

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Karin dos Santos Proença Jodar

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGEL DE PVA
(ÁLCOOL POLIVINÍLICO) E DEXTRANA COM SULFADIAZINA DE PRATA
PARA APLICAÇÃO TÓPICA**

Sorocaba/SP

2014

Karin dos Santos Proença Jodar

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGEL DE PVA
(ÁLCOOL POLIVINÍLICO) E DEXTRANA COM SULFADIAZINA DE PRATA
PARA APLICAÇÃO TÓPICA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Profa Dra Marta Maria Duarte Carvalho Vila.

Sorocaba/SP

2014

Karin dos Santos Proença Jodar

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGEL DE PVA
(ÁLCOOL POLIVINÍLICO) E DEXTRANA COM SULFADIAZINA DE PRATA
PARA APLICAÇÃO TÓPICA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade de Sorocaba.

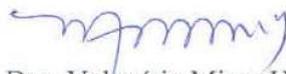
Aprovado em: 18/12/2014

BANCA EXAMINADORA:



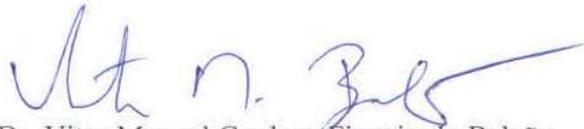
Profa. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila

Universidade de Sorocaba



Profa. Dra. Valquíria Miwa Hanai Yoshida

Universidade de Sorocaba



Prof. Dr. Vitor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão

Universidade de Sorocaba

Dedico este trabalho, primeiramente à Deus, por ter iluminado meu caminho durante essa trajetória. Sem ele nada seria possível.

Aos meus pais, Dirceu Duarte Proença e Iraci Pereira dos Santos Proença pelo infinito apoio e incentivo, pois devo a eles a pessoa que me tornei. Obrigada mais uma vez pelos bons exemplos de força e determinação.

Ao meu marido Alessandro Roberto Godar pela paciência, amor, força e companheirismo de sempre. Te amo muito.

Ao meu filho Lucas que dá sentido a minha vida, e que sempre me faz ver que todo esforço vale a pena.

À minha orientadora e amiga Marta Maria Duarte Carvalho Vila pelo apoio, companheirismo, amizade, paciência.

AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre me apoiou e me deu suporte para mais esta jornada.

Ao corpo docente do curso de Mestrado pelos ensinamentos transmitidos.

À minha orientadora Prof^a. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila por sua orientação, compreensão e empenho. Agradeço por sempre ter a palavra certa nos momentos de dificuldades e pelo privilégio de sua orientação.

Aos Professores Doutores Vitor M. Cardoso Figueiredo Balcão e Valquíria Miwa Hanai Yoshida pelas correções e sugestões no texto desta dissertação. Ao Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior pelas imagens tomográficas.

Aos colegas de pós-graduação, de sala de aula e de laboratório, pela amizade, sonhos, momentos compartilhados e parcerias. Em especial, agradeço a Cássia Glasser, Elis Granato, Márcia Rebelo e Thaís Francine pela colaboração em diversas etapas deste trabalho.

Ao pessoal do laboratório de Farmácia pelo auxílio e prontidão. Em especial à Márcia pelo excelente auxílio nos ensaios microbiológicos.

Ao Gustavo Giraldi Shimamoto do Departamento de Química Analítica do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, pelas análises de microscopia eletrônica de varredura.

Agradeço ao prof. Dr. Matthieu Tubino do Departamento de Química Analítica do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp pela colaboração em diversas análises.

À CAPES/Prosup, pelo suporte financeiro oferecido.

Às pessoas que, direta ou indiretamente, ajudaram na elaboração deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos!!!

*A maior recompensa para o trabalho do homem não é
o que ele ganha com isso, mas sim o que ele se torna com isto.*

(John Rusken, 1819-1900)

RESUMO

Introdução: Hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos que, em contato com água, intumescem mantendo sua integridade estrutural, podendo ser obtidos pela associação de diversos polímeros e por diferentes técnicas de reticulação. Para tratamento tópico, os hidrogéis são de interesse por apresentarem facilidade de aplicação e remoção e potencial para liberação prolongada de fármacos. Dentre os diversos polímeros utilizados destacam-se o álcool polivinílico (PVA) e as dextranas. Para tratamento de queimaduras e infecções de pele, verifica-se um consenso no uso da sulfadiazina de prata. **Objetivos:** Neste trabalho de pesquisa, objetivou-se o desenvolvimento de hidrogéis de PVA e dextrana para a veiculação de sulfadiazina de prata a 1% (m/m) em aplicações tópicas. **Método:** Foram propostos vinte e dois diferentes hidrogéis empregando-se onze formulações, com variações nas concentrações de PVA e dextrana e dois processos de reticulação (química e física). Para as formulações reticuladas quimicamente, empregou-se 0,5% (v/m) de glutaraldeído à 25% (v/v) como agente reticulante. As formulações preparadas por reticulação física (criogelificação) foram submetidas a -4 °C por 14 h e, em seguida, a 25 °C por 2 h, por 5 ciclos consecutivos, e os hidrogéis foram secos a 60 °C. Os hidrogéis foram selecionados e caracterizados físico-quimicamente (através do teor de umidade, teor de prata por fluorescência de raios-X, espectrofotometria de infravermelho com Transformada de Fourier, difração de raios-X e resistência mecânica), avaliados em relação à morfologia (visualmente, por microscopia eletrônica de varredura e por tomografia por transmissão de raios-X) e foi determinada a atividade antimicrobiana dos mesmos (método disco-difusão). **Resultados e Discussão:** Os hidrogéis preparados pelo método de criogelificação apresentaram dispersão inadequada da sulfadiazina de prata. Os hidrogéis reticulados quimicamente apresentaram-se uniformes, flexíveis e resistentes à manipulação. Os hidrogéis selecionados foram avaliados em relação ao grau de intumescimento, obtendo-se grau máximo (266,00% (m/m) ± 0,81) após 6 h de contato com água. Os teores de sulfadiazina de prata foram obtidos por análise do teor de prata pela técnica de fluorescência de raios-X, observando-se valores entre 1,03 a 1,28% (m/m). A atividade antimicrobiana dos hidrogéis selecionados foi semelhante a do produto comercial empregado. Os espectros de infravermelho assim como a tomografia de transmissão de raios - X indicaram que a sulfadiazina de prata não se ligou quimicamente aos polímeros, o que poderia reduzir sua atividade antimicrobiana. As análises de difração de raios -X indicaram que os hidrogéis possuem característica amorfa. Ao final dos ensaios três

hidrogéis foram selecionados (formulações II, III e V), porém considerando o provável custo final da formulação escolheu-se a formulação III como a mais promissora para o uso pretendido. **Conclusão:** Os hidrogéis desenvolvidos mostraram-se adequados para emprego como curativo em tratamento de feridas infectadas. Evidentemente, outros ensaios deverão ser realizados para comprovar potencial de aplicação comercial dos hidrogéis otimizados.

Palavras-chave: Hidrogel. Sulfadiazina de prata. Álcool polivinílico. Dextrana

ABSTRACT

Introduction: Hydrogels are three-dimensional networks of hydrophilic polymers which, upon contact with water, become turgid while, keeping their structure, and can be obtained via association of several polymers and using different cross-linking. For topical treatments, hydrogels are of interest due to the easiness of application/removal and potential for sustained release of drugs. Among the several polymers used, polyvinyl alcohol (PVA) and dextran can be highlighted. For treating burns and skin infections, silver sulfadiazine is generally used.

Objetives: In this research work, one aimed at developing hydrogels of PVA and dextran carrying silver sulfadiazine for topical applications.

Methods: Twenty two different hydrogels were produced employing eleven formulations, with variations in the concentrations of PVA and dextran, and using two crosslinking procedures (chemical and physical). For chemically crosslinked formulations one used 0,5 % (w/w) glutaraldehyde at 25% (v/v). Formulations prepared by physical crosslinking (cryogelation) were submitted to -4°C for 14 h, and then at 25°C for another 2 h, in five consecutive cycles, after which the hydrogels were dried at 60°C. The selected hydrogels were characterized physico-chemical (by swelling ability, humidity, silver content by X-ray fluorescence analyses, infrared spectrophotometry with Fourier Transform, X-ray diffraction and mechanical resistance), characterized according to their morphology (both visual, by scanning electron microscopy and by X-ray transmission computed tomography) and their antimicrobial activity determined (disk-diffusion technique).

Results and Discussion: The hydrogels prepared by cryogelation method showed inadequate dispersion of the silver sulfadiazine. The hydrogels chemically crosslinked were flexible, uniform and resistant to manipulation. The selected hydrogels were also characterized in relation to swelling ability, reaching a maximum level of turgidity (266,00 % (w/w) \pm 0,81) after 6 hours of contact with water. The content of silver sulfadiazine was obtained in analyses by X-ray fluorescence, allowing to observe values between 1,03 and 1,28 % (w/w). The antimicrobial activity of optimized hydrogels was similar to the commercial product used silver sulfadiazine cream 1% (w/w). Infrared spectra as well as the X-ray transmission tomography indicated that the silver sulfadiazine did not bind chemically to the polymers, which could have reduce its antimicrobial activity. The analysis of X-ray diffraction indicated that the hydrogels have amorphous characteristics. After three trials were selected hydrogels (formulations II, III and V), but considering the probable cost of the final formulation was chosen formulation III as the most promising for

the intended use. **Conclusion:** The hydrogels developed proved adequate for use as bandages in the treatment for infected wounds. Evidently, other exhaustive tests must be performed to testify the commercial bi tential of the optimized hydrogels.

Keyword: Hydrogel. Silver sulfadiazine. Polyvinyl alcohol. Dextran.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Reação de formação do PVA.	26
Figura 2. Representação da estrutura molecular da dextrana.	29
Figura 3. Representação da estrutura molecular de polietilenoglicol.....	30
Figura 4. Mecanismo da reação de reticulação do polímero álcool polivinílico (PVA) com glutaraldeído.	35
Figura 5. Representação esquemática da estrutura da pele humana.	37
Figura 6. Fórmula estrutural da sulfadiazina de prata.	46
Figura 7. Fluxograma das etapas de preparação dos hidrogéis.	53
Figura 8. Diagrama de sequências das várias etapas envolvidas no trabalho de pesquisa.	60
Figura 9. Hidrogéis obtidos pelo método de reticulação química (formulação III): a) sem ajuste de pH e sem adição de sulfadiazina de prata; b) sem ajuste de pH e com adição de sulfadiazina de prata; c) com ajuste de pH para 4,0 e com adição de sulfadiazina de prata	67
Figura 10. Características do hidrogel (formulação I) reticulado fisicamente pelo método de criogelificação.....	68
Figura 11. Representação gráfica do índice de intumescimento das formulações I, II, III, V e VI de hidrogéis.	70
Figura 12. Representação gráfica do índice de intumescimento das formulações II, III e V de hidrogéis com sulfadiazina de prata.	72
Figura 13. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis em relação à perfuração, obtidos por texturômetro.	75
Figura 14. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis em relação à relaxação, obtidos por texturômetro.	76
Figura 15. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis em relação à resiliência, obtidos por texturômetro.	77
Figura 16. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis com sulfadiazina de prata (SDZ) incorporada em relação à resiliência, obtidos por texturômetro.....	78
Figura 17. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis com sulfadiazina de prata (SDZ) incorporada em relação à relaxação, obtidos por texturômetro.....	79

