após alguns anos, outros hidrogéis foram desenvolvidos para outras aplicações como: suturas sorvíveis, medicação da asma, neoplastia e osteoporose (GIBAS, 2010). Na década de 1980, Lim e Sun desenvolveram microcápsulas de alginato de cálcio para a engenharia celular e, anos mais tarde, Yannas fez modificações em hidrogéis sintéticos adicionando polímeros naturais e colágeno para desenvolvimento de materiais para curativos com ótimas condições biofísicas de cicatrização de queimaduras e curativos para feridas (LIM, 1980; YANNAS *et al.*, 1981).

Os hidrogéis apresentam alta capacidade de absorção e retenção de água ou fluidos sem desestabilização da rede tridimensional. São capazes de sorver líquido adicional devido resíduos hidrofílicos (exudatos) que propiciam intumescimento adicional do hidrogel sem modificar a sua estrutura gelatinosa, os quais funcionam como absorventes úmidos (SPRUNG *et al.*, 1998; VERNON, 2000). O uso do hidrogel como curativo, protegerá a ferida de ressecamento proporcionando o equilíbrio da hidratação na superfície do ferimento, absorvendo o excesso de exsudato e mantendo a umidade da ferida. Outra característica significativa dos hidrogéis é que, após a aplicação no local do ferimento, eles permanecem *in loco* por longo período, mantendo a forma e consistência no interior da ferida para melhor cicatrização do machucado (EISENBUD *et al.*, 2003).

Os hidrogéis são redes tridimensionais obtidas por meio da reticulação de materiais poliméricos hidrofílicos. Os hidrogéis são usados em área farmacêutica por apresentarem alta capacidade de absorção de água (HOFFMAN, 2012). Estão aptos a umidificar o tecido desidratado e absorver exsudados de ferimentos, mantendo o ambiente úmido e proporcionando a cicatrização da ferida (NG, 2014). São usados em aplicações médicas, como feridas crônicas, traumas, queimaduras, fraturas ou defeitos ósseos, das quais milhões de pessoas sofrem anualmente e muitas vão a óbito pela falta de tratamentos alternativos (PIGHINELLI, 2012; AJOVALASIT *et al.*, 2017).

O trabalho de Paukkonen *et al.* (2017) indica que hidrogéis de fibras aniônicas de celulose (ANFC) à base de biopolímero natural de celulose e polpa de madeira ajudam no controle de liberação de fármacos para o meio do ferimento. Visto que a celulose retém a umidade, é biocompatível e biodegradável, os hidrogéis de ANFC foram investigados para tratamento de feridas que demandavam cicatrização rápida e eficaz. O trabalho mostrou que a presença das fibras de celulose interfere no mecanismo de liberação de fármaco dos géis, provavelmente pela

alta densidade de carga superficial presente nas fibras AFNC que foram oxidadas com o tempo, assim, havendo liberação controlada de fármaco.

Winter, em 1962, apresentou ao mundo o primeiro curativo polimérico com informações sobre as condições adequadas para a cicatrização da ferida. A partir dessa descoberta, membranas poliméricas foram estudadas para o desenvolvimento de curativos sintéticos. Por volta de 1978, foram estudados curativos de materiais poliméricos à base de quitina, com o intuito de auxiliar a cura de feridas de difícil cicatrização, visto que as propriedades biológicas da quitina, como atividade antimicrobiana, natureza adesiva, antifúngica, resistência a condições ambientais e excelente permeabilidade ao oxigênio eram relevantes. Em adição, a quitina atua como um agente acelerador para o tratamento de feridas profundas com difícil cicatrização. O desenvolvimento de curativos para feridas usando hidrogéis, sendo esses à base de blendas ou compósitos, poderia promover o controle de propriedades desses materiais (KAMOON *et al.*, 2017).

## 2.2 Hidrogéis de PVA

O PVA (Figura 1) é proveniente da reação do acetato vinílico e álcool polivinílico de polimerização e hidrólise parcial (BISPO, 2009).

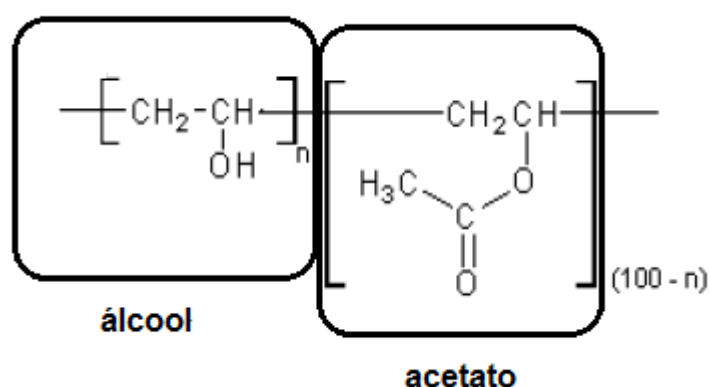


Figura 1. Fórmula estrutural do PVA. Adaptada de (Bispo, 2009).

O PVA é um material solúvel em água, apresenta excelentes: resistência química, propriedades físicas e ópticas, biodegradabilidade, entre outras. A fim de aperfeiçoar seu comportamento e suas propriedades, geralmente o PVA é combinado com outros polímeros (POPESCU, 2017).

Os hidrogéis de PVA podem ser reticulados por meio de duas rotas: física ou química. Para reticulação química há a necessidade de usar agentes de reticulação, como o glutaraldeído, que é um formaldeído (Figura 2). Esses reticulantes reagem com o PVA por meio de seu grupo hidroxila (OH) com o grupo aldeído do glutaraldeído, formando ligações covalentes (OLIVEIRA, 2015).

A reticulação química usando agentes reticulantes, depende da utilização de moléculas de baixo peso molecular com grupos reativos que reagem com as cadeias poliméricas produzindo reticulações entre elas (JODAR, 2014). A reticulação química por radiação gama seria limitada para esses géis, devido à segurança e alto custo. Por isso, a radiação UV é mais usada pelo seu baixo custo, eficiência, rapidez para a formação de gel e baixa toxicidade. O processo de

reticulação por radiação UV acontece pelo crescimento de radicais livres por meio da absorção de luz pelo polímero. A junção de dois polímeros forma ligação cruzada em uma rede tridimensional (Figura 3). Assim, os polímeros absorvem luz na faixa ultravioleta visível (250-550 nm), convertendo a energia em forma de intermediários reativos. A concentração do polímero, temperatura, tempo de reação, tipo de agente reticulante e de polímero e metodologia adotada são fatores importantes que influenciam o rendimento das reações (TEIXEIRA, 2013).

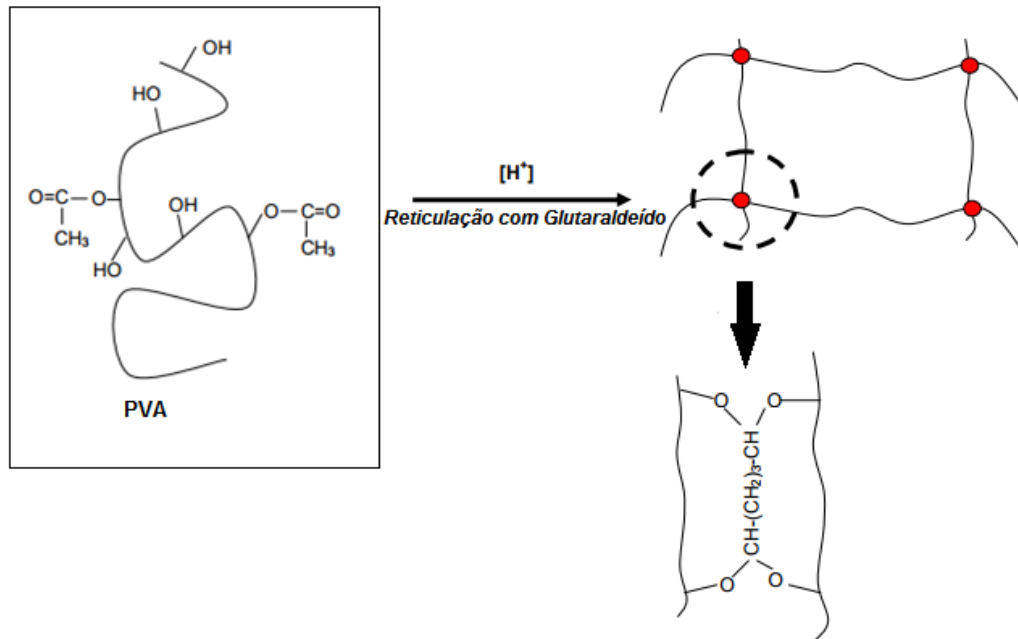


Figura 2. Reação do PVA e Glutaraldeído catalisada por ácido. Retirada de (SADAHIRA, 2012).

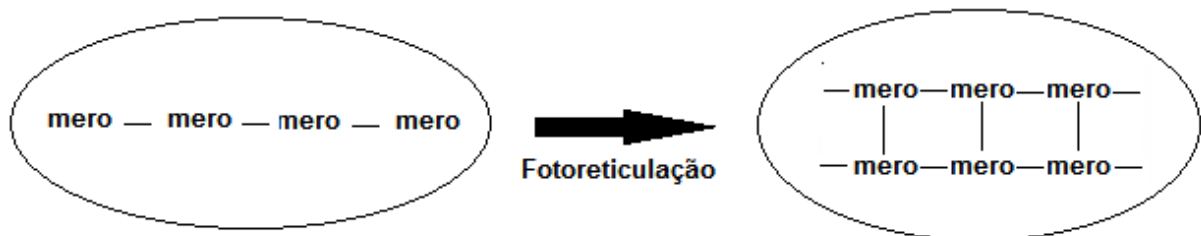


Figura 3. Esquema da reação no processo de fotoreticulação. Adaptado de (TEIXEIRA, 2013).

O PVA também pode ser reticulado fisicamente pelo processo de criogelificação, melhorando assim as propriedades mecânicas e de intumescimento, bem como esse método é notório pela sua atoxicidade. A criogelificação forma microcristais poliméricos que atuam como pontos de reticulação, resultando em alta resistência mecânica. A técnica de criogelificação consiste em ciclos de congelamento e descongelamento (às temperaturas abaixo de 0 °C e à temperatura ambiente respectivamente). A criogelificação permite que o filme se torne insolúvel em água (devido à formação de cristalitos), bem como apresente um alto grau de intumescimento. Quando o polímero é semicristalino, há a formação de cristais que podem ancorar as cadeias da parte amorfa (Figura 4). Os cristalitos são características de hidrogéis reticulados fisicamente (RODRIGUES, 2012).

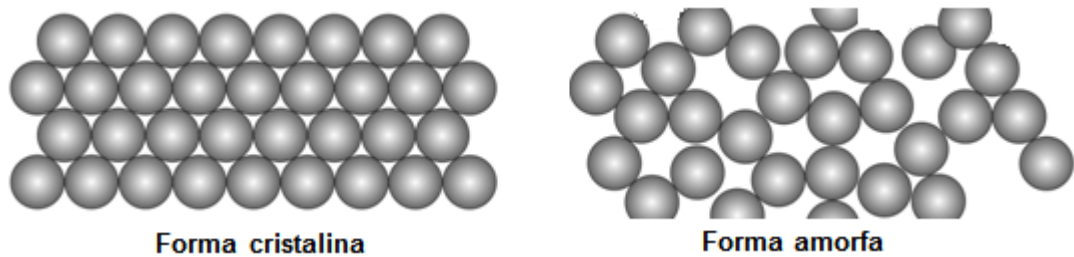


Figura 4. Fases em forma de cristais e amorfo. Adaptado de (RODRIGUES, 2012).

Charernsriwilaiwat *et al.* (2012), prepararam blendas de PVA com quitosana (CS) por meio da técnica de *electrospinning*. A CS foi dissolvida com hidroxibenzotriazol (HOBT), pirofosfato de tiamina (PFT) e ácido etilenodiamino tetracético (EDTA) em água destilada livre de solventes tóxicos. A morfologia e suas propriedades mecânicas, assim como o grau de intumescimento, foram investigados. O teste de citotoxicidade mostrou que as blendas de CS/PVA não eram tóxicas à pele humana. A mistura de CS – HOBT/PVA e CS-EDTA/PVA provaram ter atividade antibacteriana satisfatória contra a *S. aureus* e *E. coli*, e o teste *in vivo* mostrou a eficácia na cicatrização, apresentando melhores resultados que a gaze, com diminuição acentuada no tamanho da ferida durante a primeira semana de uso do CS – EDTA/PVA. As nanofibras do CS – EDTA/PVA apresentaram potencial para o uso em curativos de feridas por serem biodegradáveis, biocompatíveis e antibacterianas.

O PVA é um candidato em potencial para ser misturado com polímeros naturais e sintéticos devido à sua capacidade de formação de película, à sua solubilidade em água, biodegradação, biocompatibilidade e não carcinogenicidade. As blendas poliméricas contendo PVA visam agregar propriedades de ambos os polímeros, obtendo-se materiais com características físicas e mecânicas específicas (FERNANDES, 2013).

Blendas de sagu com PVA foram produzidas por meio do método de casting, para desidratação do acetato de etila por pervaporação. O método de reticulação foi realizada por meio de três diferentes tratamentos: usando glutaraldeído (reticulação química), tratamento térmico a 60 °C (reticulação física) e usando ambos, glutaraldeído e tratamento térmico (reticulação química e física). As propriedades intrínsecas das blendas de sagu/PVA foram determinadas por meio da técnica de espectroscopia na faixa do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), calorimetria diferencial de varredura (DSC) e análise termogravimétrica (TGA). O FTIR mostrou a diminuição da vibração do grupo hidroxila quando a blenda é reticulada quimicamente e o DSC mostrou aumento na temperatura de fusão após a reação de reticulação. A pervaporação apresentou uma melhor permeação a 60 °C na blenda não reticulada pelo fato da membrana ter uma superfície hidrofílica e plana (ALAMARIA *et al.*, 2015).

Blendas de PVA com plurônico são promissoras na aplicação de curativos para feridas. El – Aassar *et al.* (2016) testaram nanofibras de PVA com plurônico (PLUR) e Polietilenoimina (PEI) contendo variados teores de nanopartículas de dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub> NPs). A difração de raios X (DRX) mostrou alta cristalinidade das amostras; o tamanho médio das nanopartículas de TiO<sub>2</sub> e a morfologia da superfície foram analisadas por Microscopia eletrônica de transmissão (MET) e, para tal, as amostras foram preparadas pelo método sol-gel. O MET mostrou que as nanopartículas de TiO<sub>2</sub> apresentavam morfologia porosa e as nanofibras de PVA-Plur-PEI / TiO<sub>2</sub> tinham 255 nm, enquanto que as nanofibras de PVA-Plu-PEI apresentavam diâmetro médio de 220 nm. Os espectros de FTIR indicaram que os diferentes componentes interagiram entre si. As blendas de PVA-PLUR-PEI/TiO<sub>2</sub> podem ser eficazes no

tratamento de úlceras, na infecção da pele e na regeneração de tecidos, por apresentarem efeito antibacteriano contra organismos Gram-negativos.

O comportamento mecânico dos hidrogéis de PVA carregados com dimetilsulfóxido – DMSO foram estudados e submetidos a diferentes ciclos de criogelificação, onde foram feitos vários testes de tração cíclica e de falha. A fim de avaliar o comportamento hidrofílico do material (PVA/DMSO), o mesmo foi posto em meio aquoso, permitindo que parâmetros, como a hiperelasticidade e tensão residual, fossem medidos. Concluiu-se que a quantidade de ciclos de congelamento/descongelamento exerceu efeito significativo nos resultados, principalmente para os hidrogéis que tinham maiores concentrações de PVA (MASRI *et al.*, 2017).

Hidrogéis como filmes finos à base de xiloglucano foram sintetizados, com adição de PVA e glicerol para a produção de curativos para feridas. O PVA e o glicerol proporcionaram suavidade, alto grau de deformação e resistência ao serem combinados. A estrutura e as propriedades da rede foram caracterizadas por FTIR, análise térmica e morfológica, reologia, grau de intumescimento e citotoxicidade *in vitro*. Os filmes reticulados com e sem PVA e analisados por teste *in vitro*, apresentaram cito-compatibilidade. Também foi notado que nenhum componente tóxico foi absorvido pelo filme. As propriedades físicas e mecânicas de alguns hidrogéis à base de xiloglucano com ausência de citotoxicidade mostraram ser adequadas para o processo de cicatrização de feridas (AJOVALASIT *et al.*, 2017).

Curativos usando pectina também são uma alternativa para cicatrização de úlceras. Dutra e colaboradores prepararam filmes transparentes, macios, resistentes e flexíveis com 2 % de pectina, que é uma enzima proteolítica eficaz na aceleração do processo de cicatrização. Blendas de PVA-alginato de cálcio foram obtidas por solubilização e carregadas com pectina. As análises por FTIR mostraram a interação das misturas de PVA e AlgCa e o DSC indicou que as amostras dos filmes com pectina apresentaram miscibilidade. Também foram estudadas as propriedades mecânicas como a resistência à tração, alongamento e elasticidade. A citotoxicidade foi avaliada por XTT mostrando que as blendas não eram citotóxicas. Os resultados mostraram a miscibilidade da mistura, o aumento da capacidade de absorção de umidade e intumescimento à medida que a concentração de alginato aumentava. Em contrapartida, a resistência à tração diminuiu, porém não causou ruptura das blendas durante o teste de intumescimento. A viabilidade celular mostrou que as blendas não eram tóxicas. Com a estabilidade da pectina, foi possível preparar um curativo interativo e bioativo para feridas (DUTRA *et al.*, 2017).

He *et al.* (2017) usaram uma abordagem verde, simples e econômica para a preparação de blendas de PVA com sílica. Tais blendas apresentam potencial em aplicações biomédicas pela sua reatividade, biodegradabilidade e biocompatibilidade, porém a resistência mecânica limitava sua aplicação. O trabalho consistiu na preparação da blenda de PVA com sílica sericina e sintetizou nanopartículas de prata (AgNPs) *in situ* na superfície da blenda por redução da prata com auxílio de radiação UV. As blendas de PVA/Sericina apresentaram adequados valores de resistência à tração, grau de intumescimento, baixa perda de massa, retenção de água e higroscopicidade. O MEV, DRX, XPS e FT-IR indicaram que a mistura de PVA e sericina formaram uma rede através da formação de ligação de hidrogênio entre as cadeias da blenda, aumentando a estabilidade da sericina, bem como o desempenho mecânico, a capacidade de retenção de água e higroscopicidade das amostras. A irradiação UV e a modificação do AgNPs não afetaram a estrutura das blendas. Os testes microbiológicos mostraram que o filme AgNPs-sericina / PVA apresentaram atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *E. coli*.

### 2.3 PVA e Amido

O amido (Figura 5) é um dos mais abundantes polissacarídeo no mundo, é constituída quimicamente por (70%-90%) de amilopectina e (10-30%) de amilose. O amido é um biopolímero biodegradável, biocompatível, atóxico e de baixo custo, características que explicam sua aplicação em diversas áreas, como embalagens de alimentos, biomédica, engenharia tecidual entre outros (NGWABEBHOH *et al.*, 2016).