Figura 18. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis com sulfadiazina de prata (SDZ) incorporada em relação à perfuração, obtidos por texturômetro.....	80
Figura 19. Fotomicrografia de varredura eletrônica de um hidrogel de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata incorporada (Formulação II: a)Ampliação 50x; b) Ampliação 200x fotomicrografia obtida pela técnica de difração de elétrons retroespalhados (EBSD BackScatter Diffraction)	82
Figura 20. Fotomicrografia de varredura eletrônica de um hidrogel de PVA 89/99 com sulfadiazina de prata incorporada (Formulação III: a) Ampliação 50x; b) Ampliação 200x fotomicrografia obtida pela técnica de difração de elétrons retroespalhados (EBSD - Electron BackScatter Diffraction)	83
Figura 21. Fotomicrografia de varredura eletrônica de um hidrogel de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata incorporada (Formulação V: a) Ampliação 50x; b) Ampliação 1000x fotomicrografia obtida pela técnica de difração de elétrons retroespalhados (EBSD – E Electron BackScatter Diffraction)	84
Figura 22. Difratomogramas de raios-X da sulfadiazina de prata (a), de amostra de hidrogel com sulfadiazina de prata (b) e de amostra de hidrogel sem sulfadiazina de prata (c) , sendo (i) amostras de hidrogel de formulação II.	86
Figura 23. Difratomogramas de raios-X da sulfadiazina de prata (a), de amostra de hidrogel com sulfadiazina de prata (b) e de amostra de hidrogel sem sulfadiazina de prata (c), sendo (ii) amostras de hidrogel de formulação III.....	87
Figura 24. Difratomogramas de raios-X da sulfadiazina de prata (a), de amostra de hidrogel com sulfadiazina de prata (b) e de amostra de hidrogel sem sulfadiazina de prata (c), sendo (iii) amostras de hidrogel de formulação V.....	88
Figura 25. Espectros de infravermelho dos hidrogéis da formulação II, sendo a) espectros de infravermelho do fármaco sulfadiazina de prata; b) do hidrogél sem a veiculação da sulfadiazina de prata; c) do hidrogél com veiculação da sulfadiazina de prata.	91
Figura 26. Espectros de infravermelho dos hidrogéis da formulação III, sendo a) espectros de infravermelho do fármaco sulfadiazina de prata; b) do hidrogel sem a veiculação da sulfadiazina de prata; c) do hidrogel com veiculação da sulfadiazina de prata.	92
Figura 27. Espectros de infravermelho dos hidrogéis da formulação V, sendo a) espectros de infravermelho do fármaco sulfadiazina de prata; b) do hidrogél sem a veiculação da sulfadiazina de prata; c) do hidrogél com veiculação da sulfadiazina de prata.	93

- Figura 28. Imagens obtidas por tomografia por transmissão de raios-X em hidrogel com sulfadiazina de prata, sendo a) imagem do perfil do hidrogel com sulfadiazina; b) imagem do perfil em inclinação do hidrogel de sulfadiazina de prata.97
- Figura 29. Curvas termogravimétricas (ai) e primeiras derivadas das curvas de perda de massa (bi) dos hidrogéis preparados, sendo que a1 e a2 representam a formulação II; b1 e b2 a formulação III; e c1 e c2 a formulação V. As curvas na cor laranja indicam os hidrogéis sem sulfadiazina de prata e as curvas em azul os hidrogéis com sulfadiazina de prata99
- Figura 30. Termogramas de calorimetria diferencial de varredura (DSC) dos três hidrogéis, sendo a formulação II; b a formulação III, e c a formulação V. As curvas na cor laranja representam os hidrogéis sem sulfadiazina de prata e as curvas a azul os hidrogéis com sulfadiazina de prata 100
- Figura 31. Resultados obtidos nos testes de atividade antimicrobiana efetuada nos hidrogéis otimizados pela técnica de disco-difusão, sendo: a) formulação II, b) formulação III c) formulação V. Os pontos apresentados são: 1-pomada de sulfadiazina de prata, 2-filme contendo sulfadiazina de prata, 3-filme sem sulfadiazina de prata.....103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição dos hidrogéis de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata, reticulados quimicamente com glutaraldeído.....	54
Tabela 2. Composição dos hidrogéis de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata reticulados pelo método de criogelificação.....	54
Tabela 3. Características qualitativas observadas visualmente nos hidrogéis obtidos por reticulação química com glutaraldeído.....	65
Tabela 4. Características qualitativas observadas visualmente nos hidrogéis obtidos por reticulação física via criogelificação	66
Tabela 5. Índice de intumescimento dos hidrogéis produzidos de acordo com as formulações I, II, III, V e VI, após 1, 3, 6, 12, 24 e 48 h de imersão à água e temperatura ambiente (n=3).....	69
Tabela 6. Índice de intumescimento dos hidrogéis produzidos de acordo com as formulações II, III e V, com sulfadiazina de prata incorporada, ao fim de 1, 3, 6, 12, 24 e 48 horas de imersão em água à temperatura ambiente (n=3).	71
Tabela 7. Resultados obtidos nos testes de resistência mecânica ($kg \pm \sigma$) dos hidrogéis à perfuração, relaxação e resiliência em função da força (kg) aplicada (ASC) (n=3), obtidos em texturômetro.....	74
Tabela 8. Percentagem de umidade (média e desvio padrão) obtida em amostras de hidrogéis (n=3)	90
Tabela 9. Médias e desvios padrão ($M \pm \sigma$) dos teores de prata (ppm) em amostras de hidrogéis (n=3).	95
Tabela 10. Resultados obtidos para os halos de inibição de crescimento microbiano (cm)...	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abs	Absorvância
ASC	Área sob a curva
BHI	Brain Heart Infusion
CV	Coefficiente de variação
CMC	Carboximetilcelulose
Da	Daltons
DRX	Difração de raios-X
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
EBSD	Difração de elétrons retroespalhados (Electron BackScatter Diffraction)
FRX	Fluorescência de raios-X
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LAB	Bactérias ácido lácticas
M	Média
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
Mw	Massa molar média
N	Número de amostras
PA	Para análise
PAA	Poli(ácido acrílico)
PAm	Poli(acrilamida)
PBA	Poli(acrilato de butila)
PCL	Poli(ϵ -caprolactona)
PEO	Poli(óxido de etileno)
PEG	Polietilenoglicol
PEGF	Ésteres de poliglicerol de ácidos graxos
PHEMA	Poli(metacrilato de 2-hidroxietila)
PLA	Ácido poli-lático
PMAA	Poli(ácido metacrílico)
PVA 89%	Álcool polivinílico com grau de hidrólise de 89%

PVA 99%	Álcool polivinílico com grau de hidrólise de 99%
PVC	Cloreto de polivinila
PVP	Polivinilpirrolidona
SDZ	Sulfadiazina de prata
Si (Li)	Silico-lítio
SLMF	Sistemas de liberação modificada de fármacos
Tg	Temperatura de transição vítrea
Σ	Desvio padrão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 Sistemas de liberação de fármacos	22
2.2 Polímeros	23
2.2.1 Poli(álcool vinílico)	25
2.2.2 Dextranas	27
2.2.3 Polietilenoglicol	29
2.3 Hidrogéis	31
2.4 Reticulação	33
2.5 Pele	36
2.6 Queimaduras	39
2.7 Agentes tópicos e curativos para utilização em lesões de pele e queimaduras	41
2.8 Sulfadiazina de prata	45
3 OBJETIVOS	48
3.1 Objetivo geral	48
3.2 Objetivos específicos	48
4 MATERIAL E MÉTODOS	49
4.1 Material	49
4.1.1 Reagentes	49
4.1.2 Equipamento Analítico	49
4.1.3 Material biológico	50
4.1.4 Meios de cultura	50
4.2 Métodos	51
4.2.1 Preparação dos hidrogéis com incorporação do agente terapêutico durante a sua formação	51
4.2.2 Características morfológicas	55
4.2.3 Espessura	55
4.2.4 Microscopia eletrônica de varredura	55

4.2.5 Propriedades de resistência mecânica dos hidrogéis	55
4.2.6 Ensaio de intumescimento	56
4.2.7 Análise por difração de raios-X.....	56
4.2.8 Análises de umidade.....	56
4.2.9 Análises por espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier.....	57
4.2.10 Determinação do teor de prata nos hidrogéis, por fluorescência de raios-X.....	57
4.2.11 Análise por tomografia por transmissão de raios-X	57
4.2.12 Análises térmicas	58
4.2.13 Ensaio de atividade antimicrobiana pelo método de difusão em ágar	58
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
5.1 Desenvolvimento do hidrogel.....	61
5.2 Caracterização morfológica.....	64
5.3 Intumescimento.....	68
5.4 Resistência mecânica dos hidrogéis.....	73
5.5 Microscopia eletrônica de varredura.....	81
5.6 Análise por difração de raios-X.....	85
5.7 Análises de umidade	89
5.8 Análises por espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier....	90
5.9 Determinação do teor de prata nos hidrogéis por fluorescência de raios X	94
5.10 Análise por tomografia por transmissão de raios-X.....	96
5.11 Análises térmicas	98
5.12 Avaliação da atividade antimicrobiana	101
5.13 Escolha da melhor formulação	104
6 CONCLUSÃO.....	105
REFERÊNCIAS	106
ANEXOS.....	118

APRESENTAÇÃO

O trabalho de pesquisa intitulado “Desenvolvimento e caracterização de hidrogel de PVA (álcool polivinílico) e dextrana com sulfadiazina de prata para aplicação tópica” foi desenvolvido seguindo uma linha de pesquisa denominada “Sistemas de liberação modificada de fármacos antimicrobianos”. Nesta diretriz, diversos estudos estão sendo conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa, no sentido de desenvolver formas farmacêuticas com características modificadas na liberação de fármacos antimicrobianos visando medicamentos capazes de diminuir a frequência de administração, aumentar a tolerância e adesão ao tratamento por parte do paciente.

Os resultados obtidos durante a realização deste trabalho de pesquisa foram apresentados em três congressos científicos em 2014, sendo um internacional e dois nacionais, sendo: i) II Congress of the Brazilian Association of Pharmaceutical Sciences, ocorrido em Búzios/RJ, com apresentação do trabalho intitulado “Development of a hydrogel of PVA/dextran containing silver sulfadiazine for topical application” (ANEXO A); ii) 17º Encontro de Pesquisadores e de Iniciação Científica e o 12º Enex - Encontro de Extensão, realizado em Sorocaba/SP com o trabalho “Desenvolvimento de hidrogel de PVA/dextrana para uso tópico utilizando diferentes métodos de reticulação” (ANEXO B); iii) I Simpósio em Tecnologia, Inovação e Sustentabilidade realizado em Sorocaba/SP com o trabalho “Development of a hydrogel of pva/dextran for topical applications“(ANEXO C).

Cabe ainda ressaltar, que esta dissertação foi formatada observando-se as exigências do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos: tese, dissertação, trabalho de conclusão de curso (TCC)”, artigo científico e pôster da Universidade de Sorocaba (FRANZONI; BOAVENTURA; GONÇALVES, 2012). Foram empregadas as denominações sulfadiazina de prata, álcool polivinílico e dextrana de acordo com as recomendações da Anvisa obedecendo ao Manual das Denominações Comuns Brasileiras (MORETO; MASTERALO, 2013) e o termo hidrogel de acordo com aos descritores da Área de Saúde (DeSC, 2014).

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, as formas farmacêuticas podem ser discriminadas como tradicionais ou convencionais, sistemas de liberação controlada de fármacos e sistemas de liberação de fármacos de desempenho terapêutico avançado, sendo que as duas últimas são consideradas formas farmacêuticas inovadoras (VILLANOVA et al., 2010).

“Sistema de liberação modificada de fármacos” (SLMF) tornou-se uma designação geral para descrever formas farmacêuticas que apresentam características de liberação diferenciadas com base no tempo, duração e/ou localização, desenvolvidas para alcançar objetivos terapêuticos e conveniências não oferecidas pelas formas farmacêuticas convencionais de liberação imediata. Os SLMF têm sido desenvolvidos como alternativas para a resolução de diversos problemas relacionados à administração de medicamentos visando, entre outras ações, diminuir a frequência de administração e aumentar a tolerância e adesão ao tratamento por parte do paciente (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2008).

O impulso para o desenvolvimento de SLMF, obtido através do uso de polímeros bioadesivos, deu-se no final dos anos 70 e início dos anos 80. Pesquisadores constataram que aftas bucais, resultantes de úlceras cancerígenas, poderiam ser tratadas utilizando um anti-inflamatório esteroidal, aplicado localmente com o auxílio de polímeros bioadesivos (LEE; PARK; ROBINSON, 2000). Sistemas de liberação controlada formulados com polímeros bioadesivos podem localizar e concentrar o fármaco em uma região específica, com consequente melhoria da sua biodisponibilidade e incremento do tempo de contato entre o fármaco e o local de aplicação (CARVALHO et al., 2010; FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007).

Entre as diversas formas farmacêuticas desenvolvidas como SLMF, os hidrogéis podem ser considerados sistemas de liberação controlada de fármacos para aplicação tópica, dependendo do tipo de formulação e da aplicação em que são utilizados (ANDREWS; LAVERTY; JANS, 2009; VILLANOVA et al., 2010).

Hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos que, em contato com a água, intumescem mantendo sua integridade estrutural. Assim, os hidrogéis são adequados como materiais para liberação controlada, uma vez que, ao intumescer, podem liberar o fármaco por diversos mecanismos (GANJI; VASHEGHANI-FARAHANI, S.; VASHEGHANI-FARAHANI, E., 2010; RODRIGUES, 2012). Neste sentido, os hidrogéis são de particular interesse no tratamento de feridas tópicas devido à sua baixa toxicidade,

potencial de liberação prolongada de fármacos e capacidade de manter a ferida hidratada (CANDIDO, 2001; YAN; POCHAN, 2010; MURPHY et al., 2011; SONG; RANE; CRISTMAN, 2012).

Os trabalhos de revisão bibliográfica têm apontado a utilização de diversos tipos de polímeros naturais e sintéticos na preparação de hidrogéis (AHMED, 2013; DIXIT; PUTHLI, 2009; KHARENKO; LARIONOVA; DEMINA, 2009; SUDHAKAR; KUTSU; BANDYOPADHYAY, 2006;) tais como: poli(ácido acrílico) (PAA), poli(óxido de etileno) (PEO), poli(etileno glicol) (PEG), poli(vinil pirrolidona) (PVP), álcool polivinílico (PVA), ésteres de poliglicerol de ácidos graxos (PEGF), carbômeros, alginato de sódio, sulfato de condroitina, pectina, dextrano, carboximetilcelulose (CMC) e outros derivados da celulose, quitosana, gelatina, gomas, entre outros (FERRARINI et al., 2007; VILLANOVA et al., 2010). Verifica-se também o uso de mistura de polímeros com diferentes propriedades para permitir ajustes nas formulações tanto para o maior controle na liberação do fármaco como para propiciar outras características de interesse. Quando são misturados dois polímeros, pode-se formar um novo material com propriedades intermediárias às de seus componentes, dependendo da quantidade relativa usada na mistura de cada polímero (OLIVEIRA; LIMA 2006).

O poli (álcool vinílico), também conhecido por álcool polivinílico (PVA) é bastante empregado na produção de hidrogéis. O PVA é um polímero não tóxico e biocompatível, que apresenta excelentes propriedades de formação de filme e disponibilidade de processabilidade, assim como resistência mecânica, térmica e química. Devido a estas propriedades, este polímero tem sido utilizado em preparações de géis e hidrogéis para obtenção de formas farmacêuticas de liberação controlada destinadas ao tratamento de úlceras tópicas. Também é utilizado na produção de membranas de diálise, em cartilagens e discos intervertebrais artificiais e lentes de contato (GUPTA et al., 2012; LIU et al., 2009; SEABRA; OLIVEIRA, 2004; SOUZA; BARBOSA, 2009; SUNG et al., 2010; SUZUKI et al., 1998).

As dextranas também são vastamente utilizadas para aplicações biomédicas devido à sua biocompatibilidade, relativo baixo custo, facilidade na sua modificação e biodegradação (ALMEIDA, 2010; GIL; FERREIRA, 2006). Dentro de tais aplicações destacam-se a síntese de hidrogéis e o desenvolvimento de agentes de contraste para imagiologia médica, sobretudo com o objetivo de aumentar o tempo de retenção destes compostos na circulação sanguínea (GIL; FERREIRA, 2006).

Para o tratamento de lesões da pele, tais como, queimaduras e infecções de pele, dentre diversas substâncias, verifica-se consenso no uso da sulfadiazina de prata, em pomadas a 1% (m/m), para tratamento de queimaduras e infecções de pele. A sulfadiazina de prata é eficaz contra uma ampla gama de bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* sp e *Pseudomonas aeruginosa*, além de incluir bactérias Gram-positivas como *Staphylococcus aureus* e também leveduras como *Candida albicans* (FERREIRA et al., 2003). A sulfadiazina de prata possui também propriedades cicatrizantes, oferecendo aumento na sobrevivência dos pacientes queimados através de uma ampla proteção antimicrobiana (FERREIRA et al., 2003; LICHTENSTEIN; MARGALIT, 1995).

Pelos fatos expostos e, considerando a crescente importância do SLMF denominado hidrogel, objetivou-se nesta proposta de trabalho o desenvolvimento e avaliação de um hidrogel para aplicação tópica, empregando-se álcool polivinílico (PVA), dextrana e sulfadiazina de prata.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sistemas de liberação de fármacos

Por definição, a designação “sistema de liberação de fármacos” refere-se à tecnologia utilizada para otimizar a liberação de um fármaco, onde o princípio ativo deve ser liberado e/ou absorvido ao longo do tempo, melhorando a resposta terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR et al., 2000). Em função desta e de outras vantagens para o tratamento da saúde humana, como diminuição do número de doses, melhor adesão do paciente ao tratamento e redução do número de intervenções, os sistemas de liberação de fármacos têm despertado, nos últimos anos, especial atenção por parte de diversos cientistas (MARCATO; DURAN, 2008). Existem vários tipos de dispositivos de liberação controlada, entre os quais podemos destacar as nanopartículas, as micropartículas, os lipossomas, os cristais líquidos e os hidrogéis (ALVES, 2011).

Os sistemas de liberação de fármacos podem ser caracterizados ainda, como modificações farmacotécnicas, com a utilização de diversas substâncias que permitem alterar propriedades cinéticas ou dinâmicas de um princípio ativo, objetivando a otimização da velocidade de cedência e do regime de dosagem das substâncias ativas. Considerando a via de administração cutânea e a liberação de fármacos ativos na epiderme, verifica-se o crescente interesse em maximizar o tempo de permanência do composto na pele, reduzindo sua absorção transdérmica. Além disto, a liberação sustentada de princípios ativos apresenta-se como uma importante ferramenta para a entrega de substâncias ativas que são irritantes em concentrações elevadas, permitindo oferta destas substâncias na pele por um período de tempo prolongado (SANTOS, 2013).

Os sistemas de liberação de fármacos para aplicação tópica, formulados com polímeros, podem localizar e concentrar o fármaco em uma dada região, com incremento do tempo de contato entre o fármaco e o local de aplicação e, conseqüente melhoria da sua biodisponibilidade. Além disto, estas formas farmacêuticas podem modular de maneira controlada ou prolongada a liberação do fármaco em um local específico, assegurando-lhe maior eficácia e segurança (AULTON, 2005; CHEN; ZHANG, 2010; FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007; ZALFEN et al., 2008).

Todas as formulações farmacêuticas utilizam uma barreira física ou química para proporcionar uma liberação lenta da dose de manutenção (LYRA et al., 2007). O mecanismo

de liberação de fármacos a partir de matrizes contendo polímeros hidrofílicos, após a imersão em meio aquoso, é regido por diferentes fenômenos. Inicialmente, o sistema dissolve-se ocasionando o efeito *burst* (que consiste na liberação de grande quantidade da substância ativa nos primeiros minutos). Em seguida tem-se a hidratação, formando uma camada externa de gel, a qual se torna, inicialmente, uma barreira à entrada de mais água. O processo de liberação do princípio ativo prossegue por difusão através da camada de gel, no caso do fármaco ser solúvel em água; se o fármaco for insolúvel em água o mesmo será liberado por erosão, seguido de dissolução. Neste sentido, o mecanismo de liberação é dependente das propriedades físico-químicas do fármaco e do atrito mecânico da matriz no meio aquoso. A entrada de solvente aquoso na matriz induz tensões no meio do polímero. No final desse processo, o polímero da matriz relaxa, o que se manifesta como um intumescimento do hidrogel. Assim, podem-se diferenciar três acontecimentos durante o processo de hidratação do hidrogel: erosão, difusão e intumescimento. Na verdade, o mecanismo verdadeiro de liberação de fármacos depende das contribuições relativas do intumescimento e da dissolução (AULTON, 2005).

Para a obtenção de diferentes sistemas de liberação de fármacos destinados à aplicação oral, parenteral ou tópica, podem ser utilizados vários tipos polímeros em função, principalmente, da versatilidade dos diferentes materiais. O uso de diferentes matérias-primas permite modular de maneira controlada ou prolongada a liberação do fármaco em um dado local específico, assegurando maior eficácia e segurança da forma farmacêutica desenvolvida (AULTON, 2005; CHEN; ZHANG, 2010; ZALFEN et al., 2008).

2.2 Polímeros

Segundo a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), define-se por polímero toda a substância caracterizada por uma repetição múltipla de uma ou mais espécies de átomos ou grupo de átomos, unidos uns aos outros em quantidade suficiente para fornecer um conjunto de propriedades que não variam acentuadamente com a adição ou remoção de uma ou de algumas unidades constitucionais. Outra definição afirma que polímeros são macromoléculas caracterizadas por seu tamanho, estrutura química e interações intra e intermoleculares, que possuem unidades químicas, pequenas e simples denominadas monômeros ou mêmros, ligadas covalentemente (MANO; MENDES, 2004; ZEPON, 2011). Já

a polimerização, ou síntese de polímeros, é o conjunto de reações que promovem a união de pequenas moléculas unitárias, os monômeros, para criar moléculas gigantes (AKCELRUD, 2007; ASKELAND; PHULÉ, 2008).

Os polímeros podem ser classificados em naturais ou sintéticos segundo a sua origem (MANO; MENDES, 2004). Os polímeros naturais, devido as propriedades, como baixa toxicidade, biodegradabilidade, características filmogênicas, facilidade de derivatização, disponibilidade e baixo custo, têm sido destacados como elementos de elevado interesse nas investigações voltadas às suas inclusões no grupo de excipientes farmacêuticos (VANDAME et al., 2002). Particularmente, alguns polissacarídeos não possuem forte característica filmogênica, encontrando na associação com polímeros sintéticos grandes recursos para sua aplicação (HOVGAARD; BRONDSTED, 1996).

Outra classificação dos polímeros pode ser relativa às ligações químicas efetuadas entre os monômeros, sendo classificados em lineares, ramificados e reticulados. De acordo com o comportamento mecânico dos polímeros, estes podem ser classificados ainda em plásticos, borrachas ou elastômeros e fibras (ALVES, 2011; TARDELLI, 2010).

Ainda dentro da nomenclatura ligada aos polímeros, encontramos o termo biopolímeros. Esta expressão é utilizada para descrever ou classificar uma variedade de materiais em duas categorias: (a) polímeros produzidos por sistemas biológicos como microrganismos, plantas e animais, e (b) polímeros que são sintetizados quimicamente, mas que são derivados de materiais biológicos iniciais, como aminoácidos, açúcares, gorduras naturais ou óleos (LIMA, 2010).

Os biopolímeros também se apresentam como uma alternativa viável para reparar a estrutura biológica de um órgão ou tecido, fazendo parte integrante de implantes, confeccionados como *scaffolds*. Os biopolímeros apresentam grande potencial de uso, pois são geralmente fáceis de preparar e manusear e apresentam características mecânicas semelhantes às dos materiais biológicos (CESCONETO, 2009). Especificamente na área médica, os biopolímeros têm sido utilizados em fios de sutura, implantes, sistema de liberação controlada de fármacos, enxertos, entre outros (FALCONE; AGNELLI; FARIA, 2007). Somando-se a isto, os biopolímeros apresentam outras características importantes tais como a bioadesividade e a degrabilidade (ALMEIDA, 2010).

A bioadesividade é uma propriedade característica dos materiais poliméricos que se ligam a substratos biológicos e que mantêm unidos o material adesivo e o tecido biológico. A bioadesividade pode ocorrer por adesão na camada mucosa, intensificando em força e tempo

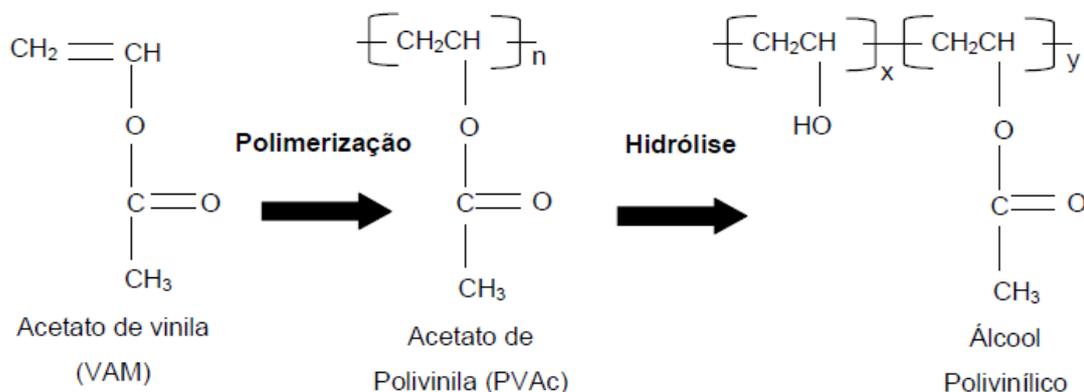
o contato entre o veículo carreador do fármaco e a superfície da mucosa (*mucoadesivos*) ou diretamente à membrana celular (*citoadesivos*) (TARDELLI, 2010; VILLANOVA et al., 2010). Outro aspecto importante a ser considerado na utilização de polímeros como biomateriais, é a biodegradação, que pode ocorrer através de processo biológico ativo (participação de enzimas presentes no organismo), por meio passivo (como resultado de reações químicas) ou ainda pela solubilização do próprio polímero (ALMEIDA, 2010).