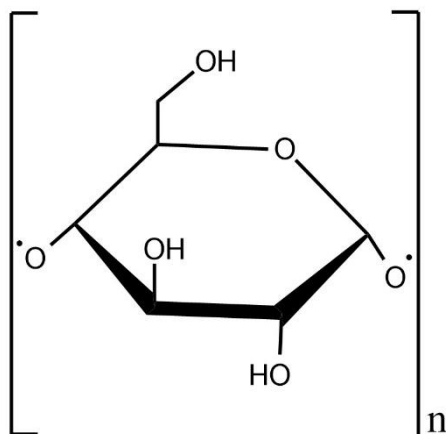


Figura 5. Estrutura do amido.

Zhai *et al.* (2002), estudaram a influência do amido nas propriedades dos hidrogéis de PVA preparados por irradiação. Observaram uma reação de enxerto entre o PVA e o amido, onde a amilose influenciou as propriedades do hidrogel PVA/Amido. As análises revelaram adequadas flexibilidade e elasticidade do hidrogel PVA/Amido para a aplicação em curativos. Foi observado que a resistência à tração era diretamente proporcional ao aumento da concentração de amido nas blendas. O grau de intumescimento dos hidrogéis diminuiu com a adição do amido devido a sua baixa hidrofiliçidade. As análises no FTIR mostraram uma reação de enxerto nas misturas de PVA/Amilose e PVA/Amido, sendo a amilose o principal componente reativo. O DSC indicou que o ponto de fusão do PVA aumentou após a adição do amido no PVA. A alteração da entalpia de fusão pós-irradiação pode ter ocorrido devido à reticulação do PVA. Os autores concluíram que o enxerto de amido teve influência positiva no comportamento térmico do PVA antes e depois da irradiação.

Também foram preparados hidrogéis de PVA/Amido com boro, com e sem reticulação. A reticulação foi realizada com glutaraldeído (blenda(FH)-ácido bórico (AB), blenda (FH)-glutaraldeído (GA), blenda (FH)-ácido bórico (AB)-glutaraldeído (GA)). A atividade antibacteriana foi investigada *in vitro*, mostrando que FH-AB-GA e FH-GA apresentaram moderada atividade contra a *E. coli*, porém, FH-AB não apresentou atividade antifúngica. As análises de FTIR não indicaram bandas senão àquelas dos componentes iniciais, revelando que os grupos funcionais do amido e do PVA não estabeleceram ligações cruzadas. A análise de TGA mostrou aumento da estabilidade térmica do amido nas blendas PVA/Amido-Boro. O DRX mostrou majoritariamente fase amorfa, onde a cristalinidade do PVA foi a responsável pela fase cristalina dos hidrogéis. Os hidrogéis apresentaram alto grau de intumescimento, independente do pH (BURSALI *et al.*, 2011).

As propriedades mecânicas e a resistência à água de filmes de PVA/amido (que são bastantes utilizados na fabricação de embalagens) são relativamente baixas quando comparadas a outros polímeros derivados do petróleo. É possível alterar as propriedades do amido ao combiná-lo com PVA e reticulá-lo. No trabalho de Jiang, verificou-se que a mistura PVA/amido

gelatinizado com inclusão de glicerol/ureia como aditivos apresentou uma temperatura de fusão maior que as misturas de PVA/amido não gelatinizadas. A adição de ácido cítrico aos filmes de PVA/amido com glicerol levou a produção de reticulações físicas entre PVA e o amido através de ligações de hidrogênio resistentes, tendo como resultado a estabilidade térmica dos filmes. Ele estudou os efeitos de alguns sais inorgânicos, como, LiCl, MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, CaCl<sub>2</sub> e AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O em contato com os filmes de PVA/amido. Esses sais apresentaram alta eficiência de plastificação para filmes de amido / PVA, devido a interação de hidrofilicidade entre os sais e a cadeia dos polímeros. Os resultados mostraram que, com a adição desses quatro sais, o teor de água de géis amido /PVA aumentou enquanto sua T<sub>g</sub> (temperatura de transição vítrea) diminuiu e as propriedades mecânicas do filme foram melhoradas, apresentando maior flexibilidade. O LiCl mostrou um aumento na taxa de absorção de água do filme amido/PVA, o AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O diminuiu a estabilidade térmica do amido/PVA, porém o MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O e CaCl<sub>2</sub> apresentaram melhores resultados como plastificantes para o filme amido/PVA. Quando 15% em peso de MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O e CaCl<sub>2</sub> foram adicionados, a ruptura de alongamento dos filmes de amido atingiram 418,83% e 434,80%, respectivamente (JIANG *et al.*, 2015).

Riyajan *et al.* (2015) pesquisaram o aumento da biodegradabilidade do PVA, através da produção de gel a base de copolímero entre PVA maleinado (PVAm) e amido de mandioca (AM). As análises do MEV mostraram a formação de poros na morfologia do copolímero. O hidrogel PVAm/AM apresentou alto grau de intumescimento inicialmente, seguido da estabilização, ocasionado pelo aumento da proporção de amido no material. A resistência a tração, como também a elasticidade e a biodegradabilidade do material foram adequadas. Em adição, o FTIR revelou a existência de banda relativa à presença de ácido carboxílico no hidrogel.

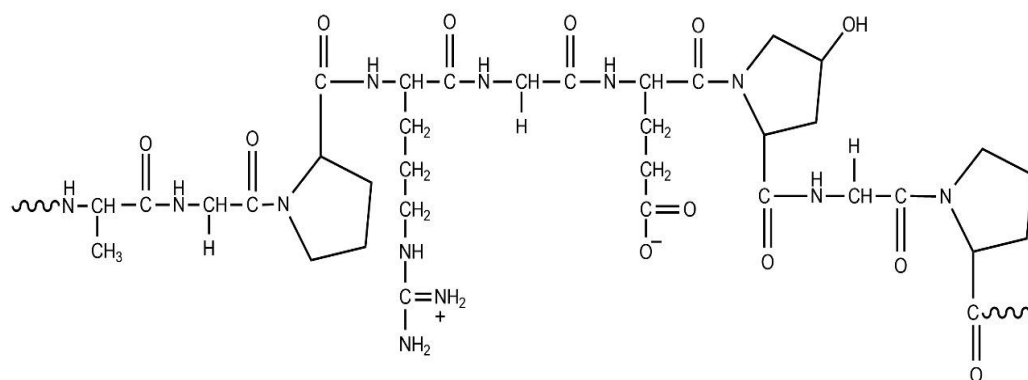
## 2.4 Amido e Mel

Os componentes minoritários presentes no mel (açúcares, enzimas e ácidos orgânicos) podem afetar a viscosidade do amido de milho dependendo do tipo de mel, concentração e pH, segundo Torley *et al.* (2004). A atividade da amilase presente no mel mostrou influência na viscosidade do amido com variação de pH. O Aumento do pH (4,0 a 5,5) reduziu a viscosidade do amido, onde com pH > 5,5, a atividade da amilase diminuiu, não tendo efeito na viscosidade do amido. Materiais desconhecidos presentes no mel também podem alterar a viscosidade do amido ou a atividade da amilase.

A ação do amido de gengibre foi estudada afim de estudar a atividade antifúngica do mel contra *C. albicans*. A *C. albicans* foi usada nas análises para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) de quatro tipos de méis de origem botânica. Os méis cítrico, jujuba, laranja e multifloral foram coletados na Argélia, os quais foram adicionados ao meio para determinação da concentração inibitória mínima aditiva (CIMA). A CIM dos quatros tipos de méis variou entre 38 % e 42 %, porém ao incubar o amido com o mel, o CIM diminuiu, o CIMA variou entre 32 % de mel com 4 % de amido e 36 % de mel com 2 % de amido. O uso de amido de gengibre ao mel seria uma alternativa para aumento da atividade antifúngica (MOUSSA *et al.*, 2012).

## 2.5 Gelatina e PVA para feridas

Gelatina (figura 6) é produzida pela hidrólise parcial do colágeno, que é a principal proteína estrutural da matriz extracelular dos tecidos conjuntivos dos animais. É Biodegradável com aplicações industriais, biomédicas e de fácil acesso (GELLI, 2017).



**Figura 6.** Estrutura da gelatina. Adaptada de (Fonte: Bortolotto, 2009).

Hidrogéis a base de quitosana (CS)/gelatina/PVA foram preparados para o tratamento de feridas pelo método de irradiação gama. As análises de FTIR mostraram interações de hidrogênio entre amina e hidroxila. A análise de MEV detectou microporos distribuídos uniformemente na superfície dos materiais. A coagulação de sangue na presença do hidrogel foi avaliada, onde os hidrogéis estimularam a coagulação, fato provavelmente relacionado à quitosana se ligar aos glóbulos vermelhos, estimulando a liberação de plaquetas e promovendo a coagulação do sangue. Os hidrogéis CS/gelatina/PVA apresentaram potencial para aplicação em curativos para feridas (FAN *et al.*, 2016).

Shamloo *et al.* (2018) introduziram microesferas de policaprolactona (PCL) em sistemas contendo PVA/Gelatina/Quitosana afim de alcançar um perfil de liberação controlada de fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) para acelerar a cicatrização de feridas. Foram feitos vários ensaios *in vitro* e *in vivo* para a caracterização do sistema. O hidrogel não mostrou sinais de toxicidade *in vitro*, e as células de fibroblastos foram capazes de proliferar dentro de duas semanas com base no teste de MTT [3- (4,5-Dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio]. A adição da quitosana e das microesferas no sistema melhoraram as propriedades antibacterianas do hidrogel e proporcionou uma liberação de ordem zero, diminuindo o tempo de degradação, respectivamente. O estudo *in vivo* (incluindo o processo de cicatrização, inflamação e formação de tecido epitelial, entre outros) indicaram que a liberação de bFGF (50% em 4 dias) a partir das microesferas de PCL contribuíram significativamente para a regeneração do tecido nas fases iniciais da cicatrização de feridas. Os hidrogéis PVA/Gelatina/Quitosana se mostraram eficazes para a cicatrização de feridas.

## 2.6 Gelatina e Mel

Diferentes tipos de hidrogéis são desenvolvidos no tratamento de feridas, estes quando são carregados com mel, podem acelerar o processo de cicatrização das feridas, como já foi citado anteriormente. Hidrogéis em folhas (FH) contendo quitosana, mel e gelatina (CS/mel/gelatina) foram desenvolvidos como curativos. As folhas se mostraram antibacterianas (contra *S. Aureus* e *E. Coli*) e com maior atividade que a quitosana e o mel separados. As avaliações toxicológicas mostraram que as folhas são atóxicas e não irritam a pele. Os testes *in vivo* foram feitos em coelhos da Nova Zelândia, com ferimento controlado na parte de trás da orelha, sendo tratados com as folhas, com pomada MEBO e com gaze esterilizada. Os resultados foram satisfatórios com a folha, mostrando que o tratamento durou menos de 12 dias, enquanto que o uso da pomada de MEBO ultrapassou 12 dias, bem como o grupo controle (sem tratamento) (WANG *et al.*, 2012).



## 2.7 CMC e NaCMC

A carboximetil celulose sódica NaCMC (Figura 7) é o produto do tratamento da celulose com hidróxido de sódio e ácido cloroacético. Os grupos hidroxila são substituídos por grupos carboximetil de sódio ( $\text{CH}_2\text{COONa}$ ), tornando o material solúvel em água (BISWAL, 2004). Por apresentar facilidade de hidratação, apresenta alta capacidade de intumescimento, embora mantenha-se elástica (CONTI *et al.*, 2007).

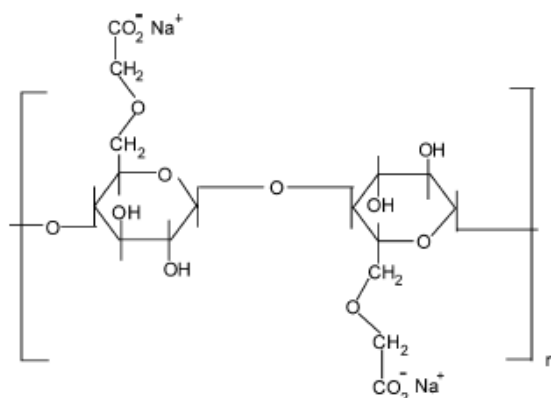


Figura 7. Estrutura do NaCMC. Retirada de (BISWAL, 2004).

As propriedades físico-químicas da NaCMC estão correlacionadas ao grau de substituição e sua homogeneidade na molécula, grau de polimerização e à pureza do produto. Quanto maior o grau de polimerização, maior será sua massa molar média e, por conseguinte, maior será a viscosidade do polímero. O grau de substituição está diretamente relacionado à solubilidade, estabilidade ao cisalhamento e ao comportamento reológico. A NaCMC é biodegradável pela ação de microrganismos, porém o processo é considerado lento. O NaCMC apresenta características viscoelásticas (capacidade de deformações elásticas e viscosas), bem como a propensão de formação de emulsão e filmes, acúmulo de água na rede, podendo ser empregada também como agente de suspensão (LAKSHMI *et al.*, 2017).

A NaCMC, além de estar presente em aplicações farmacêuticas, é usada na indústria alimentícia e na fabricação de bebidas, englobando 25 % do consumo global, sendo utilizada como emulsionante, estabilizador, espessante, entre outros (CASABURI *et al.*, 2017).

## 2.8 Hidrogéis de NaCMC

O estudo de Walker *et al.* (2003) mostrou que a hidratação de curativos de carboximetil celulose sódica (NaCMC) foi eficaz no aprisionamento de grandes quantidades de bactérias patogênicas, como *P. aeruginosa* e *S. aureus*, as quais foram imobilizadas nos interstícios das fibras intumescidas. A NaCMC apresenta propriedades mecânicas relativamente baixas, principalmente em seu estado intumescido, o que restringe sua aplicabilidade (WANG *et al.*, 2007). Em contato com um fluido, a NaCMC apresenta alta absorção, porém, pode perder sua configuração caso tenha baixa densidade de reticulações (AMBROSIO *et al.*, 2011).

Os hidrogéis a base de NaCMC foram estudados por Chen *et al.* (2017) a fim de analisar sua capacidade de cura, de ser esterilizada e fotoluminescência. Os hidrogéis apresentaram cor azul esverdeada sob luz ultravioleta e 95 % de eficiência na cicatrização da ferida. Eles apresentaram elasticidade de 2,5 vezes o seu tamanho original e facilidade de produção, sendo promissores materiais para curativos.

Um recente estudo sobre hidrogéis contendo cloridrato de lidocaína com carboximetil celulose em uma forma ácida foi testado utilizando o processo de dissolução. Com isso, obteve-se uma matriz insolúvel e um filme manipulável em sua forma úmida. Os hidrogéis apresentaram superfície ácida para a aplicação da ferida, bem como distribuição uniforme do fármaco na matriz. A matriz insolúvel apresentou 90 % de liberação do fármaco em 15 minutos, ou seja, obteve-se uma ação anestésica quase imediata. As amostras apresentaram baixo grau de intumescimento (baixa retenção de exsudato) e rápida liberação do fármaco, porém a estabilidade a longo prazo requer maiores análises, bem como são necessários testes *in vitro* (VINKLÁRKOVA *et al.*, 2017).

Materiais nanocompósitos de óxido de grafeno (OG), NaCMC e alginato (ALG) foram caracterizados em um recente estudo. As misturas foram preparadas pelo método de mistura-*evaporação em solução*. O óxido de grafeno e o alginato aumentaram a miscibilidade da NaCMC. O compósito apresentou maior resistência à tração e módulo de Young, bem como a presença de ligação de hidrogênio entre os polímeros. As blendas OG/CMC/ALG se apresentaram menos estáveis e com maior módulo de armazenamento que a blenda CMC/ALG (YADAV *et al.*, 2014).

Capanema *et al.* (2018) sintetizaram e caracterizaram blendas a base de NaCMC e PEG (polietilenoglicol), reticulados com ácido cítrico, para reparação da pele. O material se mostrou superabsorvente, com grau de intumescimento entre 100 % e 500 %, conforme a concentração do reticulante e do PEG. Os materiais não apresentaram citotoxicidade, apresentaram alta capacidade absorção de água e baixa degradação. Tais materiais mostraram-se promissores para cicatrização e regeneração do tecido.

Hemorragias em feridas são bastante comuns, sendo que naquelas mais graves há perda do controle do sangramento, retardando a cicatrização. Agentes termostáticos (materiais que controlam o sangramento em coagulopatia traumática aguda) em conjunto com a NaCMC foram estudadas e preparadas blendas a base de termostato biocompatível: óxido de polietileno e NaCMC reticulados por radiação ionizante. A análise das blendas por FTIR revelou a formação de ligações de hidrogênio e degradação por radiação. Os ensaios *in vitro* demonstraram alta capacidade de adesão plaquetária com rápida coagulação, sendo considerados eficazes para a aplicação (BARBA *et al.*, 2018).

## **2.9 Blendas PVA – NaCMC**

Blendas de PVA contendo Celulose e NaCMC foram estudadas por Ibrahim *et al.* (2013) afim de caracterizar suas propriedades físicas por FT-IR, TGA, DSC e MEV. O FT-IR mostrou uma diminuição da banda de absorção do grupo OH nas blendas, resultante da formação da ligação entre NaCMC e PVA ou Celulose e PVA. A análise térmica da blenda de PVA/NaCMC e PVA/Celulose apresentaram estabilidade menor que o PVA puro, podendo estar relacionada com suas temperaturas de transição, possivelmente devido à oxidação parcial dos grupos OH presentes nas cadeias do polímero. No teste de dessalinização, contendo 0,2 % de NaCl, observou-se que as blendas contendo NaCMC e celulose foram capazes de reduzir a quantidade de sal da solução em 15 % e 25 %, respectivamente. O transporte de umidade também foi reduzido pela presença de celulose e NaCMC.

Filmes a base de cloreto de quitosano de N-(2-hidroxil) propil-3-trimetilamônio (HTCC), PVA e carboximetil celulose sódica (NaCMC) foram preparados por dissolução. Os materiais das blendas HTCC/PVA/NaCMC interagiram por ligação de hidrogênio e apresentaram miscibilidade parcial. As blendas de PVA/HTCC apresentaram superfície com baixa

rugosidade, embora as blendas PVA/HTCC/NaCMC apresentassem maior rugosidade com o aumento da NaCMC. A formação de ligações de hidrogênio entre os grupos OH da HTCC, PVA e NaCMC levou à diminuição da flexibilidade da blenda e aumento da rigidez do material. As blendas a base de PVA/HTCC/CMC apresentaram aumento no grau de intumescimento se comparadas àquelas a base de PVA/HTCC, devido à natureza hidrofílica da NaCMC, que aumentou a absorção de água. Os filmes contendo 40 % HTCC apresentaram atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *E. coli* (HU *et al.*, 2017).