2.2.1 Poli(álcool vinílico)

O álcool polivinílico ou poli(álcool vinílico) (PVA) é um polímero sintético, termoplástico, não iônico, atóxico, biocompatível e com excelentes propriedades de formação de filme e processabilidade. Também apresenta resistência mecânica, térmica e química, excelentes características ópticas e biodegradabilidade em determinadas condições. O PVA é um polímero semicristalino, com tendência a apresentar ligações inter e intramoleculares (GUPTA et al., 2012; LIU et al., 2009; RICCIARDI et al., 2003; SEABRA; OLIVEIRA, 2004; SOUZA; BARBOSA, 2009; SUNG et al., 2010; WANG et al., 2004).

O PVA apresenta uma estrutura química linear relativamente simples, sendo produzido pela polimerização do acetato de vinila para acetato polivinílico (PVAc) através de ligações de hidrogênio, seguido pela hidrólise do PVAc para PVA conforme ilustra a figura 1. A reação de hidrólise não é completa, resultando em polímeros com graus de hidrólise variáveis dependendo da extensão da reação (SADAHIRA, 2007).

Figura 1. Reação de formação do PVA.



Fonte: SADAHIRA, 2007

As propriedades básicas do PVA dependem do grau de polimerização e do grau de hidrólise (VILLANOVA et al., 2010). O PVA é utilizado de forma isolada ou em combinação com outros polímeros, para modificar as propriedades de outros polímeros de interesse (SILVA, 2010).

Quanto à solubilidade, o PVA é solúvel em solventes altamente polares e hidrófilos, tais como acetamida, glicóis, dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF), sendo a água o melhor solvente. A solubilidade em água depende do grau de hidrólise, do grau de polimerização e da temperatura. A solubilidade do PVA aumenta com a diminuição do grau de polimerização. Para o PVA parcialmente hidrolisado (88%), a solubilidade é relativamente independente do grau de polimerização. Para o PVA 80% hidrolisado, a solubilidade em baixa temperatura é muito superior à do PVA 88% hidrolisado, mas decresce rapidamente a partir de 30°C (BISPO, 2009). O grau de hidrólise do PVA afeta, além da solubilidade, a cristalinidade e outras características químicas (MANSUR, 2006).

Pelas suas propriedades e versatilidade, o PVA tem sido amplamente utilizado, para diferentes fins e em diferentes áreas, havendo referências à utilização deste polímero na produção de membranas de diálise, em cartilagens e discos intervertebrais artificiais, e em lentes de contato (BAKER et al., 2012; GUPTA et al., 2012; LIU et al., 2009; SEABRA; OLIVEIRA, 2004; SOUZA; BARBOSA, 2009; SUNG et al., 2010; SUZUKI et al., 1998; WANG et al., 2004).

Na área farmacêutica o PVA, tem sido utilizado no desenvolvimento de inúmeros sistemas de liberação controlada de fármacos. Como exemplo, pode citar-se o trabalho de

Basak e Adjikari (2009), que elaboraram filmes pH-dependentes contendo PVA para liberação de fármacos. Assim como Sadahira (2007), que desenvolveu hidrogéis utilizando PVA para vetorização de fármacos para a liberação no cólon, utilizando diferentes técnicas de reticulação. Para aplicação tópica, Zepon et al.(2013) desenvolveram sistemas transdérmicos para aplicação local de aciclovir, para tratamentos contra o vírus *Herpes simplex* dos tipos 1 e 2.

Verifica-se interesse crescente neste polímero para a produção de géis, hidrogéis e filmes como carreadores de medicamentos, para obtenção de formas farmacêuticas destinadas ao tratamento de úlceras tópicas. Curativos a base de PVA intumescem e auxiliam a cura, mas se pensarmos em curativos, é bom lembrar-mo-nos que o local ferido pode apresentar microrganismos que dificultam o processo de cura, sendo assim, o desenvolvimento de hidrogéis contendo agentes antimicrobianos pode ser interessante para tais aplicações (CLÉMENSON et al., 2008). Assim, estudos envolvendo PVA para aplicação em curativos estão sendo desenvolvidos com a veiculação de antimicrobianos. Coelho (2012) desenvolveu um hidrogel de PVA veiculando nitrofurazona, tendo obtido uma liberação prolongada do agente antimicrobiano, sendo, neste sentido, uma formulação em potencial para a utilização em curativos. Hwang et al. (2010) desenvolveram uma mistura de PVA/dextrana veiculando gentamicina. Neste trabalho o PVA conferiu maior flexibilidade e elasticidade ao hidrogel, mostrando-se uma formulação com características potenciais para utilização tópica.

Produtos como hidrogéis de PVA são esterilizáveis, biocompatíveis, macios, com alta capacidade de absorção de água, capazes de intumescer em água e em fluidos biológicos. Hidrogéis de PVA apresentam características elásticas e borrachosas mostrando-se capazes de simular tecidos orgânicos (RODRIGUES, 2012).

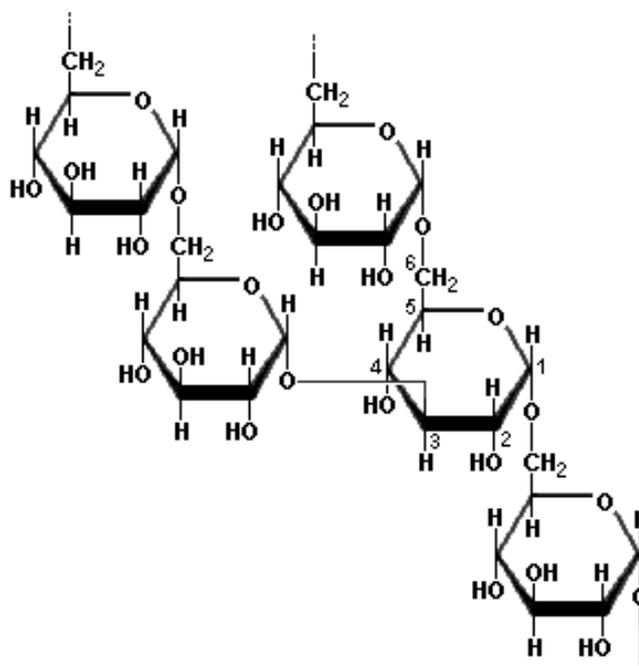
2.2.2 Dextranas

As dextranas constituem um grupo de polissacarídeos de elevada massa molecular que consistem em unidades de α -D-glucose (Figura 2) ligadas predominantemente por ligações glicosídicas α (1 \rightarrow 6) com variações em ramificações α (1 \rightarrow 3) e α (1 \rightarrow 4). A massa molar média (Mw) das dextranas pode variar de 1.500 até vários milhões de daltons (Da), (AQUINO; FRANCO, 2008; GIL; FERREIRA, 2006; ROSSO, 2008).

O nome "dextrana" foi usado pela primeira vez por Scheibler em 1874, quando ele descobriu que o misterioso espessamento da cana-de-açúcar e de sucos de beterraba era causado por um hidrato de carbono de fórmula empírica $(C_6H_{10}O_6)_n$. No entanto, já em 1861, Pasteur havia demonstrado que esse espessamento era causado por ação microbiana, sendo que Van Tieghem (1878) nomeou a bactéria responsável como *Leuconostoc mesenteroides* (VETTORI, 2011). Mais tarde, pesquisadores demonstraram que a dextrana pode ser formada por várias espécies bacterianas (NAESSENS et al., 2005). Atualmente, sabe-se que as dextranas são formadas a partir da sacarose durante o crescimento de bactérias ácido lácticas (LAB) pertencentes aos gêneros *Leuconostoc*, *Streptococcus* e *Lactobacillus*, todas pertencentes à família *Lactobacillaceae*. A maioria das dextranas é, no entanto, sintetizada pela bactéria láctica *Leuconostoc mesenteroides* (GIL; FERREIRA, 2006; ROSSO, 2008).

As dextranas são vastamente utilizadas em aplicações biomédicas e farmacêuticas, devido à sua biocompatibilidade, relativo baixo custo e facilidade de modificação. As dextranas são substâncias promissoras para a preparação de hidrogéis, por serem pouco tóxicas aos tecidos e terem uma alta degradabilidade enzimática. Além disto, os hidrogéis de dextrana vêm recebendo destaque na comunidade científica devido a variedade de aplicações, tanto biomédicas como biotecnológicas (CAMPOS, 2009).Dentre as diversas aplicações das dextranas destacam-se, ainda, o uso em agentes de contraste para imagiologia médica, sobretudo com o objetivo de aumentar o tempo de retenção destes compostos na circulação sanguínea, uso em hidrogéis modificadores de viscosidade, como suportes para cromatografia e matrizes para imobilização de enzimas e fármacos (GIL; FERREIRA, 2006; ROSSO, 2008).

Figura 2. Representação da estrutura molecular da dextrana.

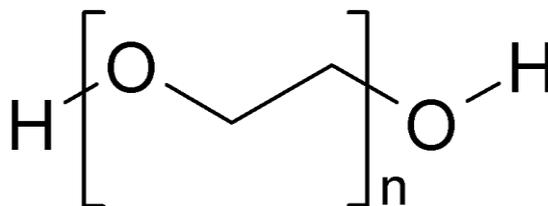


Fonte: <http://www.scientificpsychic.com/fitness/carbohydrates1.html>

2.2.3 Polietilenoglicol

O polietilenoglicol (PEG) é um polímero obtido a partir da reação de polimerização do óxido de etileno em presença de um iniciador, podendo ser este um etilenoglicol, álcool ou água. A fórmula molecular do polietilenoglicol está apresentada na figura 3 onde N representa o número de grupos de óxido de etileno presentes (HARRIS, 1992; ZANETTI; SOLDI; LEMOS-SENNA, 2000; ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR et al., 2000). Os polietilenoglicóis podem ser encontrados em várias faixas de pesos moleculares, sendo que as mais usadas são 200, 400, 600, 1.000, 1.500, 1540, 3.350, 4.000, 6.000 e 8.000 Das. Os polietilenoglicóis com pesos moleculares médios de 200, 400 e 600 Das são líquidos límpidos e incolores. Já os polietilenoglicóis com massa molar acima de 1.000 são sólidos e brancos, semelhantes a ceras (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR et al., 2000).

Figura 3. Representação da estrutura molecular de polietilenoglicol



Fonte: www.ehow.com.br

Os polietilenoglicóis são polímeros sintéticos, não biodegradáveis, não-iônicos, biocompatíveis, atóxicos, não carcinogênicos, com propriedades de bioadesão, solúveis em água e solventes orgânicos polares tais como acetona, álcoois e solventes clorados, porém são insolúveis em solventes apolares como hidrocarbonetos. Apresentam boa estabilidade térmica e baixa volatilidade e, por serem produtos não iônicos, apresentam também boa resistência a dureza da água e sais metálicos (HARRIS, 1992; MANSUR et al., 2004).

Devido a estas características são utilizados, em formulações farmacêuticas, com diversos objetivos, podendo ser utilizado como emulsificante, solubilizante, dispersante, emoliente, plastificante, cossolvente, estabilizante, dentre outras aplicações. Os polietilenoglicóis podem ser utilizados em formulações destinadas ao uso parenteral, tópico, oral, vaginal e retal (VILLANOVA et al., 2010; ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR et al., 2000). O polietilenoglicol é também utilizado na preparação de dispersões sólidas, na obtenção de nano ou micropartículas e na elaboração de sistemas de liberação matriciais promovendo a modulação do ativo (YEH *et al.*, 1995; KHIDR *et al.*, 1998).

A utilização do polietilenoglicol como agente plastificante melhora a flexibilidade e elasticidade das membranas poliméricas devido à habilidade deste em reduzir ligações hidrogênicas internas entre as cadeias poliméricas, reduzindo as forças de atração inter e intramoleculares e, ao mesmo tempo, aumentando ou diminuindo o espaço intermolecular entre as cadeias poliméricas. Possui também a capacidade de unir fases, tornando a matriz filmogênica menos heterogênea, facilitando a dissolução, aumentando a viscosidade da solução e mantendo a aparência homogênea. Outras características são a capacidade de diminuir a temperatura de transição vítrea e a temperatura de fusão, e aumentar a permeabilidade a gases (HARRIS, 1992; ROTA, 2008).