## 2.10 Mel

A Meliponicultura tem como objetivo principal a obtenção de mel através de abelhas que não possuem ferrão, enquanto que a *Apicultura* coleta mel de abelhas *Apis mellifera*. No Brasil há legislações que visam regular a qualidade do mel, própolis, entre outros (NOGUEIRA-NETO, 1997).

A composição dos méis é variável, assim como o conjunto de produtos naturais, porém os valores de suas propriedades são regulamentados. A umidade do mel provoca alteração em seu escoamento, causando imperfeições na sua cristalização, visto que a baixa viscosidade não permite a formação dos cristais. Os açúcares redutores podem afetar suas propriedades de cristalização (capacidade de formar finos cristais). Os minerais são responsáveis pela cor do mel e também são responsáveis por alterar o sabor dos mesmos, entre outras características (FERREIRA *et al.*, 2009).

O mel é usado no processo de tratamento de enfermidades, visto que suas propriedades peculiares são conhecidas há milhares de anos, no qual dentre elas se destacam a atividade cicatrizante em queimaduras, em feridas provocadas pela falta de locomoção (vascularização), dentre outros. O mel é eficaz no processo de cicatrização pois auxilia na regeneração dos tecidos, reduzindo a dor e a inflamação ao promover ambiente úmido e inibição do crescimento de bactérias (RODRIGUES, 2012).

O mel apresenta grandes quantidades de carboidratos, proteínas, lipídios, vitaminas, minerais e aminoácidos que interferem na cicatrização da ferida. Devido à variedade de abelhas e seus tipos de méis, há diferentes teores de substâncias medicinais. Os mecanismos de ação do mel na cicatrização de feridas se devem principalmente pela formação de peróxido de hidrogênio, acidez, fenóis, óxido nítrico e alta osmolalidade. O mel estimula o crescimento do tecido epitelial, promove o debridamento autolítico, acelerando a atividade anti-inflamatória que acelera o processo de cicatrização (ORYAN *et al.*, 2016).

## 2.11 Mel de Manuka

O mel de Manuka é produzido a partir de planta nativa da Nova Zelândia e da Austrália. O mel de Manuka tem sido muito usado por suas propriedades antibacterianas, embora o mecanismo de ação desse mel permaneça inconclusivo (KARASAWA *et al.*, 2017). Dentre os mecanismos relativos à ação antimicrobiana do mel tradicional, se destaca a produção de peróxido de hidrogênio através da enzima de glucose oxidase, logo após o contato do mel com a ferida. Destacam-se também a atividade antioxidante, a acidez (pH entre 3,5 e 4,5) e a baixa atividade da água. Embora a atividade do mel de Manuka esteja em estudo, ele acelera a cicatrização das feridas, diminuindo a inflamação e neutralizando o odor provocado pelas bactérias (TAVAKOLI *et al.*, 2017). A enzima Urease produz a amônia e permite a adaptação das bactérias a um ambiente ácido. O metilglioxal (MGO) e a dihidroxiacetona precursora

(DHA) presentes no mel de manuka inibem a urease, a fim de promover uma melhor cicatrização (RUCKRIEMEN *et al.*, 2017).

Abd El-Malek *et al.* (2017) analisaram o mel de manuka em pacientes com feridas infectadas em um hospital em Alexandria, Egito. A análise da atividade antibacteriana do mel de Manuka mostrou ser eficaz contra *S. aureus*, *S. pyogenes*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *P. mirabilis*. O mel de Manuka apresentou baixo teor de glicose e alto teor de proteínas, que podem ser eficazes na atividade antibacteriana e de cicatrização da ferida. Os hidrogéis a base de mel de manuka e quitosana desenvolvidos eram transparentes, elásticos e flexíveis, adequados para todos os tipos de feridas. A avaliação clínica mostrou que os hidrogéis absorveram exsudado. Os géis aceleraram a cicatrização e mostraram ter atividade antibacteriana. Os resultados *in vivo* mostraram que tempo máximo de ação bactericida dos géis é de 12 horas. O mel de Manuka atua como um anti-inflamatório, ajudando na formação de tecido, e removendo também o excesso de exsudato.

## 2.12 Hidrogéis contendo mel

Hidrogéis carregados com mel foram desenvolvidos para a cicatrização de feridas. O mel de melaleuca com armazenamento de aproximadamente 2 anos em temperatura ambiente manteve todas suas propriedades. O mel esterilizado por radiação, testado em ratos, estimulou a cicatrização de feridas e de queimaduras. O mel influenciou na inflamação, reestruturando o tecido quando comparado com o uso de pomada de sulfadiazina de prata. O mel de melaleuca ao ser incorporado em gel, reticulado e esterilizado usando feixe de elétrons, auxiliou na cicatrização, e curativos contendo 6 % de mel proporcionaram ambiente úmido e contribuíram para reepitelização (YUSOF *et al.*, 2007).

O mel foi comparado com uma membrana bioreabsorvível padrão, quando combinado com a NaCMC para a formação de curativos pós-operatórios de adesão intra-uterina (PAIU) em ratos. Ao comparar os dois tipos de dispositivos anti-adesivos: membrana de barreira e mel, ambos reduziram a formação de PAIU nos casos de aplicação imediatamente antes do fechamento da laparotomia (EMRE *et al.*, 2009).

Redes de nanofibras de PVA/mel foram produzidos por eletrospinning afim de avaliar a liberação de fármaco. De acordo com o MEV e microscopia de força atômica (AFM), as nanofibras PVA/mel apresentaram-se uniformes contendo aproximadamente 40 % em peso de mel. Observou-se que o aumento da proporção de mel fez com que o diâmetro das fibras diminuísse. As nanofibras foram carregadas com dexametasona em diferentes concentrações, onde o diâmetro das fibras diminuiu com o aumento de dexametasona. A liberação de fármaco nas fibras de PVA e PVA/mel se deu em 1 h. Tais géis podem ser aplicados como curativo para diversos tipos de feridas (MALEKI *et al.*, 2013). Nanofibras de PVA/mel produzidas por *eletrospinning* foram testadas na reconstrução do tecido epitelial, visto que o PVA e o mel são biocompatíveis e podem regenerar a pele, embora a alta concentração de mel resultou em propriedades inadequadas (WANG *et al.*, 2013).

Combinação de três componentes PVA/carboximetilato de quitosana (CM-quitosana)/Mel foram usados para a fabricação de hidrogéis. Foram preparadas blendas usando a técnica de irradiação combinada com criogelificação. As blendas foram preparadas com diferentes concentrações de polímeros e doses distintas de irradiação. Os géis apresentaram grau de intumescimento adequado e inibição no crescimento da bactéria *E. Coli*, e em comparação com a maioria dos hidrogéis (como o PVA/CM-quitosana), os hidrogéis PVA/CM-quitosana

carregados com mel apresentaram vantagens pela rapidez na cicatrização de feridas de camundongos (AFSHARI *et al.*, 2015).

Hidrogel de PVA carregado com alta concentração de mel e reticulado com bórax foi preparado, onde a presença do mel, além de resultar em atividade antibacteriana, também demonstrou alta viabilidade celular e proliferação. A reticulação resultou em liberação prolongada do mel, levando ao processo de cicatrização. A concentração do reticulante aumentou a estabilidade mecânica do hidrogel PVA/mel, evitando degradação no processo de intumescimento (TAVAKOLI *et al.*, 2017).

Os hidrogéis de PVA são aptos a serem usados como curativos por apresentarem biocompatibilidade, alta capacidade de intumescimento, atoxicidade e baixo custo. Ao longo da revisão foi observado que as propriedades dos hidrogéis de PVA podem ser melhoradas ao combiná-lo com polímeros naturais, como o amido, NaCMC e gelatina. O mel pode ser uma alternativa positiva no tratamento de feridas pela sua alta capacidade de cicatrização e propriedades antibacteriana.

## CAPÍTULO III – MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo serão descritos os polímeros e reagentes utilizados, assim como os métodos de caracterização utilizados. Também se encontram neste capítulo os procedimentos para o preparo dos hidrogéis, sua caracterização microestrutural, análise térmica, cinética de liberação de mel, grau de intumescimento, avaliação microbiológica das amostras com e sem mel, modelo cinético e análise estatística das amostras.

### 3.1 Materiais

Dentre os materiais utilizados para manufatura dos hidrogéis, tem-se: Poli (álcool vinílico) - PVA, Mw 85.000-124.000 g/mol, 99 % hidrolisado, Sigma-Aldrich; gelatina Ph Eur, Sigma-Aldrich; carboximetil celulose sódica (NaCMC), Mw ~250.000 g/mol, Sigma-Aldrich; amido de batata, Sigma-Aldrich; Mel de Manuka, Doctor 100 % mel, Nova Zelândia e o antifúngico ciclopirox oxalamina (Prati Donaduzzi®).

### 3.2 Solubilização e criogelificação

#### 3.2.1 Preparo dos géis de PVA Puro

Para o preparo das amostras de PVA sem mel, foram pesadas aproximadamente 10 g de Poli(álcool vinílico), solubilizadas em 100 mL de água deionizada. A solubilização do PVA aconteceu a ~ 85 °C, sob agitação mecânica durante aproximadamente 3 horas. Após a solubilização, a agitação foi mantida até que a solução atingisse a temperatura ambiente em ~ 25 °C, sendo adicionadas 16 gotas do antifúngico.

Em seguida, foram dispostos 10 mL da solução por placa de petri ( $\Phi$  90 cm) e 1 mL por poço (placa de 24 poços). As amostras foram submetidas ao primeiro ciclo de criogelificação: sob temperatura de ~ -10 °C durante 1 hora, seguido de exposição à temperatura ambiente por 40 min. Em seguida, uma nova camada (solução) foi adicionada (segunda camada) e seguiu-se o 2º ciclo de criogelificação. O mesmo processo foi repetido até a adição da terceira camada, sendo este o último ciclo. As amostras foram encaminhadas à estufa a 53 °C, durante 30 horas.

#### 3.2.2 Preparo dos géis de PVA com Mel

No preparo das amostras de PVA com adição de mel, foram pesadas em aproximadamente 15 g de Poli(álcool vinílico) e solubilizadas em 135 mL de água deionizada nas mesmas condições de temperatura e agitação mecânica descritas. Entretanto, foram adicionados 5 mL de mel na segunda camada e 2,5 mL de mel na terceira camada, como é demonstrado na Tabela 1. As amostras foram secas em estufa a 53 °C por 30 horas.

**Tabela 1.** Tabela do preparo das blendas de PVA/ mel e PVA/polímero natural/mel.

<b>Blendas de PVA/mel</b>				
<b>Camadas</b>	<b>Solução</b>			<b>Criogelificação</b>
	PVA	Água	Mel	
<b>1º</b>	45 mL de X% PVA	5 mL	-	1º Ciclo
<b>2º</b>	45 mL de X% PVA	-	5 mL	2º Ciclo
<b>3º</b>	45 mL de X% PVA	2,5 mL	2,5 mL	3º Ciclo
<b>Blendas de PVA/polímero Natural</b>				
<b>1º</b>	45 mL de X% PVA/polímero natural	5 mL	-	1º Ciclo
<b>2º</b>	45 mL de X% PVA/ polímero natural	-	5 mL	2º Ciclo
<b>3º</b>	45 mL de X% PVA/ polímero natural	2,5 mL	2,5 mL	3º Ciclo

### **3.2.3 Preparo das blendas de PVA sem (SM) e com mel (CM)**

Para o preparo das amostras de PVA/(NaCMC ou gelatina ou amido) sem mel, foram pesadas aproximadamente 12 g de Poli(álcool vinílico) e 3 g do polímero natural, e solubilizadas em 150 mL de água deionizada (Tabela 1). O PVA foi solubilizado juntamente com cada polímero natural a temperatura de, aproximadamente, 80 °C, sob agitação mecânica durante 3 horas. Após a solubilização, a agitação da mistura permaneceu até que esta atingisse a temperatura ambiente aproximadamente 25 °C, sendo adicionadas 24 gotas do antifúngico.

O processo das camadas sucedeu igual em todas as blendas; foram dispostas 10 mL da mistura por camada em cada placa de petri com diâmetro de 90 mm e na placa de 24 poços, sendo vertido 1 mL / poço, iniciando o primeiro ciclo de criogelificação, sendo as camadas adicionadas, os ciclos de criogelificação e a secagem similares aqueles descritos na amostras de PVA.

Os hidrogéis PVA/polímeros naturais com a adição de mel foram preparadas seguindo a metodologia descrita para preparo das blendas, entretanto foi realizada a adição de mel em diferentes concentrações nas camadas (como descrito na amostra PVA-mel).

### **3.3 Teste de Intumescimento**

As amostras secas foram cortadas (peso normalizado) e imersas em volume controlado de soro fisiológico à temperatura ambiente. O grau de intumescimento foi calculado pela medida de peso das amostras em intervalos regulares (0,5, 1, 2, 4, 24, 48, 72, 96) h, equação 1. Após o intumescimento, as amostras foram retiradas do meio, secas em estufa e pesadas para quantificação de perda de massa e fração gel das amostras, segundo as equações 2 e 3 (OLIVEIRA *et al.*, 2014) (LAM *et al.*, 2016).

$$GI = \frac{M_I - M_{S.original}}{M_{S.original}} * 100 (\%) \text{ Equação 1}$$

$$PM = \frac{M_{S.original} - M_{S.final}}{M_{S.original}} * 100(\%) \text{ Equação 2}$$

$$FG = 100 \frac{M_{S.final}}{M_{S.original}} \text{ Equação 3}$$

Sendo GI o grau de intumescimento;  $M_I$  a massa intumescida;  $M_{S.original}$  a massa seca antes do intumescimento; PM a perda de massa;  $M_{S.final}$  a massa seca após o intumescimento e FG a fração gel.

### 3.4 FTIR

A caracterização de possíveis interações entre as materiais foi identificada por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier – FTIR, equipamento Perkin Elmer, na faixa de comprimentos de onda do infravermelho médio (4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$ ), 32 scans/amostra. A análise realizada no Laboratório Multiusuário da COPPE/UFRJ.

### 3.5 DSC

As amostras de 3,5 mg pré-condicionadas a 75 % de umidade relativa foram analisadas em DSC Q200 (TA Instruments, Estados Unidos). Os termogramas foram registrados na faixa de aquecimento entre 20 e 260 °C, taxa de aquecimento de 10 °C/min, seguido de resfriamento à taxa de 20 °C/min. A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) e a temperatura de fusão das amostras foram determinadas a partir da segunda curva de aquecimento para remoção da história térmica.

### 3.6 Análise em UV-Vis

#### 3.6.1 Análise de liberação de mel

Para analisar a liberação de mel, foi realizada a análise em espectrofotômetro na faixa de comprimento de onda Ultravioleta-visível (UV-Vis) do meio de intumescimento dos filmes durante 4 dias de imersão. Alíquotas de 3 mL de cada meio foram analisadas no equipamento de UV-Vis (equipamento Even), no comprimento de onda de 500 nm. A solução referência utilizada para comparação foi água deionizada. Foi construída uma curva de calibração de forma a quantificar a quantidade de mel liberado. Para isso, foram geradas várias soluções variando a concentração do mel para a construção da curva de calibração.

#### 3.6.2 Modelo cinético

O estudo da cinética de liberação do mel foi feito através da aplicação de modelos cinéticos, onde foram utilizadas as médias dos resultados experimentais encontrados para a determinação do GI. A equação simples, semi-empírica, que representa a liberação de fármacos em polímeros é apresentada na equação 4 (KORSMEYER *et al.*, 1983; PEPPAS, 1985).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \text{ Equação 4}$$

Sendo  $\frac{M_t}{M_\infty}$  a liberação fracionária; k a constante cinética; t o tempo de exposição e n o coeficiente de difusão, característico do mecanismo de liberação por difusão.

O coeficiente de difusão (D) foi obtido para o ponto máximo de liberação de mel de Manuka pelo tempo, de acordo com a segunda lei de Fick (BAKER, 1974), equação 5 (Sendo D o



coeficiente de difusão e  $l$  a espessura da amostra). As espessuras das amostras foram medidas por um micrômetro digital (Datamed). O Desvio Relativo Médio (DRM) para as medidas foi calculado por meio da equação 6.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4\left(\frac{Dt}{\pi l^2}\right)^{1/2} \text{ Equação 5}$$

$$DRM = \frac{\sum (X_{tab} - X_{calc})}{X_{tab}} \text{ Equação 6}$$

Os parâmetros estimados, assim como o desvio relativo entre os dados experimentais e preditos pelos modelos, como o valor da espessura das amostras com mel, são apresentados no item 4.4.

### 3.7 Ensaio microbiológico

#### 3.7.1 Ensaio dos biofilmes

A atividade antimicrobiana dos filmes foi realizada segundo o método ASTM E2180-07(2012) com modificações. Primeiramente, preparou-se uma suspensão de células de *S. aureus* (ATCC 6538), com turbidez ajustada na escala 5 de MacFarland (correspondente a  $10^8$  UFC/mL).

Os polímeros foram dispostos em placas contendo 24 poços (contendo 1 mL de meio de crescimento) e incubados na estufa por 24 h a 36 °C e, após a incubação, foram adicionados 1,8 mL de solução tampão (diluição  $10^{-1}$ ). Foram preparadas diluições decimais subsequentes até  $10^{-4}$  e a semeadura foi realizada pela técnica da microgota. O experimento foi realizado em triplicata e sua turbidez foi observada após 24 h de exposição. A análise foi realizada no Laboratório de microbiologia situado no Instituto de Tecnologia da UFRRJ.

#### 3.7.2 Ensaio de difusão em ágar

A atividade antimicrobiana dos extratos de mel de Manuka foi determinada de acordo com o método de difusão em ágar descrito por Kirby e Bauer (1966). Foi preparado um inóculo em caldo BHI (brain heart infusion) para *S. aureus* em ágar PCA (Ágar Padrão utilizado para a contagem de bactérias em água). Uma alçada da segunda transferência foi inoculada e incubadas em estufa a 36 °C por 24 h. Desta uma alçada de micro-organismos em 3 mL de solução peptonada foi ressuspensa, de forma que abrangesse, aproximadamente  $2 \times 10^8$  UFC/mL, cuja turbidez é equivalente ao tubo nº 5 da escala de Mc Farland. Diluiu-se cerca de 100 vezes e inoculou-se 0,1 mL da suspensão celular em placas de ágar Mueller Hinton com auxílio de uma alça drigalski. Furou-se poços nas placas com diâmetro de 0,75 cm com auxílio de furador estéril, e inoculou-se 50 µL de cada extrato. As placas foram incubadas a 36 °C por 24 h, quando então o diâmetro das zonas claras de inibição de crescimento ao redor de cada poço foi medido com auxílio de um paquímetro.

### 3.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada empregando a análise ANOVA two-way e o teste Tukey (para avaliação da diferença entre pares) mediante do programa Origin Pro 8.0, com 95% grau de confiança. Os fatores grau de intumescimento no equilíbrio (GIE) e liberação de mel de Manuka foram avaliados, onde os níveis usados foram tipo de polímero (4 níveis, PVA, PVA-CMC, PVA-amido, PVA-gelatina) natural e mel das amostras (2 níveis, com e sem mel).

## CAPÍTULO IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados todos os resultados obtidos, como a caracterização dos hidrogéis, avaliação do modelo cinético, liberação de mel para o meio, grau de intumescimento, análise térmica e ensaio microbiológico e suas respectivas discussões.

### 4.1 FTIR

As interações entre os componentes das blendas, bem como com o mel de Manuka, foram identificados por FTIR.

No espectro do PVA, (Figura 8), tem-se as bandas em:  $3260\text{ cm}^{-1}$ , relativa ao estiramento O-H das ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares;  $2940\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à vibração de estiramento da ligação C-H;  $1650\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=O;  $1559\text{ cm}^{-1}$  relacionado ao estiramento C=C;  $1415\text{ cm}^{-1}$  devido a vibração em balanço da ligação C-H;  $1329\text{ cm}^{-1}$ , atribui-se a combinação das vibrações de grupos C-H + O-H e à torção da ligação CH<sub>2</sub>;  $1237\text{ cm}^{-1}$ , estiramento C-C.  $1142\text{ cm}^{-1}$ ,  $1088\text{ cm}^{-1}$  e  $917\text{ cm}^{-1}$  correspondem aos estiramentos C-O-C, C-O e C-H, respectivamente;  $837\text{ cm}^{-1}$  representa o estiramento C-C e vibração fora do plano C-H (OLIVEIRA *et al.*, 2015; DOS SANTOS *et al.*, 2016).

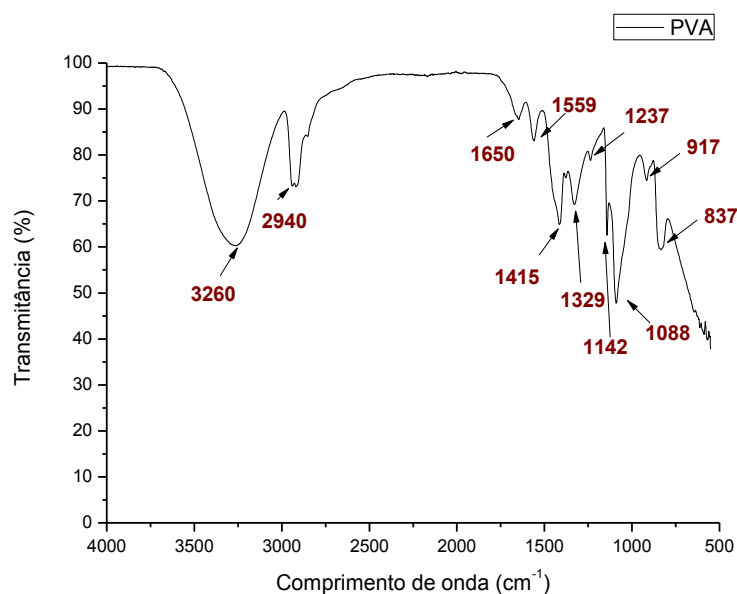
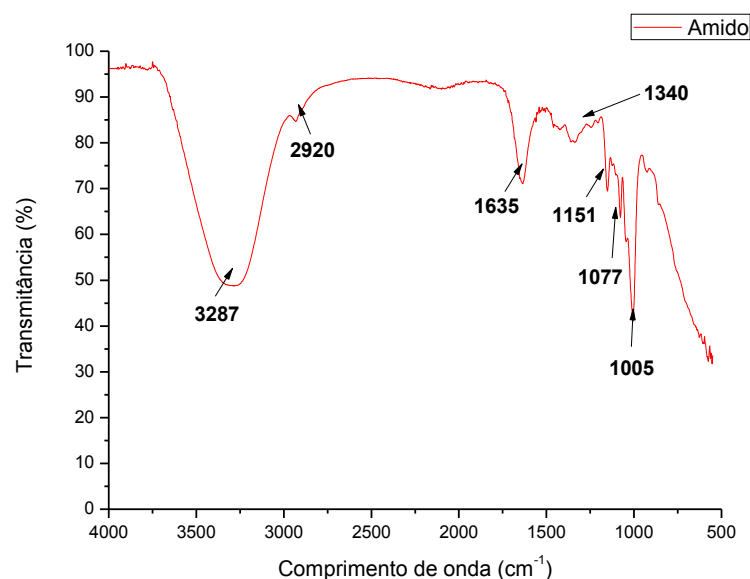


Figura 8. Espectro de FTIR do PVA.

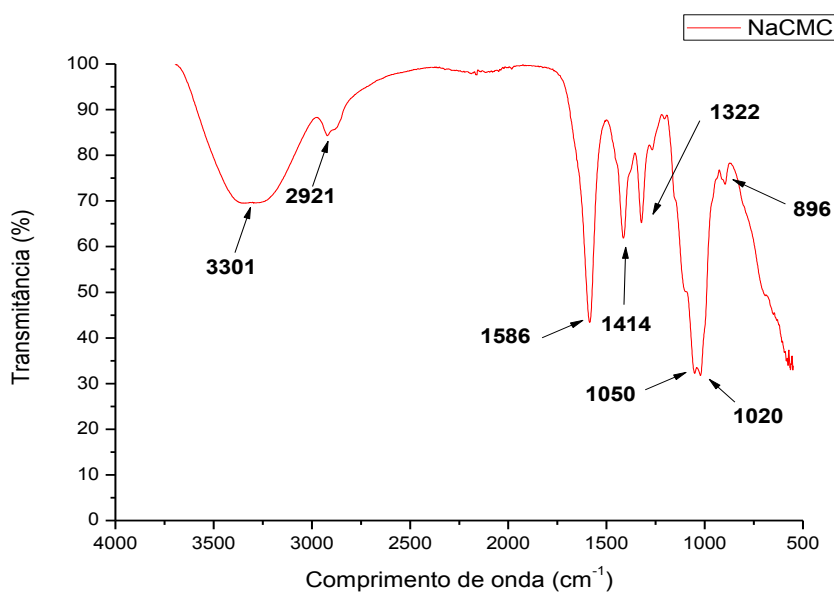
No espectro do amido de batata (Figura 9), observam-se as bandas em:  $3287\text{ cm}^{-1}$ , estiramento das ligações de O-H livres e das ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares;  $2920\text{ cm}^{-1}$ , estiramento da ligação CH associada a grupos metila;  $1635\text{ cm}^{-1}$ , relacionada a vibração da água ligada ao amido;  $1340\text{ cm}^{-1}$ , flexão da ligação C-H;  $1151\text{ cm}^{-1}$ , estiramento das ligações C-O + C-C + C-OH;  $1077\text{ cm}^{-1}$  vibração de flexão C-O ou C-O-H;  $1005\text{ cm}^{-1}$ , vibração de flexão da ligação C-OH (KHAN *et al.*, 2013; JIVAN *et al.*, 2014; WARREN *et al.*, 2016).



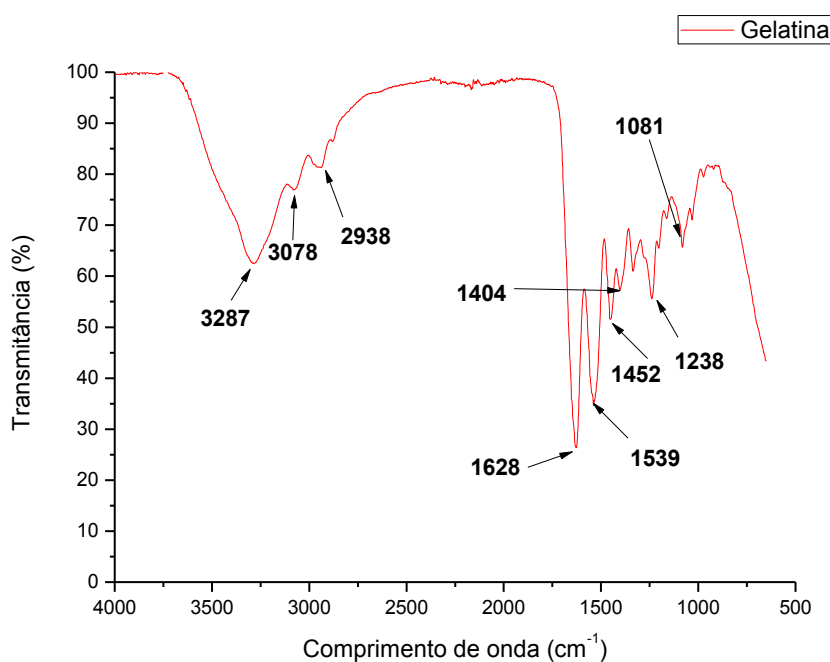
**Figura 9.** Espectro de FTIR do Amido de batata.

Na análise do espectro do NaCMC (Figura 10), foram identificadas as bandas em: 3301  $\text{cm}^{-1}$ , estiramento do grupo O-H; 2921  $\text{cm}^{-1}$ , vibração da ligação C-H; 1586  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao grupo C=O; 1414  $\text{cm}^{-1}$ , estiramento simétrico de  $\text{CH}_2$ ; 1322  $\text{cm}^{-1}$ , vibração de flexão e de deformação simétrica de  $\text{CH}_2$ ; 1050  $\text{cm}^{-1}$ , vibração de torção  $\text{CH}_2$ , alongamento primário  $\text{CH}_2\text{OH}$  e alongamento C-H; 1020  $\text{cm}^{-1}$ , alongamento C-O-C; 896  $\text{cm}^{-1}$ , referente a vibração de ligações da glicose (CASABURI *et al.*, 2018; LAKSHMI *et al.*, 2017; SIQUEIRA *et al.*, 2015; TALEB *et al.*, 2009).

A gelatina utilizada para preparo dos géis foi avaliada separadamente e seu espectro de FTIR (Figura 11), mostrou bandas nos seguintes números de onda: A região situada em 3100-3500  $\text{cm}^{-1}$  é característica da presença de água livre; 3078  $\text{cm}^{-1}$ , relacionada a vibração da ligação C-H; 2938  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente a vibração de  $\text{CH}_2$ ; 1628  $\text{cm}^{-1}$ , associado a amina I - estiramento vibracional de grupo CO; 1539  $\text{cm}^{-1}$ , deformação no plano de N-H e estiramento da ligação C-N de amida II; 1404  $\text{cm}^{-1}$ , deformação simétrica de C-H; 1238  $\text{cm}^{-1}$ , vibração de deformação da ligação N-H e estiramento da ligação C-N de amida III; 1081  $\text{cm}^{-1}$ , vibração da ligação  $\text{CH}_3$  (HANANI *et al.*, 2011; FAN *et al.*, 2016; CHIOU *et al.*, 2013).

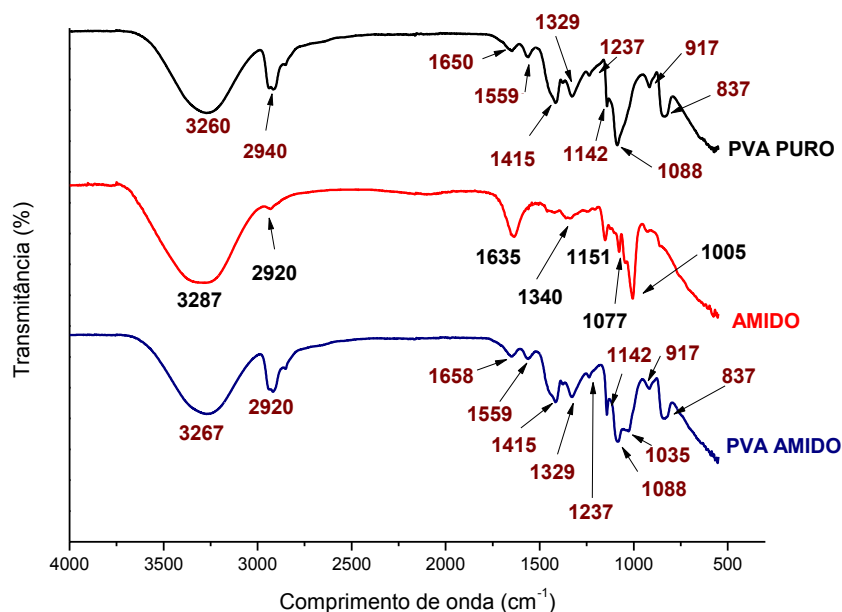


**Figura 10.** Espectro de FTIR da carboximetil celulose sódica (NaCMC).



**Figura 11.** Espectro de FTIR da Gelatina.

Observando o espectro do hidrogel PVA-Amido (Figura 12), nota-se semelhança com o espectro do PVA, o que pode estar correlacionado com a maior concentração de PVA (90 %) na blenda. Porém, em algumas regiões observam-se diferenças que podem estar relacionadas ao amido ou às interações entre PVA e amido. Redução na intensidade da banda em  $3267\text{ cm}^{-1}$ , possível interação física entre os grupos hidroxilas (OH), por ligações de hidrogênio inter- e intramoleculares entre PVA e amido (BURSALI *et al.*, 2011). Há sobreposição de bandas em  $2920\text{ cm}^{-1}$ , das bandas de PVA ( $2940\text{ cm}^{-1}$ ) e do amido ( $2920\text{ cm}^{-1}$ ), indicando a presença de hidrocarbonetos hibridizados  $\text{Sp}^3$  (ZANELA *et al.*, 2016).



**Figura 12.** Espectro de FTIR das amostras PVA, Amido e PVA-amido.

No Hidrogel PVA-NaCMC observam-se semelhanças nos espectros do PVA e da NaCMC (Figura 13). Na região entre  $3500 - 3200 \text{ cm}^{-1}$  no espectro do hidrogel PVA-NaCMC, encontra-se a banda  $3262 \text{ cm}^{-1}$ , relativa ao grupo hidroxila (OH). A banda em  $2940 \text{ cm}^{-1}$  apresenta uma leve redução na intensidade se comparada àquela do PVA, podendo ser atribuída a interação física (Van der Waals) entre os grupos C-H de PVA e NaCMC. Observa-se o aumento na banda em  $1591 \text{ cm}^{-1}$ , possível interação física do grupo carbonila (C=O) da NaCMC com o grupo C=C do PVA (TERENCE, 2005; TALEB *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2014; DA COSTA, 2012; SIQUEIRA *et al.*, 2015; CASABURI, 2017).

Na blenda PVA-gelatina (Figura 14), foram encontradas as colaborações das seguintes bandas de ambos materiais: em  $3271 \text{ cm}^{-1}$ , relativa ao estiramento das ligações de grupos OH; em  $2938 \text{ cm}^{-1}$ , corresponde ao estiramento das ligações C-H. Em comparação com gel de PVA, observa-se a intensificação das bandas em  $1645 \text{ cm}^{-1}$  e em  $1558 \text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída a colaboração das bandas relativas às vibrações das ligações C-N-H e das ligações de grupos amida respectivamente, característicos da gelatina (SIONKOWSKA *et al.*, 2004; HANANI *et al.*, 2011; FAN *et al.*, 2016; WAY, 2013; LANCELOTTI, 2014; FAN *et al.*, 2016).

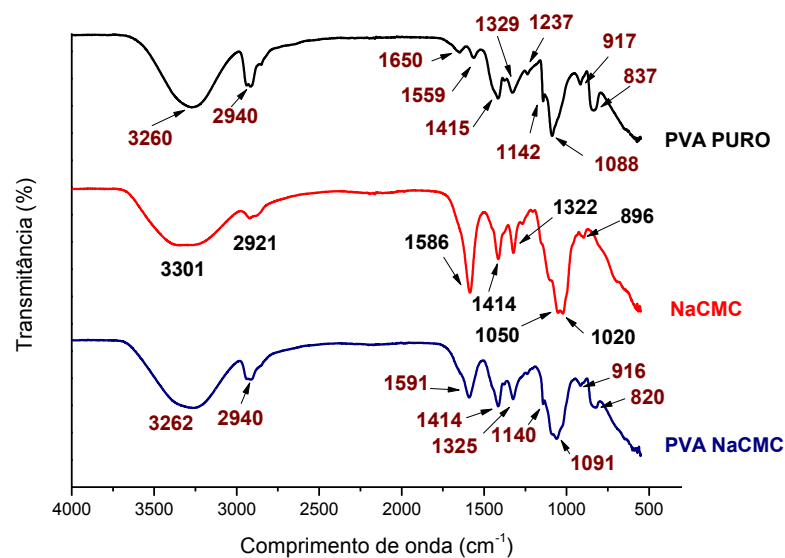


Figura 13. Espectro de FTIR das amostras PVA-NaCMC, PVA e NaCMC.

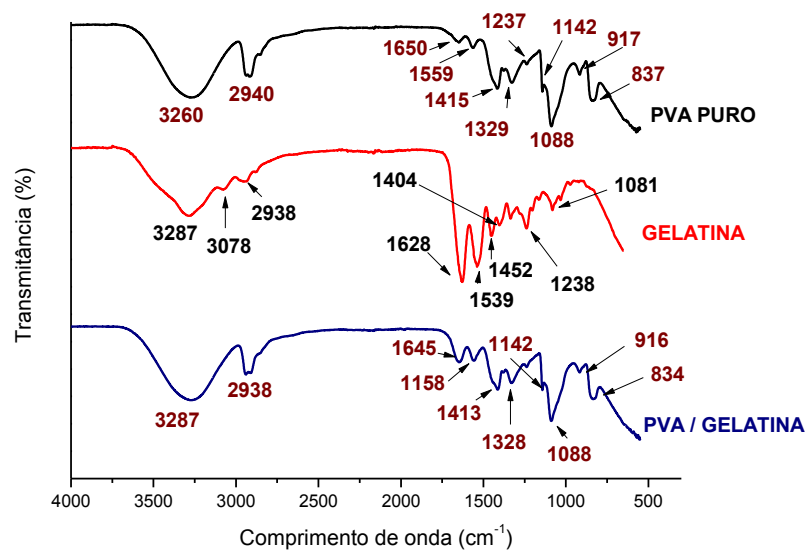
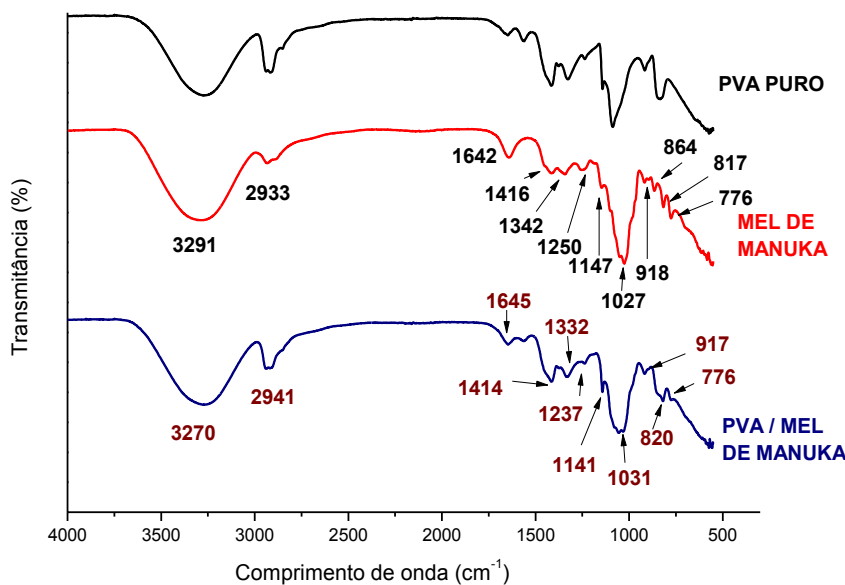


Figura 14. Espectro de FTIR das amostras PVA, Gelatina e PVA-Gelatina.