2.3 Hidrogéis

O termo hidrogel descreve uma estrutura em rede tridimensional, obtida a partir de uma classe de polímeros sintéticos e/ou naturais capazes de absorver e reter uma quantidade significativa de água. A estrutura do hidrogel é produzida pelos grupos hidrofílicos presentes na rede tridimensional após hidratação em ambiente úmido (BISPO, 2009). São produtos obtidos, normalmente, a partir da copolimerização entre monômeros ou polímeros hidrofílicos com comonômeros polifuncionais, que promovem ligações covalentes cruzadas. A presença das ligações cruzadas confere aos hidrogéis a capacidade de absorver em grande quantidade de água ou fluídos biológicos sem se dissolverem. Os hidrogéis combinam o comportamento vítreo, no estado seco, com elasticidade, quando absorvem quantidades significativas de água (GIL; FERREIRA, 2006; LEITE; MEI; FELISBERTI, 2013; VILLANOVA et al., 2010).

A matriz polimérica hidratada dos hidrogéis resulta em boa compatibilidade, tanto com proteínas como com células viáveis e fluídos biológicos. Constatase que a utilização dos hidrogéis na preparação de formas farmacêuticas permitem a liberação do fármaco após expansão da matriz polimérica, em contato com o meio de dissolução ou em resposta aos estímulos do meio fisiológico como temperatura, pH, enzimas, biomoléculas (glicose, ureia, insulina), força iônica e oxidação (LIMA, 2010; VILLANOVA et al., 2010).

Os hidrogéis apresentam vantagens que os tornam interessantes como carreadores de medicamentos. Dentre estas se destacam: baixa toxicidade; capacidade de intumescer em água e fluídos biológicos (o que os assemelha muito aos tecidos vivos); consistência elastomérica (o que minimiza o atrito entre os tecidos e o hidrogel); alta permeabilidade (o que permite o fluxo de fluídos corpóreos através do hidrogel devido à elevada porosidade); facilidade de obtenção em diferentes formas; e a incorporação e liberação controlada de fármacos de diferentes polaridades (ALVES, 2011). Assim, os hidrogéis são usados na preparação de formas farmacêuticas que permitem a liberação do fármaco após expansão da matriz polimérica em contato com o meio de dissolução ou em resposta a estímulos físicos (temperatura, ultrasons, luz, estresse mecânico), estímulos químicos (pH e força iônica) e estímulos biológicos (enzimas e biomoléculas) (ALMEIDA et al., 2012; VILLANOVA et al., 2010).

As propriedades físicas dos hidrogéis dependem da flexibilidade do material hidratado e de outras propriedades mecânicas. As propriedades mecânicas estão associadas ao

grau de intumescimento do hidrogel, o que, por sua vez, está diretamente ligado ao grau de reticulação da rede polimérica (GONZALEZ, 2008).

Os principais polímeros naturais utilizados para obtenção dos hidrogéis são: quitosana, alginato, sulfato de condroitina, gelatina, dextrana, hialuronana e poli(lisina). Já os principais polímeros sintéticos que são utilizados na obtenção de hidrogéis são a bisacrilamida, poli(acrilamida) (PAm), polietilenoglicol (PEG), álcool polivinílico (PVA), poli(ácido acrílico) (PAA), poli(ácido metacrílico) (PMAA), poli(acrilato de butila) (PBA), poli(metacrilato de metila) (PMMA), poli(N-isopropil acrilamida), polivinilpirrolidona (PVP), poli(fosfazona), ácido poli-lático (PLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(metacrilato de 2-hidroxieta) (PHEMA), poli(oligo(óxido de etileno)monometiléter metacrilato) contendo ligações covalentes cruzadas entre grupos tióis e copolímeros diversos, e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (VILLANOVA et al., 2010). Verifica-se, em trabalhos de revisão científica, destaque para os polímeros derivados do ácido acrílico, quitosana, lecitinas de plantas, carboximetilcelulose e outros derivados da celulose, gelatina, polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, gomas, entre outros, na preparação de biofilmes e hidrogéis (DIXIT; PUTHLI, 2009; KHARENKO; LARIONOVA; DEMINA, 2009; SUDHAKAR; KUTSU; BANDYOPADHYAY, 2006).

O uso de hidrogéis tem tido crescente interesse como biomateriais, principalmente pelo baixo custo. Especificamente para tratamento de feridas, os hidrogéis mostram-se eficazes e adequados para serem usados como curativos (COSTA, 2012). Além do uso dos hidrogéis em sistemas de liberação de fármacos e em curativos, estes podem ser ainda utilizados para outros fins biomédicos. Entre diversos usos pode-se destacar a engenharia de tecidos, a utilização como biossensores de diferentes moléculas, em fraldas descartáveis (proporcionando a absorção da urina e outros fluidos), em lentes de contato, em tubos de drenagem e luvas, em implantes mamários, em tendões e cartilagens artificiais e na substituição das cordas vocais (ALMEIDA, 2012). Os hidrogéis em aplicações farmacêuticas podem ser classificados como hidrogéis orais, transdérmicos, implantáveis, tópicos, oculares e vaginais (HAMIDI; AZADI; RAFIEI, 2008).

Mais recentemente, têm sido desenvolvidos hidrogéis com a capacidade de formação *in situ*. Esta estratégia permite introduzir o hidrogel no local de sua ação de forma pouco invasiva. A gelificação *in situ* da solução precursora pode ocorrer através da forma física ou química de reticulação. Outra tendência na tecnologia dos hidrogéis é a modalidade de hidrogéis “inteligentes”, os quais possuem a capacidade de responder a estímulos do meio

ambiente, tais como temperatura, pH, luz ou presença de moléculas específicas. Estes hidrogéis passam por transições reversíveis tanto de volume como de fases quando o ambiente à sua volta sofre alterações específicas. Este tipo de hidrogel permite assim o desenvolvimento de sistemas “inteligentes” de liberação controlada, com a capacidade de libertar o agente bioativo apenas quando ocorrer uma mudança específica de interesse no ambiente que o rodeia (COIMBRA, 2010).

Os agentes terapêuticos podem ser incorporados no hidrogel depois deste ser formado ou durante a sua formação. No primeiro caso, o fármaco é incorporado no hidrogel por difusão para o seu interior. Isto implica mergulhar o hidrogel numa solução saturada com o fármaco por um tempo suficiente para que o sistema atinja o equilíbrio, isto é, quando a concentração na solução não apresentar variações. Quando o fármaco é incorporado durante a formação do hidrogel, este é adicionado à solução precursora, ficando aprisionado na estrutura polimérica tridimensional do hidrogel à medida que esta se forma. Contudo, nestes casos pode ocorrer, durante o processo de formação da matriz tridimensional, a ligação covalente do agente terapêutico aos monômeros ou polímeros constituintes dessa matriz, o que pode resultar na imobilização permanente do fármaco na matriz polimérica e, conseqüente libertação incompleta do mesmo (COIMBRA, 2010).

Os hidrogéis são capazes de manter umidade nos tecidos desidratados, assim como absorver umidade de lesões contendo exsudado. Os hidrogéis são apresentados nas formas de pasta ou de filme, sendo que as pastas se tornam menos viscosas conforme absorvem umidade e os filmes são placas relativamente resistentes que intumescem ao absorver o fluído (COSTA, 2012).

A utilização de hidrogéis como curativos apresenta como vantagens, além das já citadas anteriormente, a facilidade de aplicação e/ou remoção e uma maior adesão do paciente ao tratamento pela diminuição das trocas do curativo, o que ocasiona um menor trauma (CARVALHO et al., 2010; FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007).

2.4 Reticulação

Os hidrogéis podem ser obtidos por diferentes técnicas de reticulação, através de processos químicos (reticulação química) e físicos (reticulação por radiação e criogelificação) (AKCELRUD, 2007; ALMEIDA, 2010). A reticulação é um tipo de modificação que visa

unir cadeias poliméricas, ou ainda, ligar cadeias poliméricas às de outros polímeros diferentes gerando redes poliméricas híbridas, originadas por meio da reação entre sítios reativos específicos presentes nas unidades estruturais do polímero e alguns reagentes reticulantes (GONSALVES et al., 2011; ORÉFICE, 2006). A reticulação é necessária para evitar a dissolução do polímero hidrofílico na solução aquosa, pois as ligações covalentes cruzadas permitem apenas absorver moléculas de solventes, promovendo a turgidez do material, mas não a sua dissolução (AKCELRUD, 2007).

A reticulação é um dos fatores mais importantes que condicionam o intumescimento dos hidrogéis. As propriedades dos hidrogéis reticulados dependem principalmente da densidade de ligações covalentes cruzadas, especificamente, da relação entre o número de moles do agente reticulante e o número de moles da unidade de repetição do polímero. Exige-se um número crítico de ligações covalentes cruzadas por cadeia polimérica para permitir a formação da rede (COSTA JR; MANSUR, 2008). Quanto maior a razão de ligações covalentes cruzadas, maior a quantidade de agente de reticulação que é incorporada na estrutura do hidrogel, levando a uma estrutura mais rígida. Consequentemente, o intumescimento será menor quando comparado com o mesmo hidrogel que apresenta menor índice de reticulação (logo menor quantidade de agente de reticulação incorporado na estrutura do hidrogel) (PEPPAS et al., 2000).

A estrutura química dos polímeros pode também afetar o intumescimento dos hidrogéis. Aqueles polímeros contendo grupos hidrofílicos intumescem em maior grau do que aqueles contendo grupos hidrofóbicos, devido ao colapso destes últimos na presença da água, minimizando a sua exposição ao solvente aquoso (PEPPAS et al., 2000).

No método químico de reticulação as cadeias são unidas covalentemente, visando modificar as propriedades relacionadas com a estabilidade química e térmica, rigidez estrutural, permeabilidade, cor, eficiência no processo de quelação e capacidade de imobilização proteica e celular (AKCELRUD, 2007; NETO et al., 2005). Para que ocorra a reticulação química, é necessária a utilização de agentes reticulantes.

Particularmente, o PVA pode ser reticulado através dos agentes reticulantes como, glutaraldeído, acetaldeído, formaldeído e outros monoaldeídos (MANSUR, H.; SADAHIRA; MANSUR, A., 2008). Os agentes reticulantes devem apresentar grupos funcionais reativos para que realizem ligações covalentes cruzadas entre as cadeias poliméricas (LINS, 2011).

O glutaraldeído foi introduzido inicialmente na área biológica como agente de fixação de tecidos. Sua aplicação estendeu-se posteriormente a outras áreas, tais como a

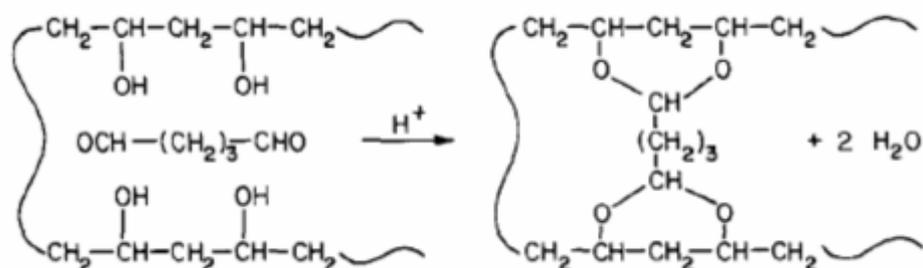
confeção de válvulas cardíacas, através de matrizes colagênicas ou géis de colágeno injetáveis. Entretanto, seu uso na área cardiovascular tem sido frequentemente associado a processos de calcificação, citotoxicidade e deterioração das propriedades mecânicas pós-implante de válvulas biológicas. Apesar dos vários problemas detectados ao longo de mais de duas décadas de uso na área de biomateriais, o glutaraldeído ainda continua sendo o agente reticulante bifuncional de escolha (COSTA JR; MANSUR, 2008).

As soluções aquosas de glutaraldeído são misturas complexas em equilíbrio, que incluem além do glutaraldeído livre, estruturas mono e di-hidratadas, hemiacetais cíclicos monoméricos e poliméricos e vários polímeros orto e para insaturados, presentes nas concentrações de 4, 9, 16, e 71 % (v/v), em soluções aquosas de glutaraldeído a 25% (v/v, a 25°C). A variação destas misturas, presente nas soluções de glutaraldeído são dependente da concentração da solução e da temperatura. Nas condições de utilização do reagente bifuncional, a contribuição significativa para o efeito citotóxico pós-implante pode estar relacionada com a liberação gradual de glutaraldeído livre, a partir de ligações covalentes cruzadas formadas por unidades poliméricas (COSTA JR; MANSUR, 2008).