As bandas em  $3600 - 3000 \text{ cm}^{-1}$  no espectro do mel de Manuka (Figura 15), podem estarem relacionadas ao alongamento da ligação O-H da água. A banda em  $2941 \text{ cm}^{-1}$  está relacionada a vibração de ligação C-H (metila e metileno) dos carboidratos, a banda em  $1645 \text{ cm}^{-1}$  é relativa à contribuição dos grupos N-H e estiramento das ligações C=O e O-H. Entre  $1560 - 1237 \text{ cm}^{-1}$ , encontram-se as vibrações dos grupos C=O, C-H, O-H e C-O, devido ao estiramento do anel dos carboidratos. Entre  $1175 - 950 \text{ cm}^{-1}$  há o estiramento de ligações C-O e C-C (GOK *et al.*, 2015) de monossacarídeos de mel (como a frutose e glicose), dissacarídeos e sacarose (SVECNJAK *et al.*, 2011). A banda em  $776 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a região anomérica de carboidratos, flexão de ligação C-H de anel (GOK *et al.*, 2015).

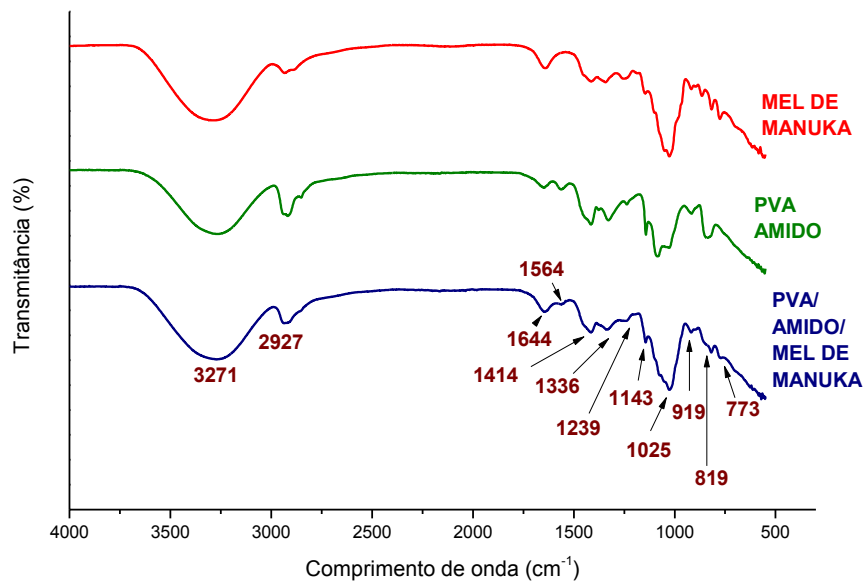
No hidrogel PVA-mel de manuka (figura 15), houve intensificação e deslocamento de algumas bandas, os quais podem estar associados a interações entre o PVA e o Mel de Manuka.

A banda referente a vibração do C-O-C, que no PVA puro era em  $1088\text{ cm}^{-1}$ , parece ter sido deslocada para  $1031\text{ cm}^{-1}$  na presença de mel. A banda em  $3270\text{ cm}^{-1}$  relativa ao grupo O-H, também apresentou leve intensificação e deslocamento. Porém, a banda correspondente ao grupo C-H em  $2933\text{ cm}^{-1}$  apresentou uma leve diminuição, podendo esse fato estar associado à interação ou à presença de mel como barreira à vibração da ligação. Houve leve redução nas bandas em  $1414\text{ cm}^{-1}$ ,  $1332\text{ cm}^{-1}$ ,  $917\text{ cm}^{-1}$  e  $820\text{ cm}^{-1}$ , possível consequência de interação ou barreira às vibrações. A banda em  $776\text{ cm}^{-1}$ , relativa ao mel (região anomérica de carboidratos), também estava presente na amostra PVA-mel (SIVAKESAVA, 2001; DA COSTA 2012).



**Figura 15.** Espectro de FTIR das amostras Mel de Manuka, hidrogel de PVA e PVA-mel.

No hidrogel PVA-amido-mel (Figura 16), podem-se observar intensificação e deslocamento de algumas bandas, correspondente a interação física entre a blenda e o mel. As bandas em  $1564\text{ cm}^{-1}$ ,  $1143\text{ cm}^{-1}$  e  $819\text{ cm}^{-1}$  (C-C, C-C e C-O-C, respectivamente) no hidrogel PVA-amido-mel apresentaram redução de intensidade se comparadas à amostra PVA-amido. As bandas referentes à vibração dos grupos C-O e C-OH, em  $1088\text{ cm}^{-1}$  e  $1035\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, na amostra PVA-amido se comportam como uma única banda em  $1025\text{ cm}^{-1}$  na amostra PVA-amido-mel. Tal fato pode ser atribuído a sobreposição de bandas e à possível interação entre os componentes. Observou-se também a banda referente à região anomérica de carboidratos na amostra com mel, em  $773\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de mel (BURSALI *et al.*, 2011; GOK *et al.*, 2015).



**Figura 16.** Espectro de FTIR das amostras mel, PVA-Amido e PVA-Amido-Mel.

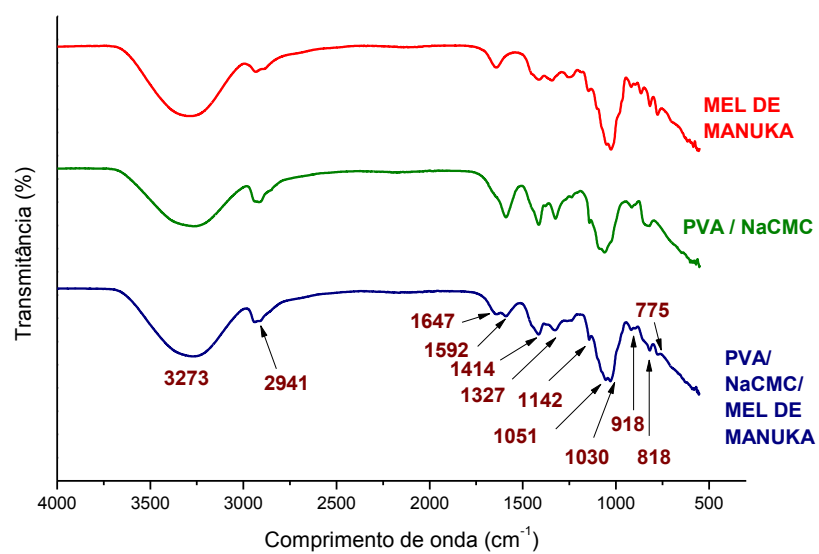
Na **Tabela 2** estão dispostas as bandas identificadas nas **Figuras 6, 7, 10, 13 e 14** das amostras, as quais são comparadas com as reportadas na literatura.

No hidrogel PVA-NaCMC-mel de Manuka (Figura 17), observou-se que a banda referente à vibração do grupamento C-O-C, que na amostra PVA-NaCMC era em  $1091\text{ cm}^{-1}$ , foi deslocada e há presença de duas bandas na amostra PVA-NaCMC-mel, em  $1030\text{ cm}^{-1}$  e  $1051\text{ cm}^{-1}$ . A banda relativa à presença de água (grupo -OH), em  $3273\text{ cm}^{-1}$ , também apresentou intensificação na amostra PVA-NaCMC-mel, provável contribuição de todos os materiais. Porém, a banda correspondente ao grupo C-H, em  $2941\text{ cm}^{-1}$ , apresentou menor intensidade na amostra PVA-NaCMC-mel se comparada ao PVA-NaCMC, fato este que pode estar ligado à presença do mel como impedimento para a vibração desta ligação ou interação entre componentes. Também foi observada a presença de mel na amostra PVA-NaCMC-mel devido à presença das bandas do mel em  $1647\text{ cm}^{-1}$  (referente ao grupo carbonila C=O) e  $775\text{ cm}^{-1}$  (região anomérica de carboidratos) (TALEB *et al.*, 2009; DA COSTA, 2012; GOK *et al.*, 2015; SIQUEIRA *et al.*, 2015; LAKSHMI *et al.*, 2017; CASABURI *et al.*, 2018).



**Tabela 2.** Comparação das bandas nos espectros de FTIR na presença de amido identificadas com a literatura (DA COSTA, 2012<sup>[4]</sup>; JIVAN et al., 2014<sup>[1]</sup>; KHAN et al., 2013<sup>[3]</sup>; NKHWA et al., 2014<sup>[6]</sup>; OLIVEIRA et al., 2014<sup>[7]</sup>; GOK et al., 2015<sup>[9]</sup>; RIYAJAN et al., 2015<sup>[8]</sup>; WARREN et al., 2016<sup>[2]</sup>; ZANELA et al., 2016<sup>[5]</sup>).

Amido	Bandas (cm <sup>-1</sup> )				Literatura	Vibrações das ligações
	PVA	PA	PM	PAM		
3284	----	3267	----	3271	3445 <sup>[1]</sup>	O-H e das ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.
2920	----	2920	----	2927	3000-2900 <sup>[1,2]</sup>	C-H das metilas.
1635	----	1650	----	1644	1646 <sup>[1]</sup>	Água ligada ao amido
1340	----	----	----	----	1339 <sup>[3]</sup>	C-H
1151	----	----	----	----	1100-1150 <sup>[2]</sup>	C-O, C-C e C-OH
1077	----	----	----	----	1100-900 <sup>[2,3]</sup>	C-O-H
1005	----	----	----	----	3265 <sup>[4]</sup>	O-H e das ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.
----	3260	3267	3270	3271		
----	2940	2920	2941	2927	2938 <sup>[5]</sup>	CH <sub>2</sub>
----	1650	1658	1645	1644	1636-1595 <sup>[6,7]</sup>	C=O
----	1559	1559		1564	1563 <sup>[7]</sup>	C=C
----	1415	1415	1414	1414	1416 <sup>[4]</sup>	C-H
----	1329	1329	1332	1333	1327 <sup>[7]</sup>	(OH +CH)
----	1237	1237	1237	1239	1235 <sup>[7]</sup>	C-C
----	1142	1142	1141	1143	1142 <sup>[4]</sup>	C-O-C
----	1088	1088	1031	1025	1010 <sup>[8]</sup>	C-O
----	917	915	917	919	920 <sup>[8]</sup>	CH <sub>2</sub>
----	837	837	820	819	845-836 <sup>[7,6]</sup>	C-C e CH
----	----	----	776	773	776 <sup>[9]</sup>	Região anomérica de carboidratos.



**Figura 17.** Espectro de FTIR das amostras mel, PVA-NaCMC e PVA-NaCMC-mel de Manuka.

Na **Tabela 3** estão dispostas as bandas identificadas nas **Figuras 6, 8, 11, 13 e 15** das amostras, as quais são comparadas com as reportadas na literatura.

**Tabela 3.** Comparação das bandas nos espectros de FTIR na presença de NaCMC identificadas com a literatura (CASABURI *et al.*, 2018<sup>[9]</sup>; DA COSTA, 2012<sup>[2]</sup>; GOK *et al.*, 2015<sup>[5]</sup>; LAKSHMI *et al.*, 2017<sup>[8]</sup>; NKHWA *et al.*, 2014<sup>[3]</sup>; OLIVEIRA *et al.*, 2014<sup>[4]</sup>; RIYAJAN, 2015<sup>[6]</sup>; SIQUEIRA *et al.*, 2015<sup>[7]</sup>; TALEB *et al.*, 2009<sup>[1]</sup>).

NaCMC	Bandas (cm-1)				Literatura	Vibrações das ligações
	PVA	PC	PM	PCM		
3301	----	3262	----	3273	3340-3266 <sup>[1,4]</sup>	OH e das ligações de hidrogênio inter e intra moleculares
2921	----	2940	----	2941	2929-2895 <sup>[7,8,9]</sup>	C-H
1586	----	1591	----	1592	1595 <sup>[4]</sup>	C=O
1414	----	1414	----	1414	1416 <sup>[2]</sup>	C-H
1322	----	1325	----	1327	1328 <sup>[7]</sup>	O-H
----	----	1140	----	1142	1010-1142 <sup>[2,6]</sup>	C-O, C-O-C
1050	----	1091	----	1051		
1020		----	----	1030	1020-1022 <sup>[8]</sup>	C-O-C
916	----	916	----	918	920 <sup>[7]</sup>	CH <sub>2</sub>
896	----		----	818	897-816 <sup>[1,9]</sup>	Típicos de polímeros de glicose, C-O
----	----		----	----		
----	----	----	----	----		
----	3260	----	3270	3273	3265 <sup>[2]</sup>	O-H e das ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.
----	2940	----	2941	2941	2938 <sup>[2]</sup>	CH <sub>2</sub>
----	1650	----	1645	1647	1636-1595 <sup>[3,4]</sup>	C=O
----	1559	----	----	1592	1563 <sup>[4]</sup>	C=C
----	1415	----	1414	1414	1416 <sup>[2]</sup>	C-H
----	1329	----	1332	1327	1327 <sup>[4]</sup>	(OH +CH)
----	1237	----	1237	----	1235 <sup>[4]</sup>	C-C
----	1142	----	1141	1142	1142 <sup>[2]</sup>	C-O-C
----	1088	----	1031	1030	1010 <sup>[6]</sup>	C-O
----	917	916	917	918	920 <sup>[6]</sup>	CH <sub>2</sub>
----	837	820	820	818	845-836 <sup>[2,3]</sup>	C-C e CH
----	----	----	776	775	900-750 <sup>[5]</sup>	Região anomérica de carboidratos.

Na **Tabela 4** estão dispostas as bandas identificadas nas **Figuras 6, 9, 12, 13 e 16** das amostras, as quais são comparadas com as reportadas na literatura.

**Tabela 4.** Comparação das bandas nos espectros de FTIR na presença de gelatina identificadas na literatura (DA COSTA ,2012<sup>[1]</sup>; CHIOU *et al.*, 2013<sup>[2]</sup>; NKHWA *et al.*, 2014<sup>[3]</sup>; OLIVEIRA *et al.*, 2014<sup>[4]</sup>; XING *et al.*,2014<sup>[5]</sup>; GOK *et al.*, 2015<sup>[6]</sup>; RIYAJAN, 2015<sup>[7]</sup>; FAN *et al.*, 2016<sup>[8]</sup>).

Gelatina	Bandas (cm-1)					Literatura	Vibrações das ligações
	PVA	PG	PM	PGM			
<b>3287-3078</b>	----	3287	----	3276	3300-3260 <sup>[1,2]</sup>		OH e das ligações de hidrogênio inter e intra moleculares
<b>2938</b>	----	2938	----	2941	2910 <sup>[8]</sup>		C-H
<b>1628</b>	----	1645	----	1645	1635-1600 <sup>[2,5,8]</sup>		Amida I (C=O)
<b>1539</b>	----	1558	----	1559	1532 <sup>[2,5]</sup>		Amida II (N-H e CN)
<b>1452</b>	----	----	----	----	1449 <sup>[2,8]</sup>		C-H e NH
<b>1404</b>	----	1413	----	1416	1404 <sup>[1,5]</sup>		CN; C-H
		1328	----	1334	1327 <sup>[4]</sup>		(OH +CH)
<b>1238</b>	----		----	1238	1235 <sup>[4]</sup>		C-C
	----	1142	----	1144	1142 <sup>[1]</sup>		C-O-C
<b>1081</b>	----	1088	----	1056	1085 <sup>[2]</sup>		C=O
----	----	----	----	1029	1010 <sup>[7]</sup>		C-O
----	----	916	----	918	920 <sup>[7]</sup>		CH2
----	----	834	----	817	845-836 <sup>[1,3]</sup>		C-C e CH
----	3260	----	3270	----	3265 <sup>[1]</sup>		O-H e das ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.
----	2940	----	2941	----	2938 <sup>[1]</sup>		CH2
----	1650	----	1645	----	1636-1595 <sup>[3,4]</sup>		C=O
----	1559	----	----	1559	1563 <sup>[4]</sup>		C=C
----	1415	----	1414	----	1416 <sup>[1]</sup>		C-H
----	1329	----	1332	----	1327 <sup>[4]</sup>		(OH +CH)
----	1237	----	1237	1238	1235 <sup>[4]</sup>		C-C
----	1142	----	1141	1144	1142 <sup>[1]</sup>		C-O-C
----	1088	----	1031	----	1010 <sup>[7]</sup>		C-O
----	917	----	917	918	920 <sup>[7]</sup>		CH2
----	837	----	820	----	845 <sup>[1,7]</sup>		C-C e CH
----	----	----	776	777	900-750 <sup>[6]</sup>		Região anomérica de carboidratos.

As bandas em 1559 cm<sup>-1</sup>, 1334 cm<sup>-1</sup> e 834 cm<sup>-1</sup>, referentes aos grupos (C-N, C-H e C-C respectivamente) presentes na amostra PVA-gelatina, apresentam menor intensidade na amostra PVA-gelatina-mel (Figura 18). A banda em 1088 cm<sup>-1</sup> na amostra PVA-gelatina não foi identificada na amostra PVA-gelatina-mel, sendo identificadas duas bandas na mesma região, em 1051 cm<sup>-1</sup> e 1030 cm<sup>-1</sup>, possível ocorrência de interação entre a blenda e o mel. Observou-se a presença do mel nas amostras PVA-gelatina-mel através da presença da banda em 777 cm<sup>-1</sup>, atribuída a região anomérica de carboidratos do mel (WAY, 2013; FAN *et al.*, 2016).

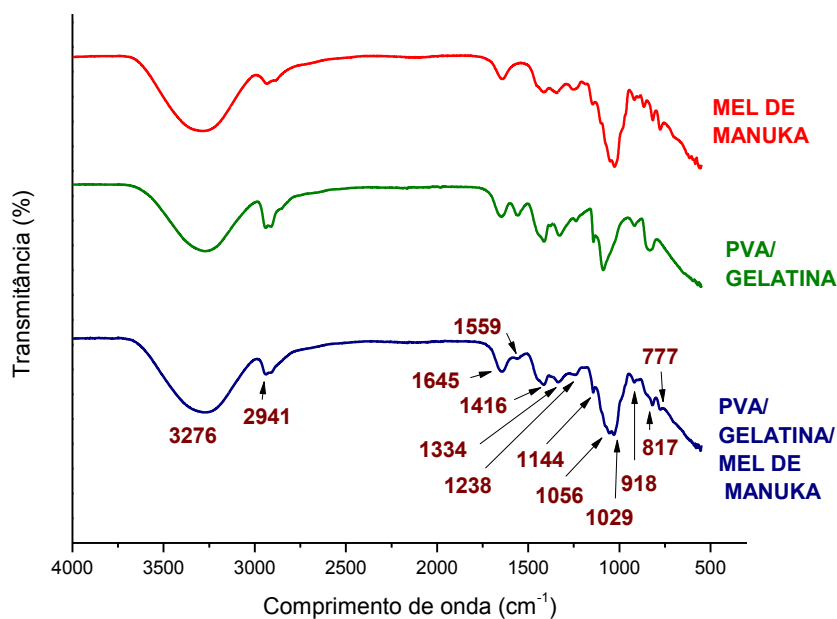


Figura 18. Espectro de FTIR das amostras mel, PVA-gelatina e PVA-gelatina-mel de manuka.

#### 4.2 Grau de Intumescimento

O grau de intumescimento (GI) vem sendo utilizado para caracterização da absorção de água (AHMAD *et al.*, 2015), assim como a estabilidade dos biomateriais (XING *et al.*, 2014) na presença de fluido aquoso. As amostras antes da imersão estão na Figura 19 e as amostras intumescidas após 96h estão dispostas na figura 20. As amostras intumesceram em soro por 4 dias e os perfis de intumescimento estão expostos nas figuras 19 e 20.

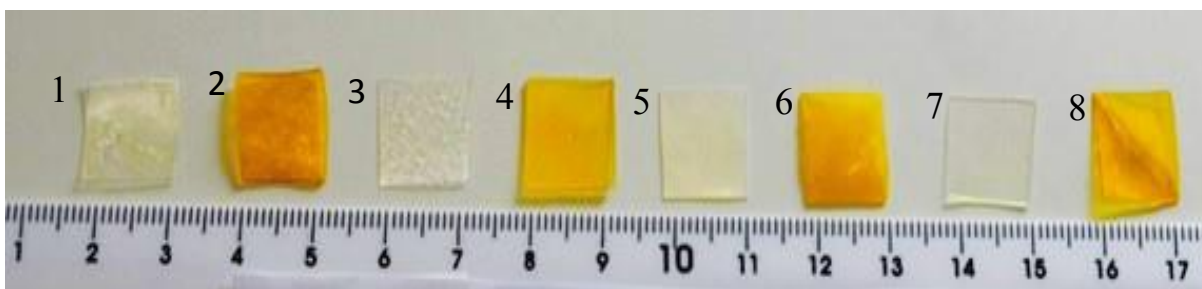


Figura 19. Amostras antes do Intumescimento.

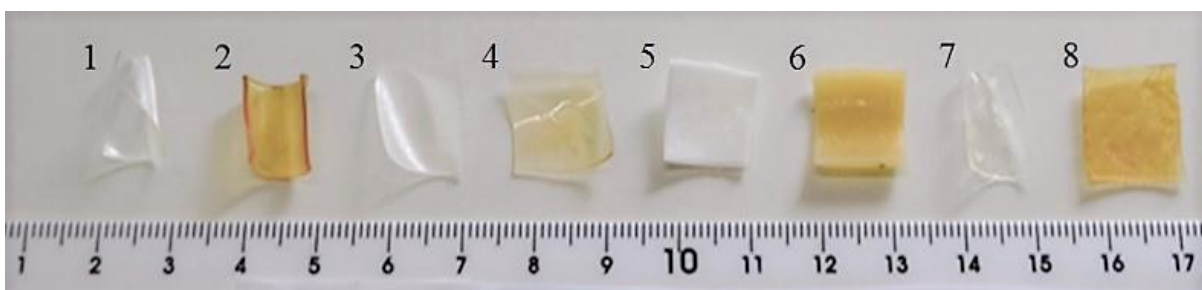
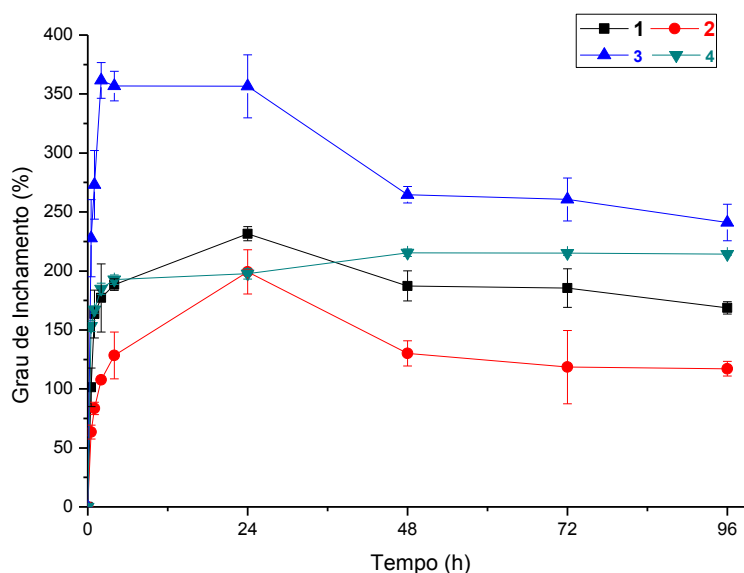


Figura 20. Amostras após Intumescimento.

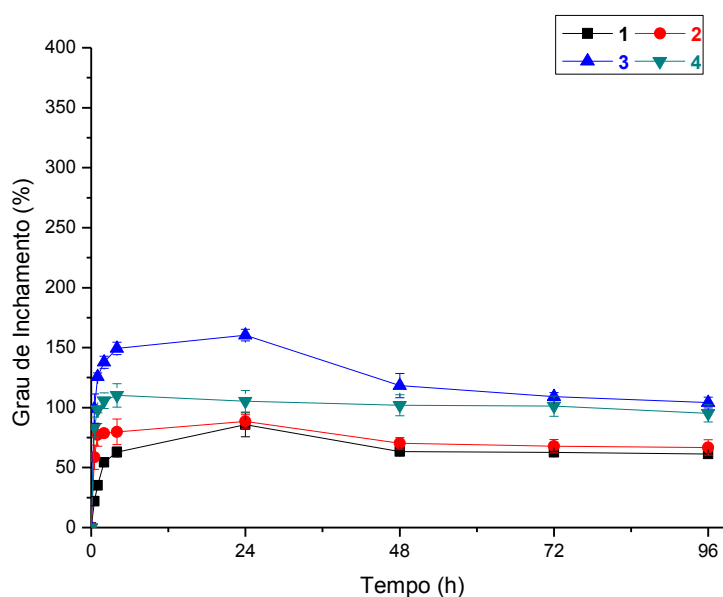
Verificou-se que os géis atingiram o estado de equilíbrio em 48 horas, caracterizado quando se observa um platô nas curvas, Figuras 21 e 22. O estado de equilíbrio acontece quando a absorção do soro e a força elástica das ligações cruzadas atingem o equilíbrio

(OLIVEIRA *et al.*, 2015). Os valores do grau de intumescimento foram aproximados, sendo do PVA 232 %, PVA-amido foi 199 %, PVA-NaCMC foi 357 %, PVA-gelatina foi 216 %, PVA-Mel foi 86 %, PVA-Amido-Mel foi 88 %, PVA-NaCMC-Mel foi 161 % e PVA-gelatina-Mel foi 110 % (Tabela 5).

Os hidrogéis sem mel (PVA, PVA-amido (PA), PVA-NaCMC (PC), PVA-gelatina (PG)) e os hidrogéis com mel (PVA-mel (PM), PVA-amido-mel (PAM), PVA-NaCMC-mel (PC) e PVA-gelatina-mel (PG)) apresentaram grau de intumescimento no equilíbrio significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). Os hidrogéis com mel apresentaram GI menor que os hidrogéis sem mel, indicando que a adição de mel afetou a capacidade de intumescimento dos hidrogéis. É provável que o mel tenha ocupado os poros das amostras e ao entrarem em contato com a água, a água carrega o mel dos poros e ocupa seu lugar. Em adição, o mel pode ter atuado como impedimento físico para a interação das cadeias de PVA e de polímeros naturais via ligações secundárias (Nho *et al.* 2014).



**Figura 21.** Grau de intumescimento (GI) das amostras, 1- (PVA); 2- (PVA/Amido); 3- (PVA/NaCMC); 4- (PVA/gelatina).



**Figura 22.** Grau de intumescimento (GI) das amostras, 1- (PVA/Mel de Manuka), 2- (PVA/Amido/Mel de Manuka), 3- (PVA/NaCMC/Mel de Manuka), 4- (PVA/Gelatina/Mel de Manuka).

Zhai *et al.* (2009) relataram que a adição de amido diminui o GI de hidrogéis. Segundo Ahmad *et al.* (2013) os poros da rede do hidrogel seriam ocupados por moléculas de amido, ao invés de moléculas de água, o que diminuiria o grau de intumescimento das amostras contendo amido. A NaCMC pode ser superabsorventes quando combinado com o PVA, tendo grau de intumescimento variando de 100 % a 500 %, dependendo do tipo de reticulação. Isso pode ocorrer devido ao aumento do caráter hidrofílico, o que promove a formação de ligações hidrogênio do material com a água (CAPANEMA *et al.*, 2018).

Hidrogéis de gelatina sem reticulação podem apresentar altos valores de GI, de aproximadamente 301 %, entretanto géis de gelatina reticulados quimicamente apresentam GI de aproximadamente 83 % (XING *et al.*, 2014), enquanto géis de gelatina submetidos à irradiação apresentaram GI de aproximadamente 214 % (TAKINAMI, 2014). Observa-se que o GI pode estar associado ao tipo de reticulação usada.

Segundo Afshari *et al.* o mel pode não contribuir na formação de redes cruzadas, sendo usado devido à sua função de estimulação da regeneração do tecido e atividade anti-inflamatória (AFSHARI *et al.*, 2015). Géis de PVA, ao serem carregados com mel, apresentaram aumento do GI em aproximadamente 32 % (TAVAKOLI *et al.*, 2017). Hidrogéis de gelatina e mel apresentaram diminuição do GI dos géis com o aumento da concentração de mel na rede (WANG *et al.*, 2012). Nho *et al.* (2014) perceberam a diminuição do GI com a adição de mel em hidrogéis de NaCMC, de 300 % para 13 %.

A partir do ensaio de intumescimento pôde-se determinar a fração gel das amostras, a qual representa a fração insolúvel do material reticulado. Deste modo, a fração gel é um indicativo do grau de estabilidade da rede tridimensional (KAMOUN *et al.*, 2015). O aumento da densidade das ligações cruzadas das amostras acarreta menor grau de intumescimento e maior fração gel. Quando o solvente penetra entre as cadeias compactadas o seu grau de intumescimento aumenta e sua fração gel diminui. A perda de massa é inversamente proporcional à fração gel, quanto maior a fração gel, menor será sua perda de massa (DAS *et al.*, 2010).

Tendo em vista as informações anteriores, nota-se que o alto valor da fração gel das amostras sem mel pode estar relacionada a alta densidade de cristalitas (pontos de reticulação física) ou de enovelamento das cadeias, onde a forte ligação de hidrogênio entre elas garantiria tal efeito (DAS *et al.*, 2010).

A fração gel das amostras PVA-NaCMC-mel e PVA-amido-mel observados na Figura 20, foi de 50 % e 56 % respectivamente, relativamente baixa. O mel, por ser uma solução supersaturada de açúcar com água, maltose, frutose, glicose e sacarose, pode atuar como plastificante em alguns casos e diminuir a formação da fase cristalina das blendas poliméricas (MC GANN *et al.*, 2009; NHO *et al.*, 2014).

Os valores de fração gel das amostras são estatisticamente diferentes ( $p < 0,05$ , Figura 23 (Fr (%))). Nota-se que as amostras sem mel mostraram ter FG superiores a 85 %, demonstrando que as amostras são relativamente estáveis, e as amostras sem mel obtiveram  $50 \% < FG < 85 \%$ , mostrando que o mel interferiu com a interação entre cadeias. Os hidrogéis com mel apresentaram fração gel inferiores aos hidrogéis sem mel, revelando que o mel alterou a estabilidade dos géis (KAMOUN *et al.*, 2015).

As amostras com mel secas após o teste de intumescimento apresentaram  $28 \% < PM > 50\%$  de massa, enquanto que as amostras sem mel tiveram  $3 \% < PM > 18\%$ . Esses valores podem indicar que apesar do mel ter prejudicado o GI, ele pode ter sido liberado para o meio. A PM também pode estar relacionada à perda de cadeias de polímero para o meio, provavelmente por menor interação entre elas. Oliveira *et al.* (2015) encontraram comportamento semelhante para as amostras carregadas com fármacos (própolis), onde as amostras com fármaco tiveram  $11 \% < PM > 31\%$ , as amostras de Oliveira diferem das deste presente trabalho quanto a quantidade de fármaco usado e o meio do ensaio de intumescimento.

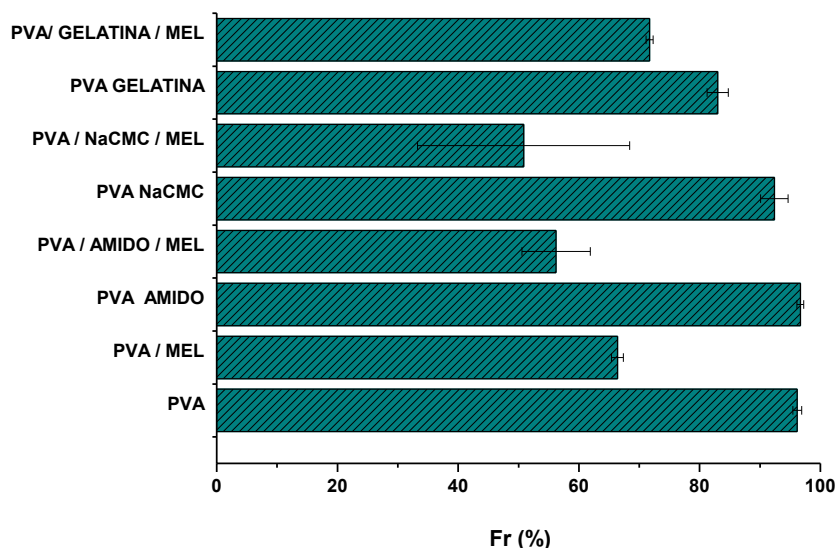


Figura 23. Fração gel (Fr) das amostras.

### 4.3 DSC

A técnica de DSC foi utilizada com o intuito de traçar o perfil térmico das amostras, avaliar a influência do mel nas propriedades da blenda.



As amostras sem mel apresentaram temperatura de transição vítrea (Tg) inferior às respectivas amostras com mel que estão mais detalhadas na Tabela 5. O mel pode ter representado impedimento físico ao movimento da parte amorfa das amostras. OLIVEIRA *et al.* (2015) observou Tg e temperatura de fusão (Tm) de 71 °C e 218 °C, respectivamente, para o hidrogel de PVA puro. Esses dados são semelhantes àqueles do presente trabalho, 73 °C e 223 °C respectivamente.

As amostras de PVA-NaCMC-mel e PVA-amido-mel não apresentaram temperatura de fusão cristalina, indicando que o mel interfere não apenas com o movimento das cadeias da fase amorfa, mas também com o empacotamento das cadeias de PVA. Em relação ao hidrogel de PVA-NaCMC, Da Costa (2012) observou Tg de 80 °C e Tm de 222 °C na blenda de PVA-NaCMC nas mesmas proporções usadas neste trabalho. Santos encontrou em seu trabalho temperatura de transição vítrea, Tg de 74 °C e Tm de 220 °C, em géis de PVA-NaCMC (DOS SANTOS, 2016).

**Tabela 5.** Propriedades das amostras sem/com mel de Manuka.

<b>Amostras</b>	<b>GIE (%)</b>	<b>PM (%)</b>	<b>FG (%)</b>	<b>Tg (°C)</b>	<b>Tm (°C)</b>
<b>PVA</b>	232	3,84	96,16	73	223
<b>PA</b>	199	3,3	96,7	81	215
<b>PC</b>	357	7,6	92,4	74	223
<b>PG</b>	216	17	83	71	225
<b>PM</b>	86	33,6	66,4	77	218
<b>PAM</b>	88	43,8	56,2	85	-
<b>PCM</b>	161	49,17	50,83	77	-
<b>PGM</b>	110	28,3	71,7	79	204

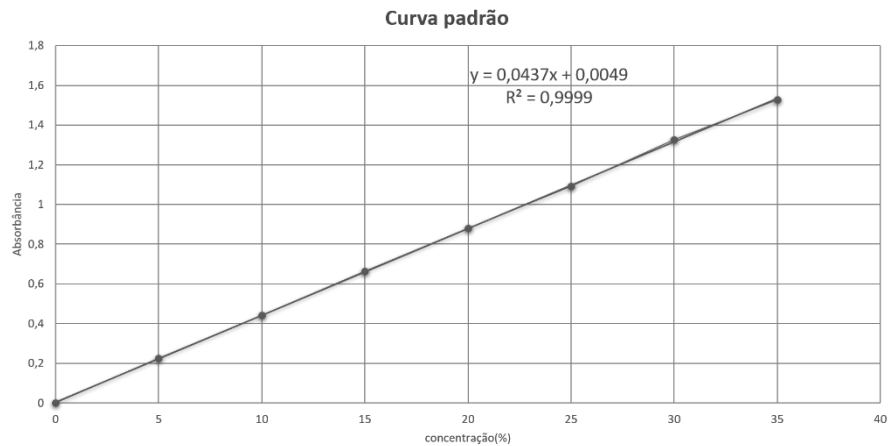
(-) não foram obtidos valores para temperatura de fusão.

## 4.4 UV-Vis

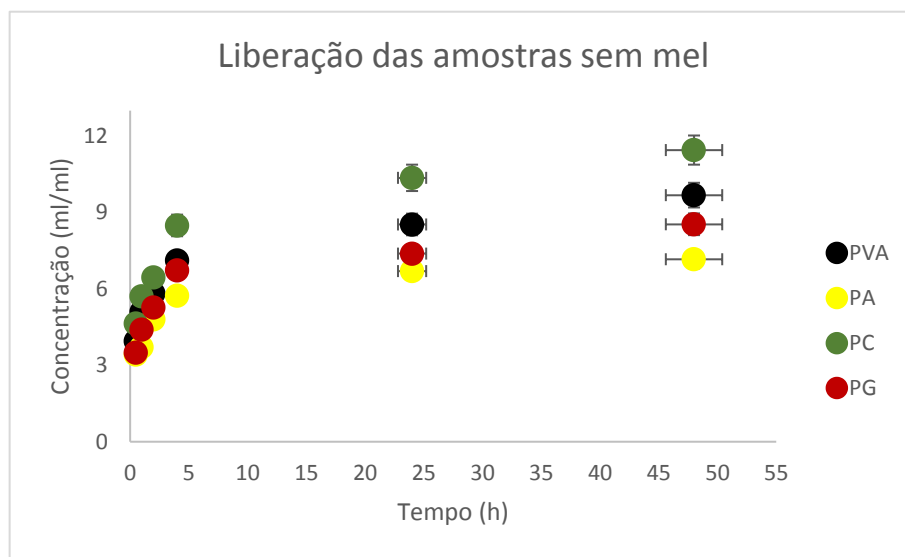
### 4.4.1 Análise de liberação de mel

A concentração da solução de mel de Manuka foi baseada em sua absorção em comprimentos de onda de 500 nm. A figura 24 mostra a curva de calibração obtida pelas concentrações de mel utilizadas e as respectivas medidas de absorção. A linearização, assim como seu coeficiente de correlação, é observada na Figura 24.