Um mecanismo proposto da reação para a formação de hidrogel à base de PVA pela reticulação com glutaraldeído, segundo Hosseinzadeh (2013), é ilustrado na figura 4. A ligação acetal é formada entre os grupos aldeídos do glutaraldeído e grupos hidroxila da estrutura básica de PVA.

O método físico de reticulação pode ocorrer por radiação ou por criogelificação. De um modo geral, a principal vantagem da reticulação física é a não utilização de um agente reticulante, eliminando o problema da toxicidade a ele associado (MARQUES, 2011).

Figura 4. Mecanismo da reação de reticulação do polímero álcool polivinílico (PVA) com glutaraldeído.



Fonte: HOSSEINZADEH, 2013

Os métodos de reticulação por radiação incluem raios X, raios gama, raios ultravioleta e elétrons de alta energia (RABELLO, 2007). A radiação é aplicada ao material sólido com a função de excitar os elétrons das macromoléculas, gerando radicais livres que se ligam formando ligações covalentes cruzadas. A irradiação forma o hidrogel e o esteriliza em uma única etapa (HASSAN; PEPPAS et al., 2000; OLIVEIRA; THIRÉ; SOARES, 2012 RABELLO, 2007).

Na reticulação por criogelificação, as cadeias poliméricas ficam conectadas por forças eletrostáticas, interações dipolo-dipolo, forças de van der Waals, ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, ou enovelamento das cadeias (COSTA, 2012; OLIVEIRA; THIRÉ; SOARES, 2012). Os hidrogéis obtidos por esta via de reticulação apresentam alta resistência mecânica e elasticidade, transparência, mínima adesão celular e de proteínas, capacidade de intumescimento adequada para aplicações biomédicas, além de se obter regiões cristalinas que permanecem intactas quando colocadas em contato com água ou fluidos biológicos a 37 ° C (HASSAN; PEPPAS et al., 2000; MARQUES, 2011).

No método de reticulação por criogelificação, a reticulação ocorre pela presença de regiões cristalinas. As soluções precursoras dos géis são submetidas a ciclos repetidos de congelamento a temperaturas inferiores a 0°C e descongelamento à temperatura ambiente, resultando na formação de cristalitos. O número e a estabilidade dessas regiões aumentam com o número de ciclos de congelamento-descongelamento. Durante a descongelamento, o fluido resultante possui mais energia, podendo ocorrer rearranjo de parte das cadeias em cristalitos, agora maiores (COSTA, 2012).

A reticulação é um parâmetro importante a ser definido para obtenção de hidrogéis com características desejáveis, pois hidrogéis com grau de reticulação muito reduzido ficam frouxamente reticulados, tornando-se muito frágeis e de difícil manipulação. Entretanto, hidrogéis que possuem grau de reticulação muito elevado tornam-se quebradiços e de baixa resistência mecânica (GONZALEZ, 2008).

2.5 Pele

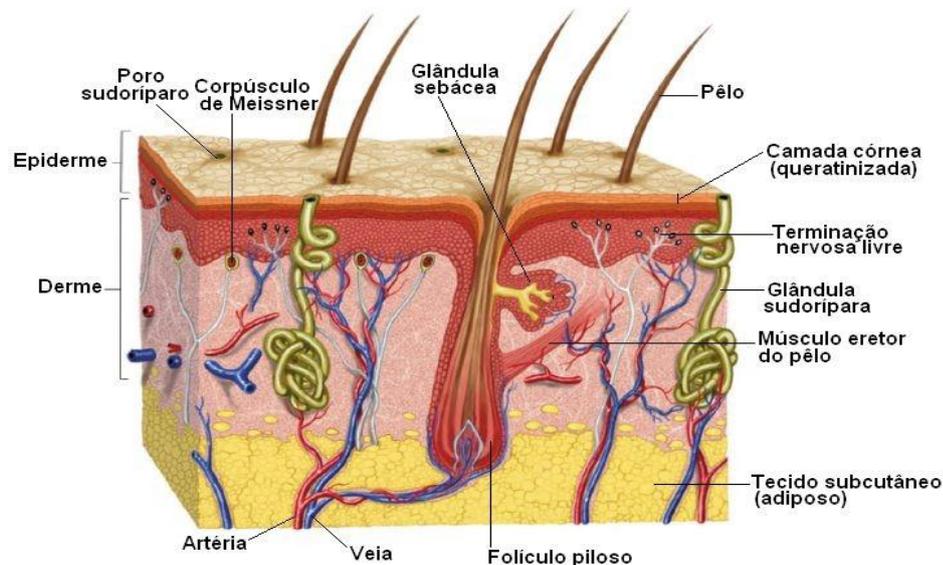
A pele é o maior órgão do corpo humano, constituindo cerca de 16 % (m/m) do peso corporal. Sua espessura varia dependendo da área do corpo, sendo mais espessa nas regiões sujeitas a pressões e atritos constantes (RIBEIRO, 2010). A pele exerce funções diversas,

como proteção, absorção de luz ultravioleta (protegendo o organismo de seus efeitos nocivos), percepção, hemorregulação e termorregulação, secreção, excreção e metabolização (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008; HARRIS, 2003).

Para que a pele consiga manter a homeostase do organismo, é fundamental que tenha seu funcionamento preservado e altamente regulado, o que é alcançado por uma complexa interação entre percepção neuronal, comunicação química através de hormônios, e neurotransmissores com ativação integrada de processos que visam à manutenção das diversas estruturas da pele (HARRIS, 2003).

A pele é constituída basicamente por três camadas interdependentes, a epiderme (a mais extensa), a derme (intermediária) e a hipoderme (mais profunda), conforme ilustrada na figura 5. A transição entre a epiderme e a derme é denominada junção dermoepidérmica ou zona da membrana basal (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008).

Figura 5. Representação esquemática da estrutura da pele humana.



Fonte: <http://bioprofaregina.blogspot.com.br/2012/10/orgaos-dos-sentidos-tato.html>

A epiderme é uma complexa estrutura constituída por: i) sistema queratinocítico, composta por células epiteliais denominadas queratinócitos, responsáveis pelo corpo da epiderme e de seus anexos (unhas, pelos e glândulas); ii) sistema melânico, formado pelos melanócitos; iii) células de Langerhans, com função imunológica; iv) células de Merkel, integradas ao sistema nervoso e v) células dendríticas indeterminadas, com função mal definida (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008). As camadas que

formam a epiderme são conhecidas como camada basal, camada espinhosa, camada granulosa e camada córnea, basicamente (RIBEIRO, 2010).

A principal função da epiderme é atuar como uma barreira contra o ambiente externo. Desempenha uma influência reguladora sobre a morfogênese e diferenciação epidérmica, sendo fundamental para a determinação de sua espessura, arquitetura, tipo de diferenciação e padrão dos seus anexos (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008).

A derme consiste em um tecido resistente e elástico, que proporciona resistência física ao corpo frente às agressões mecânicas. É uma camada de tecido conjuntivo composta por um sistema integrado de estruturas fibrosas, filamentosas e amorfas, na qual são acomodados vasos sanguíneos, nervos e anexos epidérmicos. Fibroblastos, histiócitos, células dendríticas e mastócitos são suas células residentes, enquanto linfócitos, plasmócitos e outros elementos celulares do sangue são encontrados nela em número variável e de forma transitória. Sua interação com a epiderme é fundamental para a manutenção dos dois tecidos. A derme pode ser dividida em três partes distintas: i) zona superficial ou papilar, ii) zona profunda ou reticular, iii) zona adventicial. A derme é principalmente responsável pela termorregulação, pelo suporte da rede vascular e pela defesa imunológica (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008; RIBEIRO, 2010).

A hipoderme, ou panículo adiposo é a camada profunda da pele, constituída por lóbulos de lipócitos delimitados por septos de colágeno com vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. A hipoderme, além de ser um depósito de calor, protege o organismo de traumas e do calor (é um isolante térmico), modela o corpo e permite a mobilidade da pele em relação às estruturas adjacentes. Outra função importante desempenhada pela hipoderme é a de órgão endócrino, através da liberação de vários peptídeos bioativos, denominados adipocinas, que não só influenciam as funções dos próprios adipócitos, mas também afetam mais de uma via metabólica através da corrente sanguínea (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008; HARRIS, 2003).

Uma importante função da pele, além das já citadas é a de barreira microbiana. O estrato córneo funciona como esta barreira e a perda de grupos corneócitos (escamas), junto com os microrganismos ali aderidos, auxilia o mecanismo protetor. A secreção de ácidos graxos de cadeia curta pelas glândulas sebáceas também inibe o crescimento de bactérias e fungos. O pH da superfície cutânea também é visto como um importante indicador funcional da pele, além de constituir um outro mecanismo de defesa contra os microrganismos, o que se

deve à produção de ácido láctico, com pH levemente ácido (4,6 – 5,8), contribuindo para que ocorra proteção bactericida e fungicida na superfície da pele (LEONARDI; GARPAR; CAMPOS, 2002). Caso estas barreiras estejam inativadas por processos traumáticos, por queimaduras, por exemplo, a pele estará susceptível a infecções microbianas (AULTON, 2005).

2.6 Queimaduras

Queimaduras são lesões teciduais provocadas pela ação tanto direta como indireta do calor sobre o organismo humano, por meio de diferentes fontes térmicas (líquido quente, fogo, objetos aquecidos, eletricidade, radioatividade, etc.). O dano térmico pode causar destruição parcial ou total da pele e seus órgãos anexos, assim como de componentes estruturais mais profundos tais como músculos, tendões e ossos (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008).

As queimaduras constituem um sério problema de saúde pública, representando a segunda causa de morte na infância não só nos Estados Unidos como também no Brasil. Os acidentes com queimaduras geram enormes gastos financeiros e são responsáveis por sequelas psicológicas e sociais ao acidentado, bem como à sua família (CRUZ; CORDOVIL; BATISTA, 2012).

Determinar o grau da queimadura significa determinar a profundidade da lesão térmica infligida à pele. Classicamente as queimaduras são divididas em três graus. A queimadura de primeiro grau atinge a camada mais externa da pele, a epiderme. Não provoca alterações hemodinâmicas, tendo como exemplo as queimaduras solares. A queimadura de segundo grau pode ainda ser classificada em superficial e profunda. A lesão superficial atinge toda a epiderme e parte da derme, conservando razoável quantidade de folículos pilosos e glândulas sudoríparas. A queimadura de segundo grau superficial caracteriza-se pela formação de bolhas, eritema e dor intensa. Já a queimadura de segundo grau profunda destrói quase totalmente a derme. A queimadura de segundo grau é menos dolorosa e acarreta maior repercussão sistêmica. A queimadura de terceiro grau acomete a totalidade da pele, em muitos casos incluindo tecido celular subcutâneo, tendões, ligamentos, músculos e ossos. A queimadura de terceiro grau é a mais grave das lesões térmicas, causando deformidades.

Alguns autores classificam como lesão de “quarto grau” as áreas carbonizadas (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008).

Devido ao desaparecimento do tecido, o ambiente torna-se propício às infecções bacterianas, aumento da perda de fluídos corporais, além da imunossupressão resultante da própria queimadura (CAMPOS et al., 2009). A cicatrização é feita por granulação e migração do epitélio não agredido presente nas rebordas da ferida (DOURADO, 1994).

Para fins de tratamento, as queimaduras podem ser didaticamente divididas em quatro fases relacionadas com os sinais e sintomas existentes. Na primeira fase, ocorre predominantemente dor, perda de água, edema e infecção. Na segunda fase, o organismo trabalha para se recuperar, podendo esta fase ser denominada como fase de proliferação, pela presença de tecido de granulação que é constituído por leito capilar, fibroblastos, macrófagos, um frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico. A etapa de cicatrização é denominada de terceira fase, sendo a fase de maturação com aumento da resistência da pele sem aumento de colágeno. Enfim, a quarta fase é destinada à manutenção, sendo que, nesta etapa também podem ser realizadas, caso necessário, cirurgias reparadoras das sequelas existentes (DOURADO, 1994; TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

A dor em queimaduras está presente, como já mencionado, principalmente na primeira fase. A dor se inicia quando há excitação direta das terminações nervosas da pele pelo calor, devido à destruição das camadas superficiais da pele e, conseqüentemente, exposição das terminações nervosas sensitivas (DOURADO, 1994; ROSSI et al., 2000). No trabalho de Rossi et al. (2000), os profissionais de enfermagem, que são responsáveis por inúmeros procedimentos envolvendo os cuidados com o paciente, descrevem que o momento do banho e a troca de curativos são os momentos mais dolorosos para o doente. No trabalho de pesquisa de Rossi et al. (2000) também há relatos de pacientes que comprovam esta afirmação. A dor, nestes momentos, reforça a necessidade do desenvolvimento de curativos que diminuam a quantidade de trocas de curativo e facilitem o processo de aplicação e de remoção do mesmo.