O meio de intumescimento das amostras PVA/Polímeros naturais e PVA/Polímeros naturais/Mel foram avaliadas (triplicatas) em espectrofotômetro na faixa de comprimento de onda UV-Visível para cada tempo pré-determinado. A concentração foi calculada através da equação da reta fornecida pela curva de calibração, Absorbância = 0,0049 + 0,0437 concentração. Observa-se na Figura 25 o perfil de liberação das amostras sem mel e na Figura 26, o perfil das amostras com mel de Manuka, que apresentaram liberação máxima do mel de Manuka em 48h.



**Figura 24.** Absorvância x concentração do mel de Manuka.



**Figura 25.** Perfil de liberação das amostras sem mel.

Observando-se a Figura 22 pode-se fazer uma breve comparação com os dados obtidos ao longo da dissertação. Como já dito, quanto maior o Grau de intumescimento, maior será sua perda de massa que está correlacionado às ligações de hidrogênio entre os polímeros. O maior GI foi apresentado para o PC e o menor para PA, sendo que PC apresentou maior liberação em 48h e maior perda de massa. A menor perda de massa se deu para o PA que apresentou menor GI.

É perfil bem estabelecido que a liberação de fármacos acontece rapidamente em intervalos de tempos curtos, por exemplo, os hidrogéis carregados com teofilina apresentaram liberação máxima em 2h, o que pode estar relacionado com o modo que o hidrogel é desenvolvido (RODRIGUES, 2016). O hidrogel estudado neste trabalho está disposto em camadas, que difere com os trabalhos encontrados, promovendo liberação de fármaco mais lenta que os hidrogéis dispostos em apenas uma camada, Figura 23.

As amostras sem mel (PVA, PVA-amido (PA), PVA-NaCMC (PC), PVA-gelatina (PG)) e as amostras com mel (PVA-mel (PM), PVA-amido-mel (PAM), PVA-NaCMC-mel (PC) e PVA-gelatina-mel (PGM)) apresentaram liberação significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). Os hidrogéis com mel liberaram mais material para o meio que os hidrogéis sem mel - PCM apresenta a maior liberação em 48h. A perda de massa pode estar associada à saída de mel e à

degradação / arraste pelo fluido de cadeias do polímero que não estavam ancoradas adequadamente devido à presença do mel.

Antes da amostra ser intumescida, o mel está aprisionado dentro da matriz polimérica, quando a amostra é intumescida a água começa a se espalhar para o interior do gel, fazendo com que a matriz aumente, e o mel fica livre para difundir para fora do hidrogel (MC GANN *et al.*, 2009).

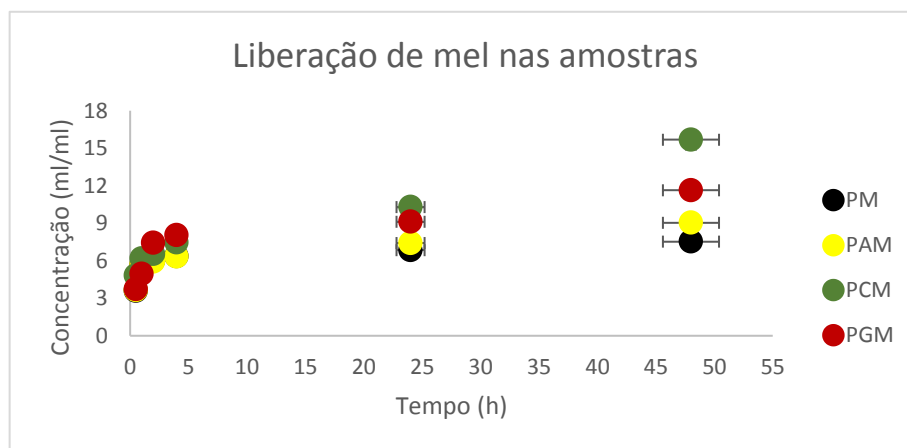


Figura 26. Perfil de liberação do mel de Manuka das amostras.

#### 4.4.2 Modelo Cinético

Os parâmetros do modelo, proposto por Korsmeyer *et al.* (1983) e Peppas. (1985), foram estimados usando o método de Newton–Raphson. De acordo com a modelagem de Shaheen. (2002), os valores do coeficiente de difusão ( $n < 0,5$ ) para matrizes de hidrogel, caracterizam difusão anômala ou não-Fickiana. A difusão anômala acontece quando a taxa de relaxação e os tempos de difusão coincidem. Assim, o transporte de moléculas e a sorção são afetados pela matriz polimérica apresentar microcavidades. O valor de  $n$  entre 0,45 e 0,89 indica difusão anômala / não-Fickiana;  $n = 0,5$  indica caso I de difusão Fickiana;  $n = 1$  indica caso II de transporte (liberação de ordem zero) e  $n > 1$  indica caso II de super-transporte (LENSON, 2016). A Tabela 6 apresenta os dados experimentais, assim como os parâmetros estimados.

O valor do expoente de difusão está relacionado com o tempo de relaxação da cadeia. Quando o gel seco é colocado em um ambiente aquoso, as moléculas de água começam a se difundir para dentro do gel. A água atua mutuamente com os grupos hidrofílicos fazendo com que o filme expanda, reduzindo a força das interações hidrofóbicas, os grupos carboxílicos ionizam ajudando na expansão do filme, ao mesmo tempo acontece a dissociação iônica da água e assim o mel fica livre para se difundir para o meio externo. O valor de  $k$  está correlacionado com a transferência de massa com relação a difusão. Quando maior o valor de  $k$ , mais rápida a transferência de massa. Observa-se que os valores de  $k$  do presente trabalho foram altos, o que indica que o processo de difusão dos hidrogéis com polissacarídeos foi favorável e todos liberaram mel para o meio (Shaheen *et al.*, 2002).

**Tabela 6.** Perfis cinéticos de liberação de mel de Manuka das matrizes de hidrogéis com polissacarídeos.

Amostras	$\frac{M_t}{M_\infty}$ (%)	Expoente de difusão $n$	Constante cinética $(k, \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n)$ (% min <sup>-1</sup> )	Coefficiente de correlação $r^2$	Desvio Relativo médio DRM (%)	Coefficiente de Difusão ( $D \times 10^{-2} \text{ mm}^2$ min <sup>-1</sup> )
<b>PM</b>	0,6	0,26	15	0,95	17,65	0,0201
<b>PAM</b>	0,88	0,076	60	0,84	6,96	0,0487
<b>PCM</b>	0,83	0,1	50	0,9	6,7	0,0343
<b>PGM</b>	0,95	0,03	80	0,87	2,5	0,0350

Para o cálculo do coeficiente de Difusão, foram medidas as espessuras das amostras, onde: PM = 0,4 mm; PAM = 0,6 mm; PCM = 0,5 mm; PGM = 0,5 mm. O coeficiente de Difusão (D) foi obtido no ponto máximo de liberação de mel de Manuka, de acordo com a segunda lei de Fick (BAKER, 1974), equação 5.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4\left(\frac{Dt}{\pi l^2}\right)^{1/2} \quad \text{Eq. 5}$$

Onde D é o coeficiente de difusão e l é a espessura da amostra. Os valores de D de todos os hidrogéis foram baixos, como pode ser observado na tabela 3. Segundo a lei de Fick, quanto maior o coeficiente de difusão, maior será sua transferência de massa, logo em todas as amostras houve lenta transferência de massa (SHAHEEN, 2002).

## 4.5 Ensaio Microbiológico

### 4.5.1 Ensaio dos biofilmes

Os filmes contendo 15 % de mel de Manuka não apresentaram atividade antibacteriana contra *S. aureus* como mostrado (Tabela 7). Não houve redução no crescimento microbiano na presença das amostras com mel, houve um aumento dos microrganismos. É relatado que para eficiente atividade antibacteriana, a concentração mínima de mel precisa ser 20 % mel / 100 mL de solução (YUSOF *et al.*, 2007). Em adição, em ambiente ácido, pH inferior a 5,5, as bactérias são capturadas pelo hidrogel devido à presença de cátions / prótons no meio (há perda de funções fisiológicas como reprodução e bioatividade) (WANG *et al.*, 2012).

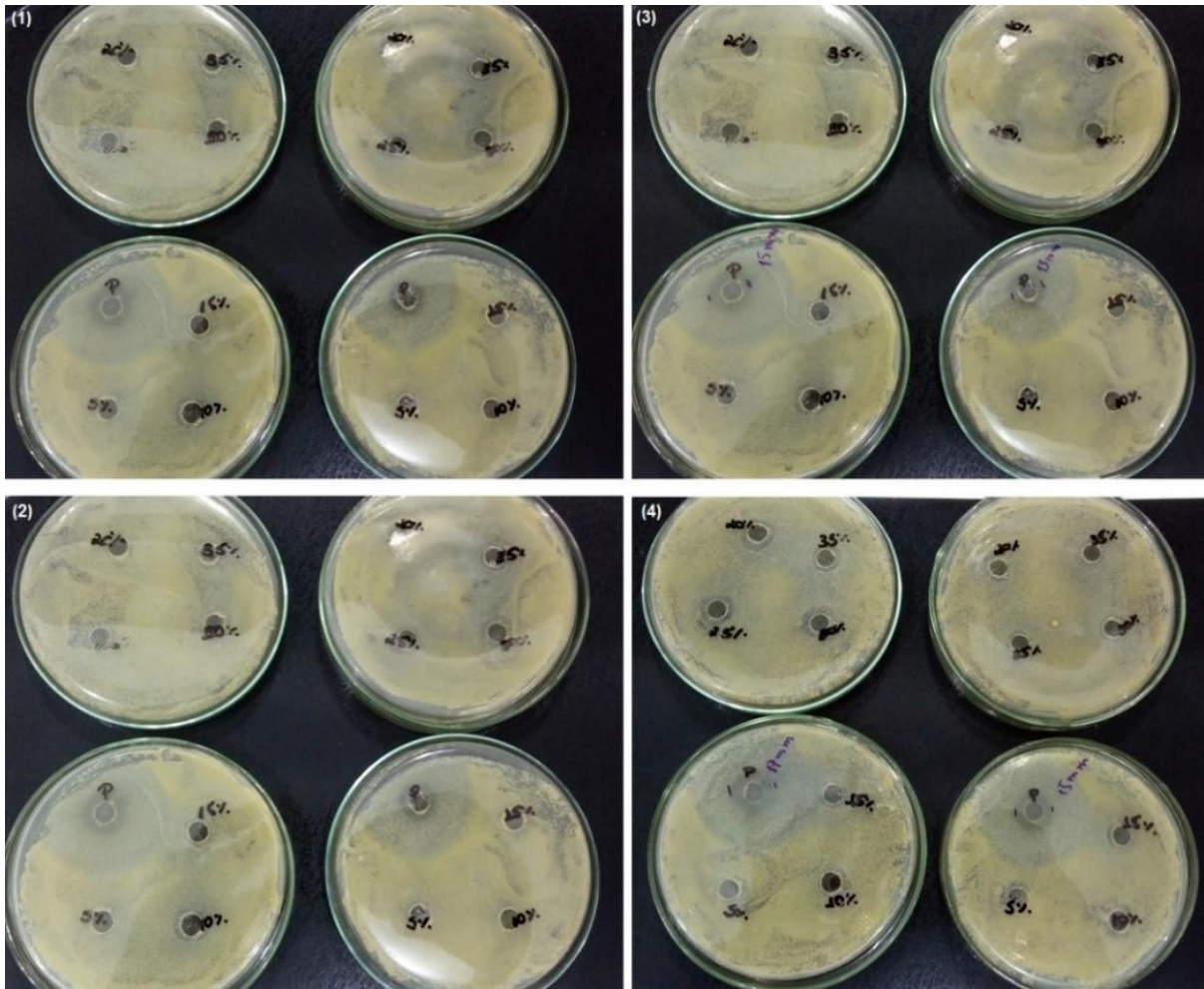
**Tabela 7.** Contagem das amostras partindo de diluições decimais subsequentes até 10<sup>-4</sup>.

Amostras	PVA	PA	PC	PG	PM	PAM	PCM	PGM
Contagem	3,03E +06	5,59E +06	4,04E +06	1,40E +07	4,28E +06	8,86E +06	9,65E +06	1,72E +07

### 4.5.2 Ensaio de difusão em ágar

Observou-se que o mel de Manuka *puro* apresenta atividade antibacteriana contra *S. aureus*, Tabela 8. A atividade do mel de Manuka puro e diluído em diferentes concentrações (5 %, - 100 %) foi testada, figura 27. O mel puro apresentou halo de 16 mm em média, caracterizando atividade bactericida (ALANDEJANI *et al.*, 2008; ALANDEJANI *et al.*, 2009; ABD EL-MALEK *et al.*, 2017). As concentrações diluídas (5 %, 10 % e 15 %) não apresentaram atividade antibacteriana, mas, à medida que a concentração de mel no meio aumenta (20 %, 25 %, 30 % e 35 %), tem-se aumento da atividade bacteriostática e um pequeno halo vai se formando, indicando que o aumento da concentração do mel favorece a eficácia da atividade antibacteriana (Wang *et al.*, 2012). Como o mel é rico em monossacarídeos,

principalmente glicose e frutose, esses se dissolvem no ambiente da ferida para formar uma camada fina de gel hidrofílico e promover a cicatrização de feridas úmidas (TAVAKOLI, 2017). Entretanto, o efeito cicatrizante das amostras com mel precisaria ser avaliado de modo a inferi-lo.



**Figura 27.** (1-4) amostras com mel puro (p) e diluídas em diferentes concentrações (5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%).

Na imagem (3) o mel puro (p) com halo de 15 e 13 mm e na imagem 4 com halo 17mm e 15mm respectivamente, um indicativo de atividade antibacteriana. As maiores concentrações (20%, 25%, 30% e 35%) há um pequeno halo, podendo indicar atividade antibacteriana como mostra nas imagem (1-4). Enquanto as menores concentrações, como mostradas em (1-4) não há formação de halo, mostrando assim que não houve indicativo atividade bacteriana.

**Tabela 8.** Microbiológico para mel de Manuka puro e diluição com tamanho dos halos.

<b>Microbiológico para mel puro e diluído</b>		
	<b>Réplica 1</b>	<b>Réplica 2</b>
<b>Mel Puro</b>	17/15 mm	15/13 mm
<b>5%</b>	Ø / Ø	Ø / Ø
<b>10%</b>	Ø / Ø	Ø / Ø
<b>15%</b>	Bacteriostático/ Ø	Ø / Ø
<b>20%</b>	Bacteriostático/ Ø	Ø / Ø
<b>25%</b>	Bacteriostático/Ø	Bacteriostático/Bacteriostático
<b>30%</b>	Bacteriostático/Bacteriostático	Bacteriostático/Bacteriostático
<b>35%</b>	Bacteriostático/ Ø	Bacteriostático/Bacteriostático

Então a Tabela 8 mostra resumidamente a atividade antibacteriana do mel puro e suas respectivas diluições. É observado que as amostras diluídas indicam atividade antibacteriana a medida que a concentração de mel aumenta. O mel puro apresenta atividade antibacteriana e diluições de mel acima de 20 % apresentam atividade bacteriostática.

## CONCLUSÕES

Este trabalho desenvolveu hidrogéis de PVA com polímeros naturais carregados com o mel de Manuka por meio de blendas em camadas, reticulados fisicamente por criogelificação e estudou a caracterização microestrutural, análise térmica, grau de intumescimento, cinética de liberação de mel, avaliação microbiológica das amostras com e sem mel e modelo cinético.

- 1- Caracterização microestrutural: Foram identificadas bandas características do PVA e dos polímeros naturais (amido, NaCMC e gelatina) e do mel, assim como a ocorrência de interações físicas entre materiais, caracterizada pela intensificação e deslocamento de algumas bandas.
- 2- Análise térmica: Com relação ao comportamento térmico dos hidrogéis, pode-se observar que a fase amorfa foi predominante nos hidrogéis com mel (algumas blendas com mel não apresentaram temperatura de fusão cristalina), provavelmente ocasionado pela presença de mel que interfere no movimento das cadeias da fase amorfa (atua como plastificante, o que diminui a formação da fase cristalina das blendas poliméricas) e com o empacotamento das cadeias de PVA.
- 3- Grau de intumescimento: O teste de intumescimento mostrou que dos hidrogéis sem mel apresentaram maior grau de intumescimento que os hidrogéis com mel, pois o mel provavelmente ocupou os poros das amostras. Os hidrogéis sem mel apresentaram estabilidade estrutural superior aos hidrogéis com mel. A perda de massa dos hidrogéis com mel foi maior, indicando uma possível liberação de mel e de cadeias poliméricas para o meio.
- 4- Cinética de liberação de mel: Dos hidrogéis sem mel, o PC e PA apresentaram maior e menor liberação de cadeias poliméricas para o meio, respectivamente. Dentre os hidrogéis com mel, o PCM também apresentou maior liberação, indicando liberação de mel e degradação do hidrogel. Ambos apresentaram liberação máxima de mel em 48h. A constante cinética ( $k$ ) dos hidrogéis mostrou que houve transferência de massa dos hidrogéis para o meio, mostrando que todos liberaram mel para o meio. O coeficiente de difusão ( $D$ ) foi baixo, revelando que a transferência de massa foi lenta, o que pode ser correlacionado com a liberação máxima em 48h.
- 5- Ensaio microbiológico: Os hidrogéis não apresentaram atividade antibacteriana contra *S. aureus*, o que pode estar relacionado a quantidade de mel usado nas amostras (15% de mel). O mel de Manuka puro apresentou atividade antibacteriana com halo ( $\pm 15\text{mm}$ ) e as diluições do mel de manuka (25 – 35 %) mostraram ser bacteriostáticas.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Para o melhoramento da atividade antibacteriana das blendas é importante testar diferentes concentrações de mel no hidrogel, visto que os testes do mel puro e diluídos propuseram concentrações acima 25%.

Também é válido fazer um DRX para quantificar o grau de cristalinidade das amostras.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFSHARI, M. J.; SHEIKH, N.; AFARIDEH, H. PVA/CM-chitosan/honey hydrogels prepared by using the combined technique of irradiation followed by freeze-thawing. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 113, p. 28-35, 2015.
- AHMAD, Zuraida et al. Swelling properties of gamma irradiated starch-based hydrogel dressing. **International Journal of Innovative Science, Engineering & Technology**, v. 2, n. 8, p. 933-936, 2015.
- AJOVALASIT, Alessia et al. Xyloglucan-based hydrogel films for wound dressing: Structure-property relationships. **Carbohydrate polymers**, v. 179, p. 262-272, 2018.
- ALAMARIA, Abdulhakim M.; NAWAWI, M. Ghazali M.; ZAMRUD, Zafifah. Sago/PVA blend membranes for the recovery of ethyl acetate from water. **Arabian Journal of Chemistry**, 2015.
- ALANDEJANI, Talal et al. Effectiveness of honey on *S. aureus* and *P. aeruginosa* biofilms. **Otolaryngology—Head and Neck Surgery**, v. 139, n. 2\_suppl, p. P107-P107, 2008.
- ALANDEJANI, Talal et al. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. **Otolaryngology—Head and Neck Surgery**, v. 141, n. 1, p. 114-118, 2009.
- ALVES, Claudio Nahum et al. Ácidos fenólicos, flavonoides e atividade antioxidante em méis de *Melipona fasciculata*, *M. flavolineata* (Apidae, Meliponini) e *Apis mellifera* (Apidae, Apini) da Amazônia. 2012.
- AMBROSIO, L.; DEMITRI, C.; SANNINO, A. Superabsorbent cellulose-based hydrogels for biomedical applications. In: **Biomedical Hydrogels**. 2011. p. 25-50.
- ASTM - American Society for Testing and Materials. E2180-7: Standard Test Method for Determining the Activity of Incorporated Antimicrobial Agent (s) In Polymeric or Hydrophobic Materials, 2012
- BAKER, Richard William. **Controlled release delivery system by an osmotic bursting mechanism**. U.S. Patent n. 3,952,741, 27 abr. 1976.
- BARBA, Bin Jeremiah D. et al. Hemostatic granules and dressing prepared from formulations of carboxymethyl cellulose, kappa-carrageenan and polyethylene oxide crosslinked by gamma radiation. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 144, p. 180-188, 2018.
- BAUER, A. W. et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American journal of clinical pathology**, v. 45, n. 4\_ts, p. 493-496, 1966.
- BISPO, Viviane Mota. **Estudo do efeito da reticulação por genipin em suportesbiocompatíveis de quitosana-PVA**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais.
- BISWAL, D. R.; SINGH, R. P. Characterisation of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer. **Carbohydrate polymers**, v. 57, n. 4, p. 379-387, 2004.

BURSALI, Elif Ant et al. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activities of boron/starch/polyvinyl alcohol hydrogels. **Carbohydrate polymers**, v. 83, n. 3, p. 1377-1383, 2011.

CAPANEMA, Nádia SV et al. Superabsorbent crosslinked carboxymethyl cellulose-PEG hydrogels for potential wound dressing applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 106, p. 1218-1234, 2018.

CASABURI, Agustina et al. Carboxymethyl cellulose with tailored degree of substitution obtained from bacterial cellulose. **Food Hydrocolloids**, v. 75, p. 147-156, 2018.

CHARERNSRIWILAIWAT, Natthan et al. Electrospun chitosan/polyvinyl alcohol nanofibre mats for wound healing. **International wound journal**, v. 11, n. 2, p. 215-222, 2014.

CHEN, Yong Mei et al. Self-healing and photoluminescent carboxymethyl cellulose-based hydrogels. **European Polymer Journal**, v. 94, p. 501-510, 2017.

CHIOU, Bor-Sen et al. Properties of electrospun pollock gelatin/poly (vinyl alcohol) and pollock gelatin/poly (lactic acid) fibers. **International journal of biological macromolecules**, v. 55, p. 214-220, 2013.

CONTI, S. et al. Matrices containing NaCMC and HPMC: 2. Swelling and release mechanism study. **International Journal of pharmaceuticals**, v. 333, n. 1-2, p. 143-151, 2007.

DA COSTA, Danyelle Rodrigues. **Hidrogéis de pva-NaCMC para aplicação em curativos**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

DAS, Kunal et al. Preparation and characterization of cross-linked starch/poly (vinyl alcohol) green films with low moisture absorption. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 49, n. 5, p. 2176-2185, 2010.

DE SOUZA COSTA JR, Ezequiel; MANSUR, Herman Sander. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli (álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. **Quim. Nova**, v. 31, n. 6, p. 1460-1466, 2008.

DOS SANTOS, G S. Hidrogéis de PVA/NaCMC em camadas carregados com mel para tratamento de feridas. 2016.

DUTRA, J. A. P. et al. Papain wound dressings obtained from poly (vinyl alcohol) /calcium alginate blends as new pharmaceutical dosage form: Preparation and preliminary evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 113, p. 11-23, 2017.

EISENBUD, David et al. Hydrogel wound dressings: where do we stand in 2003? **Ostomy/wound management**, v. 49, n. 10, p. 52-57, 2003.

EL-MALEK, Fady F. Abd; YOUSEF, Amany S.; EL-ASSAR, Samy A. Hydrogel film loaded with new formula from manuka honey for treatment of chronic wound infections. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 11, p. 171-176, 2017.

EMRE, Arif et al. Comparison of intraperitoneal honey and sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (Seprafilm™) for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. **Clinics**, v. 64, n. 4, p. 363-368, 2009.

FAN, Lihong et al. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. **Carbohydrate polymers**, v. 146, p. 427-434, 2016.

FERNANDES, Kátia F. PVA/polysaccharides blended films: mechanical properties. **Journal of Materials**, v. 2013, 2013.

FERREIRA, E. L. et al. Descriptive sensory analysis and acceptance of stingless bee honey. **Food Science and Technology International**, v. 15, n. 3, p. 251-258, 2009.

GIBAS, Iwona; JANIK, Helena. Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications. 2010.

GOK, Seher et al. Differentiation of Anatolian honey samples from different botanical origins by ATR-FTIR spectroscopy using multivariate analysis. **Food chemistry**, v. 170, p. 234-240, 2015.

HANANI, ZA Nur et al. Manufacture and characterization of gelatin films derived from beef, pork and fish sources using twin screw extrusion. **Journal of Food Engineering**, v. 113, n. 4, p. 606-614, 2012.

HE, Huawei et al. Preparation and characterization of silk sericin/PVA blend film with silver nanoparticles for potential antimicrobial application. **International journal of biological macromolecules**, v. 104, p. 457-464, 2017.

HOFFMAN, Allan S. Hydrogels for biomedical applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, p. 18-23, 2012.

HU, Dongying; QIANG, Tiangang; WANG, Lijuan. Quaternized chitosan/polyvinyl alcohol/sodium carboxymethylcellulose blend film for potential wound dressing application. **Wound Medicine**, v. 16, p. 15-21, 2017.

IBRAHIM, Maha M. et al. Evaluation of cellulose and carboxymethyl cellulose/poly (vinyl alcohol) membranes. **Carbohydrate polymers**, v. 95, n. 1, p. 414-420, 2013.

JIANG, Xiancai et al. Studies of the plasticizing effect of different hydrophilic inorganic salts on starch/poly (vinyl alcohol) films. **International journal of biological macromolecules**, v. 82, p. 223-230, 2016.

JIVAN, Mehdi Jalali; YARMAND, Mohamadsaeed; MADADLOU, Ashkan. Preparation of cold water-soluble potato starch and its characterization. **Journal of food science and technology**, v. 51, n. 3, p. 601-605, 2014.

JODAR, K. D. S. P. **Desenvolvimento e caracterização de hidogel de PVA (álcool polivinílico) e dextrana com sulfadiazina de prata para aplicação tópica**. Universidade de Sorocoba. Sorocoba-SP, p. 121. 2014.

KAMOON, Elbadawy A. et al. Poly (vinyl alcohol)-alginate physically crosslinked hydrogel membranes for wound dressing applications: characterization and bio-evaluation. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 38-47, 2015.

KAMOON, 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, 2017.

KARASAWA, Koji et al. Novel assay of antibacterial components in manuka honey using lucigenin-chemiluminescence-HPLC. **Analytica chimica acta**, v. 954, p. 151-158, 2017.

KHAN, N. M. B. **Production of plasticized thermoplastic starch by spray drying**. University of Groningen. Mianwali, Pakistan, p. 165. 2013.

KORSMEYER, Richard W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25-35, 1983.

KORSMEYER, Richard W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25-35, 1983.

LAKSHMI, Duraikkannu Shanthana; TRIVEDI, Nitin; REDDY, C. R. K. Synthesis and characterization of seaweed cellulose derived carboxymethyl cellulose. **Carbohydrate polymers**, v. 157, p. 1604-1610, 2017.

LAM, Johnny et al. Data describing the swelling behavior and cytocompatibility of biodegradable polyelectrolyte hydrogels incorporating poly (L-lysine) for applications in cartilage tissue engineering. **Data in brief**, v. 7, p. 614-619, 2016.

LANCELOTTI, Cindia. **Preparação e caracterização de hidrogéis neutros de colágeno aniônico: gelatina: extrato de semente de uva**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

LENSON, Dsouza; MARINA, Koland. Bilayer Film Type of Unfolding Drug Delivery System for the Dual Release of Proton Pump Inhibitor and H. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. S76, 2016.

LIM, Franklin; SUN, Anthony M. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. **Science**, v. 210, n. 4472, p. 908-910, 1980.

MALEKI, H.; GHAREHAGHAJI, A. A.; DIJKSTRA, P. J. A novel honey- based nanofibrous scaffold for wound dressing application. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 127, n. 5, p. 4086-4092, 2013.

MASRI, Christopher; CHAGNON, Gregory; FAVIER, Denis. Influence of processing parameters on the macroscopic mechanical behavior of PVA hydrogels. **Materials Science and Engineering: C**, v. 75, p. 769-776, 2017.

MC GANN, Michael J. et al. The synthesis of novel pH-sensitive poly (vinyl alcohol) composite hydrogels using a freeze/thaw process for biomedical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 372, n. 1-2, p. 154-161, 2009.

MOUSSA, Ahmed et al. Additive potential of ginger starch on antifungal potency of honey against *Candida albicans*. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 2, n. 4, p. 253, 2012.

NG, Shiow-Fern; JUMAAT, Nafisah. Carboxymethyl cellulose wafers containing antimicrobials: a modern drug delivery system for wound infections. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, p. 173-179, 2014.

NGWABEBHOH, Fahanwi Asabuwa; GAZI, Mustafa; OLADIPO, Akeem Adeyemi. Adsorptive removal of multi-azo dye from aqueous phase using a semi-IPN superabsorbent chitosan-starch hydrogel. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 112, p. 274-288, 2016.

NHO, Young-Chang; PARK, Jong-Seok; LIM, Youn-Mook. Preparation of hydrogel by radiation for the healing of diabetic ulcer. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 94, p. 176-180, 2014.

NKHWA, Shathani et al. Poly (vinyl alcohol): physical approaches to designing biomaterials for biomedical applications. In: **Conference Papers in Science**. Hindawi, 2014.

NOGUEIRA NETO, Paulo. Vida e criação de abelhas indígenas sem ferrão. Nogueirapis, 1997.

OLIVEIRA, R. N. **Caracterização de um hidrogel nanocompósito pva-prata para uso potencial como curativo**. 2014. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

OLIVEIRA, Renata N. et al. PVA hydrogels loaded with a Brazilian propolis for burn wound healing applications. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 132, n. 25, 2015.

ORYAN, Ahmad; ALEMZADEH, Esmat; MOSHIRI, Ali. Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: a narrative review and meta-analysis. **Journal of tissue viability**, v. 25, n. 2, p. 98-118, 2016.

PAUKKONEN, Heli et al. Nanofibrillar cellulose hydrogels and reconstructed hydrogels as matrices for controlled drug release. **International journal of pharmaceutics**, v. 532, n. 1, p. 269-280, 2017.

PEPPAS, N. A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. 1985.

PIGHINELLI, Luciano; KUCHARSKA, Magdalena. Chitosan-hydroxyapatite composites. **Carbohydrate polymers**, v. 93, n. 1, p. 256-262, 2013.

POPESCU, Maria-Cristina. Structure and sorption properties of CNC reinforced PVA films. **International journal of biological macromolecules**, v. 101, p. 783-790, 2017.

RIYAJAN, Sa-Ad; SUKHLAAIED, Wattana; KEAWMANG, Woranut. Preparation and properties of a hydrogel of maleated poly (vinyl alcohol)(PVAM) grafted with cassava starch. **Carbohydrate polymers**, v. 122, p. 301-307, 2015.

RODRIGUES, N. O. L. Estudo da Liberação Controlada de Fármacos por Hidrógeis de PVA/Atapulgita. 2012.

RÜCKRIEMEN, Jana; KLEMM, Oliver; HENLE, Thomas. Manuka honey (*Leptospermum scoparium*) inhibits jack bean urease activity due to methylglyoxal and dihydroxyacetone. **Food chemistry**, v. 230, p. 540-546, 2017.

SANTOS, G. S. dos. Hidrogéis de pva/NaCMC em camadas carregados com mel para tratamento de feridas. 2016.

SHAHEEN, Sharif M.; YAMAURA, Kazuo. Preparation of theophylline hydrogels of atactic poly (vinyl alcohol)/NaCl/H<sub>2</sub>O system for drug delivery system. **Journal of controlled release**, v. 81, n. 3, p. 367-377, 2002.

SHAMLOO, Amir et al. Accelerated full-thickness wound healing via sustained bFGF delivery based on a PVA/chitosan/gelatin hydrogel incorporating PCL microspheres. **International journal of pharmaceutics**, v. 537, n. 1-2, p. 278-289, 2018.

SIONKOWSKA, A. et al. Molecular interactions in collagen and chitosan blends. **Biomaterials**, v. 25, n. 5, p. 795-801, 2004.

SIQUEIRA, E. J.; SALON, M.-C. Brochier; MAURET, E. The effects of sodium chloride (NaCl) and residues of cellulosic fibres derived from sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) synthesis on thermal and mechanical properties of CMC films. **Industrial Crops and Products**, v. 72, p. 87-96, 2015.

SIVAKESAVA, S.; IRUDAYARAJ, J. Detection of inverted beet sugar adulteration of honey by FTIR spectroscopy. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 81, n. 8, p. 683-690, 2001.

SPRUNG, P.; HOU, Z.; LADIN, D. A. Hydrogels and hydrocolloids: an objective product comparison. **Ostomy/wound management**, v. 44, n. 1, p. 36-42, 44, 46 passim, 1998.

SVEČNJAK, Lidija et al. Characterization of Satsuma mandarin (*Citrus unshiu* Marc.) nectar-to-honey transformation pathway using FTIR-ATR spectroscopy. **Food chemistry**, v. 232, p. 286-294, 2017.

TAKINAMI, Patrícia Yoko Inamura. **Obtenção de biopolímeros de gelatina por radiação ionizante**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

TALEB, Manal F. Abou; EL-MOHDY, HL Abd; EL-REHIM, HA Abd. Radiation preparation of PVA/CMC copolymers and their application in removal of dyes. **Journal of hazardous materials**, v. 168, n. 1, p. 68-75, 2009.

TAVAKOLI, Javad; TANG, Youhong. Honey/PVA hybrid wound dressings with controlled release of antibiotics: Structural, physico-mechanical and in-vitro biomedical studies. **Materials Science and Engineering: C**, v. 77, p. 318-325, 2017.

TEIXEIRA, Raquel Simas Pereira. **Sistemas poliméricos reticulados por radiação uv como modificadores das propriedades mecânicas das formações durante a perfuração de poços de petróleo**. 2013. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

TERENCE, Mauro César et al. Efeito da radiação gama na estrutura molecular do poli (alcool vinílico). **Revista Brasileira de Pesquisa e Desenvolvimento**.

TORLEY, P. J. et al. Effect of honey types and concentration on starch gelatinization. **LWT-Food Science and Technology**, v. 37, n. 2, p. 161-170, 2004.

VERNON, Tracy. Intrasite Gel and Intrasite Conformable: the hydrogel range. **British Journal of Community Nursing**, v. 5, n. 10, p. 511-516, 2000.

VINKLÁRKOVÁ, Lenka et al. Film wound dressing with local anesthetic based on insoluble carboxymethylcellulose matrix. **Journal of Applied Biomedicine**, v. 15, n. 4, p. 313-320, 2017.

WALKER, M. et al. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL®) and alginate dressings. **Biomaterials**, v. 24, n. 5, p. 883-890, 2003.

WANG, Min et al. Radiation synthesis of PVP/CMC hydrogels as wound dressing. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 265, n. 1, p. 385-389, 2007.

WANG, Ping; HE, Ji-Huan. Electrospun polyvinyl alcohol-honey nanofibers. **Thermal Science**, v. 17, n. 5, p. 1549-1550, 2013.

WANG, Tao et al. Hydrogel sheets of chitosan, honey and gelatin as burn wound dressings. **Carbohydrate polymers**, v. 88, n. 1, p. 75-83, 2012.

WARREN, Frederick J.; GIDLEY, Michael J.; FLANAGAN, Bernadine M. Infrared spectroscopy as a tool to characterise starch ordered structure-a joint FTIR-ATR, NMR, XRD and DSC study. **Carbohydrate polymers**, v. 139, p. 35-42, 2016.

WAY, D. Estudo da Reação de Produção de Partículas de Gelatina para Aplicação na Liberação Controlada de Doxiciclina. **Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 2013.

XING, Qi et al. Increasing mechanical strength of gelatin hydrogels by divalent metal ion removal. **Scientific reports**, v. 4, p. 4706, 2014.

YADAV, Mithilesh; RHEE, Kyong Yop; PARK, S. J. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films. **Carbohydrate polymers**, v. 110, p. 18-25, 2014.

YANNAS, Ioannis V. et al. **Crosslinked collagen-mucopolysaccharide composite materials**. U.S. Patent n. 4,280,954, 28 jul. 1981.

YANNAS, Ioannis V.; FORBES, Martin J. **Procedures for preparing composite materials from collagen and glycosaminoglycan**. U.S. Patent n. 4,350,629, 21 set. 1982.

YUSOF, Norimah et al. Development of honey hydrogel dressing for enhanced wound healing. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 76, n. 11-12, p. 1767-1770, 2007.

ZANELA, J. **Blendas polimérica de amido e poli(vinil-álcool) -PVA: Efeitos do tipo de PVA, amidos modificados e uso de fibras no desenvolvimento de materiais biodegradáveis**. 2016. Tese de doutorado. Universidade Estadual de Londrina.

ZHAI, Maolin et al. Syntheses of PVA/starch grafted hydrogels by irradiation. **Carbohydrate Polymers**, v. 50, n. 3, p. 295-303, 2002.

## ANEXOS

### ANEXO A



**Figura 28.** Mel de Manuka



**Figura 29.** PVA-Amido Mel



**Figura 30.** PVA-AMIDO



**Figura 31.** PVA CMC mel





**Figura 32.** PVA CMC



**Figura 33.** PVA Gelatina Mel



**Figura 34.** PVA Gelatina



**Figura 35.** PVA mel



**Figura 36.** PVA puro