Outro problema ligado às queimaduras relaciona-se com as infecções. As infecções ainda permanecem como um obstáculo a ser superado e representam umas das principais causas de mortalidade do paciente queimado (AHMAD, 2002). Microorganismos associados às infecções em pacientes queimados incluem microorganismos Gram-positivos, Gram-negativos e, até mesmo, fungos. No Brasil, encontra-se predomínio de *Staphylococcus aureus* na primeira semana de internação, e de *Pseudomonas aeruginosa* a partir da terceira semana

(OLIVEIRA; SERRA, 2011). Já o trabalho de Rempel, Tizzot e Vasco (2011), realizado em um hospital universitário em Curitiba, obteve como agentes etiológicos de maior incidência nas infecções em pacientes queimados *Pseudomonas aeruginosa* (38,7%), *Acinetobacter baumannii* (24,4%) e *Staphylococcus aureus* (19,3%).

2.7 Agentes tópicos e curativos para utilização em lesões de pele e queimaduras

O estudo de lesões cutâneas causadas por queimaduras tem sido intensificado, principalmente em função da sua elevada incidência (ROSSI et al., 2003). O tratamento das queimaduras sempre foi um desafio, não só pela gravidade das lesões apresentadas nos pacientes, como também, pelas múltiplas complicações associadas (COUTINHO et al., 2010). O tratamento de queimaduras tem como principais objetivos a prevenção e/ou redução dos riscos de infecção, a eliminação de fatores desfavoráveis que possam retardar o processo de cicatrização, bem como a diminuição da probabilidade de ocorrência de infecções cruzadas (DALLAN, 2005). Busca-se ainda, reduzir a dor local, impedir a incidência de hemorragias e favorecer o surgimento ou restauração tecidual, e com isso proporcionar ao paciente uma melhor qualidade de vida acarretando assim uma adesão maior ao tratamento, diminuindo o tempo de internação (ALBUQUERQUE et al., 2010).

Nos últimos anos, tem ocorrido significativo avanço no tratamento de queimaduras, com elevado índice de sobrevivência de indivíduos acometidos de queimaduras graves. No entanto, muitas vezes, estes indivíduos sofrem sérias sequelas que podem interferir na sua qualidade de vida (ROSSI et al., 2010). Assim, visando à redução dos problemas funcionais e sociais acarretados pelas sequelas de processos traumáticos por queimaduras, verifica-se a busca por estratégias que aperfeiçoem em tempo e qualidade o processo de reparação tecidual. Tais métodos variam desde métodos ancestrais, como a sobreposição de derme animal (aloenxerto) na lesão, à sobreposição de materiais confeccionados a partir de polímeros sintéticos e células demais diferenciadas ou indiferenciadas cultivadas (CENTRO COCHRANE, 2005).

Deve-se destacar também a necessidade do controle das infecções nas queimaduras. A antibioterapia sistêmica, na maioria das vezes, torna-se ineficiente pela interrupção do fluxo sanguíneo local. Casos difíceis são aqueles que cursam com cepas multirresistentes em áreas de queimadura. Sendo assim, o controle da infecção e tentativa de se evitar uma septemia

generalizada, são as chaves do sucesso da terapia em pacientes queimados e, talvez, os maiores desafios (CAMPOS et al., 2009). No combate às infecções locais secundárias, verifica-se o emprego de curativos oclusivos e antibióticos na forma de cremes, pomadas e soluções (FERREIRA et al., 2003).

Os curativos são uma forma de tratamento das lesões cutâneas, e sua escolha depende de aspectos intrínsecos e extrínsecos. Vários fatores influenciam o processo de cicatrização da queimadura como extremos de idade, estado nutricional do paciente, presença de infecção, doenças como Diabetes Mellitus, insuficiência vascular, ou traumas associados. Fatores que ainda devem ser levados em conta na escolha do tipo de procedimento de limpeza e curativo das lesões advindas de queimaduras são: gravidade da queimadura, percentagem de superfície corporal queimada, finalidade do procedimento, tolerância do paciente, disponibilidade de equipamento e necessidade de fisioterapia (ROSSI et al., 2010).

Outro ponto a se destacar, nas feridas abertas, refere-se à antiga controvérsia entre curativo seco e curativo úmido. Atualmente, considera-se mais adequada a oclusão com manutenção do meio úmido nos ferimentos abertos. A oclusão previne a desidratação do tecido que leva à morte celular; permite acelerar a angiogênese, estimular a reepitelização e a formação do tecido de granulação, facilita a remoção de tecido necrótico e fibrina, serve como barreira protetora contra microorganismos, promove a diminuição da dor, evita a perda excessiva de líquidos e evita traumas na troca do curativo (FRANCO; GONÇALVES, 2007).

Assim, a partir destes conhecimentos e das diversas necessidades foram desenvolvidos inúmeros produtos farmacêuticos para o tratamento das feridas, que promovem a cicatrização em condições de umidade. Os curativos atualmente disponíveis no mercado podem ser classificados como: convencionais, hidrogéis, hidrocolóides, polímeros, bioativos, enzimas proteolíticas, curativos antiodor, filmes adesivos e espumas (CANDIDO, 2001; LOCILENTO, 2012).

Os curativos derivados de alginatos que, normalmente, são compostos por alginato de cálcio com carboximetilcelulose, possuem alta capacidade de intumescimento e boa absorção de exsudado, sendo utilizados normalmente no início do ferimento (LOCILENTO, 2012). Também se destacam os filmes adesivos obtidos a partir de poliuretano. Estes filmes adesivos possuem algumas características semelhantes à epiderme, isto é, permeabilidade ao vapor de água e ao oxigênio, alta propriedade elástica e de extensão, e impermeabilidade às bactérias. São pouco absorventes, sendo por isso, indicados para ferimentos superficiais e com

pouco exsudado. Como exemplos deste tipo de curativos temos Omiderm®, Trigaderm®, Bioclusive® (LOCILENTO, 2012; NASCIMENTO; FOOK, 2012).

Outra modalidade de curativo são as hidrofibras, que são, geralmente, produzidas a partir de celulose. As hidrofibras quando em contato com fluídos formam um gel de alta capacidade de absorção de exsudado. Estes curativos possuem fácil aplicação e remoção, sendo indicados para ferimentos exsudativos, tendo como exemplo o Aquacell Ag® (LOCILENTO, 2012). O Aquacell Ag® tem o aspecto de um feltro, e serve como curativo primário aplicado diretamente na lesão. Com o passar do tempo, o material se adere à lesão formando uma placa seca que se mantém até a cicatrização da ferida, com o seu descolamento ocorrendo espontaneamente em torno do 14º dia. Este tipo de curativo está indicado para feridas de queimaduras com grande exsudação, com ou sem infecção bacteriana (CANDIDO, 2001; CARUSO et al., 2006; MUANGMAN et al., 2010).

Como curativos para o tratamentos de feridas e de queimaduras têm-se, ainda, os hidrocolóides e as espumas. Os hidrocolóides são géis adesivos que interagem com o ferimento, promovendo o debridamento dos tecidos necrosados o que facilita a formação de tecido de granulação. Os hidrocolóides são compostos por gelatinas, pectina e celulose, entre outros tipos de polímeros. As espumas são curativos produzidos a partir de poliuretano e possuem boa capacidade de absorção sem interação com o ferimento, sendo semipermeáveis (LOCILENTO, 2012).

Os substitutos temporários de pele também são materiais eficazes no tratamento de queimaduras superficiais recentes e na cobertura da pele, enquanto se aguarda o enxerto definitivo. Alguns substitutos temporários de pele disponíveis, como por exemplo, Opsite® e Tegaderm®, são constituídos por poliuretano e cloreto de polivinila (FERREIRA et al., 2003). Como substitutos da pele podem também serem citados o Epigard® e o Biobrane®. O Epigard® é constituído por membrana de polipropileno com poliuretano. O Biobrane® é constituído por membrana de silicone com *nylon* ligado a peptídeo do colágeno dérmico (FRANCO; GONÇALVES, 2007). Os substitutos de pele têm sido considerados úteis no tratamento de queimaduras superficiais, pois reduzem a frequência de troca do curativo. Entretanto, esses materiais têm elevado custo e não são eficazes para o tratamento de queimaduras profundas (FERREIRA et al., 2003; FRANCO; GONÇALVES, 2007).

Os curativos à base de hidrogéis disponíveis no mercado são compostos por polivinilpirrolidona (PVP) e água, e mantêm a umidade no leito da ferida. Sua ação ocorre através do desbridamento autolítico e atraumático. Realizam o amolecimento e a remoção do

tecido desvitalizado. Este tipo de curativo está sendo indicado para feridas superficiais, necrosadas de moderada ou baixa exsudação. Uma das vantagens destes curativos é a sensação de alívio proporcionada. Exemplos de algumas formas comerciais: Aquaform®, Duoderm Gel®, Hydrosorb®, Hypergel®, Nu-Gel®, Intrasite gel® (CANDIDO, 2001; FRANCO; GONÇALVES, 2007; LOCILENTO, 2012).

Verifica-se também a associação de curativos com substâncias de uso tópico, no tratamento de queimados. Segundo Campos et al. (2009), em estudo realizado com curativo à base de prata nanocristalina para tratamento de pacientes queimados, houve rápida melhora clínica, podendo verificar-se alguns pontos positivos tais como: diminuição da troca de curativos, melhoria na cicatrização, diminuição de complicações infecciosas, diminuição de perda do enxerto e fácil utilização.

Diversas substâncias de uso tópico são utilizadas na cura de lesões por queimaduras em associação ou não com curativos. Dentre os princípios ativos empregados destacam-se o acetato de sulfanamida, a nitrofurazona, a sulfadiazina de prata, a gentamicina, entre outros, na forma de cremes, pomadas, loções e unguentos (FERREIRA et al., 2003).

Utilizam-se também pomadas enzimáticas e ácidos graxos essenciais (AGE) que são compostos por: ácido linoléico, ácido caprílico, vitaminas A e E, e lecitina de soja. Os AGE são precursores de substâncias farmacologicamente ativas envolvidas no processo de divisão celular e diferenciação epidérmica. Possuem a capacidade de modificar reações inflamatórias e imunológicas, alterando funções leucocitárias e acelerando o processo de granulação tecidual. Já as pomadas enzimáticas como a colagenase, apresentam caráter enzimático e debridante, estimulando indiretamente a formação do tecido de granulação e, posteriormente, a reepitelização (FERREIRA et al., 2003).

Dentre os produtos tópicos utilizados no tratamento de lesões por queimaduras, há um consenso no uso da pomada de sulfadiazina de prata a 1% (m/m). Isto se deve à capacidade da sulfadiazina de prata em desbridar tecidos necrosados e combater a infecção local, além de apresentar boa tolerância, ser efetiva contra uma ampla gama de microorganismos Gram-positivos, Gram-negativos e leveduras como a *Candida albicans*, e possuir propriedades cicatrizantes (CANDIDO, 2001; FERREIRA et al., 2003). Este princípio ativo é usado na forma de cremes e curativos exigindo várias aplicações diárias, interferindo assim no processo de cicatrização, pois a troca de curativos expõe os pacientes aos agentes infecciosos, além do trauma provocado e da dor. O creme contendo sulfadiazina de prata

requer a remoção antes da reaplicação (FERREIRA et al., 2003; LICHTENSTEIN; MARGALIT, 1995).

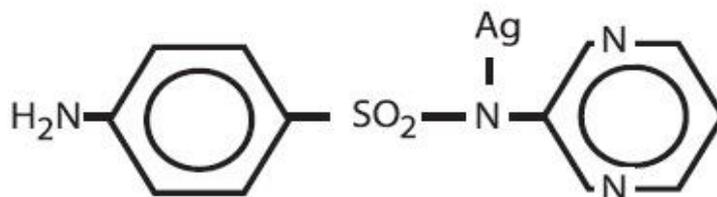
2.8 Sulfadiazina de prata

A descoberta da atividade antibacteriana das sulfas foi oficializada em 1935, sendo notado que a parte da molécula responsável por sua atividade antimicrobiana era a sulfanilamida. Neste sentido, observou-se que os vários agentes quimioterápicos antibacterianos até então conhecidos, somente agiam devido à presença do grupo farmacofórico sulfonamídico. Em 1940 surgiram as sulfas com núcleos pirimidínicos, dentre elas a sulfadiazina de prata. A sulfadiazina de prata foi desenvolvida por Charles L. Fox, da Universidade de Columbia, Estados Unidos da América, por meio da associação de dois agentes antibacterianos já conhecidos e utilizados no tratamento de queimaduras – nitrato de prata e sulfadiazina de prata criando, assim, um composto muito eficaz contra infecções bacterianas, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1973 (RAGONHA et al., 2005).

A sulfadiazina de prata é um composto antimicrobiano de uso tópico muito útil para o tratamento de queimaduras e úlceras varicosas, por proporcionar cicatrização rápida (BORGES et al., 2005). Entre os antibióticos tópicos, a sulfadiazina de prata apresenta boa tolerabilidade por parte do paciente, tem baixa toxicidade, boa penetração no tecido lesionado, largo espectro de ação e atividade contra a maior parte dos microrganismos, em particular os gram-negativos. Por estas razões, a sulfadiazina de prata representa o antimicrobiano tópico de escolha para tratamento de queimaduras (NASCIMENTO, 2009).

A sulfadiazina de prata, cuja fórmula molecular é $C_{10}H_9AgN_4O_2S$ (Figura 6), apresenta massa molecular de $357,14 \text{ gmol}^{-1}$, pH entre 4,0 e 7,0 (BORGES et al., 2005; THE INDEX MERCK, 2001; THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2007).

Figura 6. Fórmula estrutural da sulfadiazina de prata.



Fonte:

http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m78960.htm

A sulfadiazina de prata exerce seu efeito bacteriostático agindo sobre a membrana celular e na parede da célula dos microrganismos, ligando-se a componentes celulares e promovendo o enfraquecimento destas estruturas, com consequente rompimento da célula. Como é pouco solúvel em água, a sulfadiazina de prata reage lentamente com o íon cloreto e com os componentes proteicos dos tecidos, formando cloreto de prata, complexos proteicos de prata e sulfadiazina de sódio. O mecanismo de liberação do íon de prata é complexo e lento, exercendo efeito bacteriostático por reação com o DNA bacteriano (COSTAGLIOLA; AGROSI, 2005; RAGONHA et al., 2005, VENKATARAMAN; NAGARSENKER, 2013). A prata exerce efeito bactericida quando liberada localmente por ação das enzimas bacterianas e tecidulares. O íon prata causa a precipitação de proteínas e age diretamente na membrana citoplasmática das células bacterianas, exercendo ação bactericida imediata e ação bacteriostática residual, pela liberação de pequenas quantidades de prata iônica (FRANCO; GONÇALVES, 2007).

A sulfadiazina de prata apresenta amplo espectro antibacteriano contra numerosos microrganismos patogênicos, tais como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008). Este amplo espectro de ação antimicrobiana é de extrema importância, uma vez que, no estudo realizado por Damas (2003), em análise da contaminação de pele de crianças em óbito por queimadura, observou-se que na maioria dos pacientes, a *Pseudomonas aeruginosa* foi a bactéria mais encontrada (35,7%), seguida por *Staphylococcus aureus* (21,4%), *Klebsiella sp* (14,3%), e seguidas dos fungos *Candida spp* e *Criptococcus* (14,3%). Macedo (2006) em trabalho de pesquisa encontrou em feridas infectadas de queimados a bactéria *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina como principal agente infeccioso, seguida de *Staphylococcus coagulase-negativo*. Segundo Macedo e Santos (2006), verificam-se como principais agentes contaminantes em complicações infecciosas da

pele de queimados, as bactérias *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, como observados nos trabalhos de Macedo (2006) e Damas (2003). Estes fatos confirmam a eficácia da sulfadiazina de prata no tratamento de queimaduras infectadas, em função de sua atividade contra estes microorganismos patogênicos.

A sulfadiazina de prata é utilizada com sucesso desde sua introdução na clínica médica, no tratamento de queimaduras, possuindo propriedades cicatrizantes e oferecendo aumento na sobrevivência dos pacientes queimados. Desta forma, é o agente de uso tópico mais utilizado em todo o mundo para o tratamento de queimaduras e o que apresenta menor número de efeitos colaterais. Os efeitos colaterais relatados são, de modo geral, episódios de discreta leucopenia depois de poucos dias de uso, e de alergias em menos de 5% dos pacientes, sem necessidade de interrupção do uso. A sulfadiazina de prata é recomendada para o tratamento de queimaduras de segundo e terceiro grau (AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY-ABULFIA, 2008; CAMARGO, 2011; FERREIRA et al., 2003).

A sulfadiazina de prata está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2010 (BRASIL, 2010) com a classificação de agente antinfecçante na apresentação de creme a 1% (m/m). Indicada para a profilaxia e tratamento de infecções em queimaduras, em tratamento adjuvante, de curto prazo, para infecções em úlceras de perna e úlcera de decúbito, em profilaxia de infecções em áreas de abrasão em enxertos de pele (BRASIL, 2011). Sua comercialização no país ocorre na forma de creme com nome comercial Dermazine®. A sulfadiazina de prata na forma de creme exige várias aplicações diárias, interferindo no processo de cicatrização, pois a troca de curativos expõe os pacientes aos agentes infecciosos, além de provocar trauma e dor, pois não é biodegradável e requer a remoção antes da reaplicação. (FERREIRA et al., 2003; LICHTENSTEIN; MARGALIT, 1995).

Com estes fatos em mente, justifica-se o desenvolvimento de um hidrogel de PVA e dextrana com sulfadiazina de prata a 1% (m/m) para utilização no tratamento tópico de feridas de queimaduras ou outras.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho de pesquisa foi o desenvolvimento de formulação de hidrogel para aplicação tópica, contendo PVA e dextrana, para a veiculação de sulfadiazina de prata a 1% (m/m).

3.2 Objetivos específicos

Especificamente, o trabalho de pesquisa almejou:

- Definir a melhor formulação de hidrogel avaliando diferentes proporções entre os polímeros utilizados;
- Avaliar as características físico-químicas dos hidrogéis com sulfadiazina de prata otimizados;
- Determinar, *in vitro*, a atividade antimicrobiana da sulfadiazina de prata liberada a partir dos hidrogéis.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Reagentes

Todos os reagentes utilizados neste trabalho de pesquisa foram de grau de pureza farmacêutico ou PA, tendo sido utilizados sem qualquer tipo de purificação adicional. A água utilizada foi purificada num sistema Milli-Q Elga Purelab (Molsheim, França) até condutividade final de cerca de $18.2 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}^{-1}$. Especificamente, os reagentes utilizados foram álcool polivinílico com grau de hidrólise de 89% (PVA 89); solução de glutaraldeído em água a 25% (v/v) e polietilenoglicol 400 (PEG 400) adquiridos da empresa Dinâmica Produtos Químicos Ltda (Diadema, Brasil). O PVA com grau de hidrólise de 98,99% (PVA 99) utilizado foi da marca Sigma-Aldrich Chemical (Saint Louis, USA); a dextrana foi adquirida da empresa Amresco Biochemicals Life Research Products através da distribuidora Sellex (São Paulo, Brasil) e a sulfadiazina de prata com grau de pureza de 100% considerando 29,3% de prata foi adquirida da empresa Valdequímica Produtos Químicos Ltda (São Paulo, Brasil).

A pomada de sulfadiazina de prata a 1% (m/m) da marca Dermazine®, fabricada por Silvestre Labs Química Farmacêutica Ltda (Rio de Janeiro, Brasil), foi adquirida no comércio farmacêutico local da cidade de Sorocaba (São Paulo, Brasil).

4.1.2 Equipamento Analítico

Os equipamentos analíticos utilizados incluíram uma balança analítica da marca Tecnal (modelo SHI-AUY-220, Hong Kong, Taiwan), um agitador magnético com chapa de aquecimento da marca Fisaton (modelo 752 A, São Paulo, Brasil), um homogeneizador Ultra-Turrax da marca IKA Hielscher Ultrasonics (modelo 50, Berlim, Alemanha), uma estufa da marca Fanem (modelo 515 A, Karnataka, Índia), um ultrapurificador de água da marca Milliq (modelo Elga Purelab, Molsheim, França), um microscópio eletrônico de varredura da marca JEOL (modelo JSM-63660, Tóquio, Japão), um espectrofotômetro de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier da marca Agilent (modelo Cary 630, Santa Clara,

USA),um equipamento de fluorescência de raios X por dispersão de energia (EDXRF) da marca Shimadzu (modelo EDX-700, Kyoto, Japão),um texturômetro TA.XT plus - Texture Analyser da Stable Micro Systems (Godalming,United Kindon), um analisador de umidade com aquecimento por lâmpada de halogênio da marca Shimadzu (modelo MOC63U, Kyoto, Japão), um difratômetro de raios-X da marca Shimadzu Modelo XRD 7000 (Kyoto, Japão), um tomógrafo por transmissão de raios-X desenvolvido pelos pesquisadores do Laboratório de Física Nuclear da Uniso (Sorocaba, Brasil), um equipamento para as análises termogravimétricas da marca TA Instruments, modelo 2050 (New Castle, EUA), um calorímetro diferencial de varredura (DSC) da marca TA Instruments modelo MDSC 2910 (New Castle, EUA), uma estufa de incubação microbiológica da marca Fanen (modelo 515, São Paulo, Brasil),uma capela de fluxo laminar unidirecional da marca Quimis (modelo Q216F20M, Diadema, São Paulo),um paquímetro de medição manual da marca Mitutoyo Sul Americana Ltda (Suzano, Brasil).

4.1.3 Material biológico

A cepa de *Staphylococcus aureus* CCCD S007utilizada nos ensaios de atividade antimicrobiana foi adquirida da Cefar Diagnóstico Ltda (São Paulo, Brasil).

4.1.4 Meios de cultura

Os meios de cultura utilizados foram nos ensaios microbiológicos foram o caldo BHI (Brain Heart Infusion) da Fluka Analytical (Saint. Louis, USA) e o ágar Sal Manitol da Prodimol Biotecnologia/SA (São Paulo, Brasil).

4.2 Métodos

4.2.1 Preparação dos hidrogéis com incorporação do agente terapêutico durante a sua formação

A primeira etapa na formulação dos hidrogéis consistiu na preparação das dispersões aquosas de PVA a 10% (m/v) e dextrana a 15% (m/v). Também foram preparadas dispersões de sulfadiazina de prata a 10% (m/v) de prata e, na sequência, hidrogéis com sulfadiazina de prata a 1% (m/m). Estes procedimentos estão detalhados na sequência.

4.2.1.1 Preparação das dispersões de PVA e dextrana

As dispersões de PVA com graus de hidrólise de 99 % e 89% (PVA 99 e 89 respectivamente) foram preparadas isoladamente, mas utilizando-se o mesmo procedimento, obtendo-se concentração final de 10% (m/v) para as duas dispersões. Pesou-se 100g de PVA e inicialmente adicionou-se lentamente, com vigorosa agitação manual, a 1 L de água purificada. A dissolução foi realizada por agitação mecânica, utilizando-se agitador magnético com aquecimento (cerca de 300 rpm) a uma temperatura de $80 \pm 5^\circ\text{C}$ durante cerca de 2h. A temperatura foi controlada por medições periódicas de temperatura com auxílio de um termômetro digital Icoterm (Porto Alegre, Brasil). Em seguida, submeteu-se a mistura a agitação em Ultra- Turrax a 5.200rpm por cerca de 6 min. Após este período de tempo a mistura foi deixada sob agitação mecânica a $80 \pm 5^\circ\text{C}$ por aproximadamente 2 h.

A solução de dextrana a 15% (m/v) foi preparada por adição de 150 g de dextrana a 1 L de água purificada, com agitação mecânica em agitador magnético (cerca de 300 rpm) à temperatura ambiente ($\pm 25^\circ\text{C}$) por cerca de 10 min.

4.2.1.2 Preparação da dispersão de sulfadiazina de prata a 10% (m/v)

A solução de sulfadiazina de prata foi preparada através da dispersão de 10g de sulfadiazina de prata em 100 mL de polietilenoglicol 400 à temperatura ambiente ($\pm 25^\circ\text{C}$), obtendo-se uma solução a 10% (m/v).

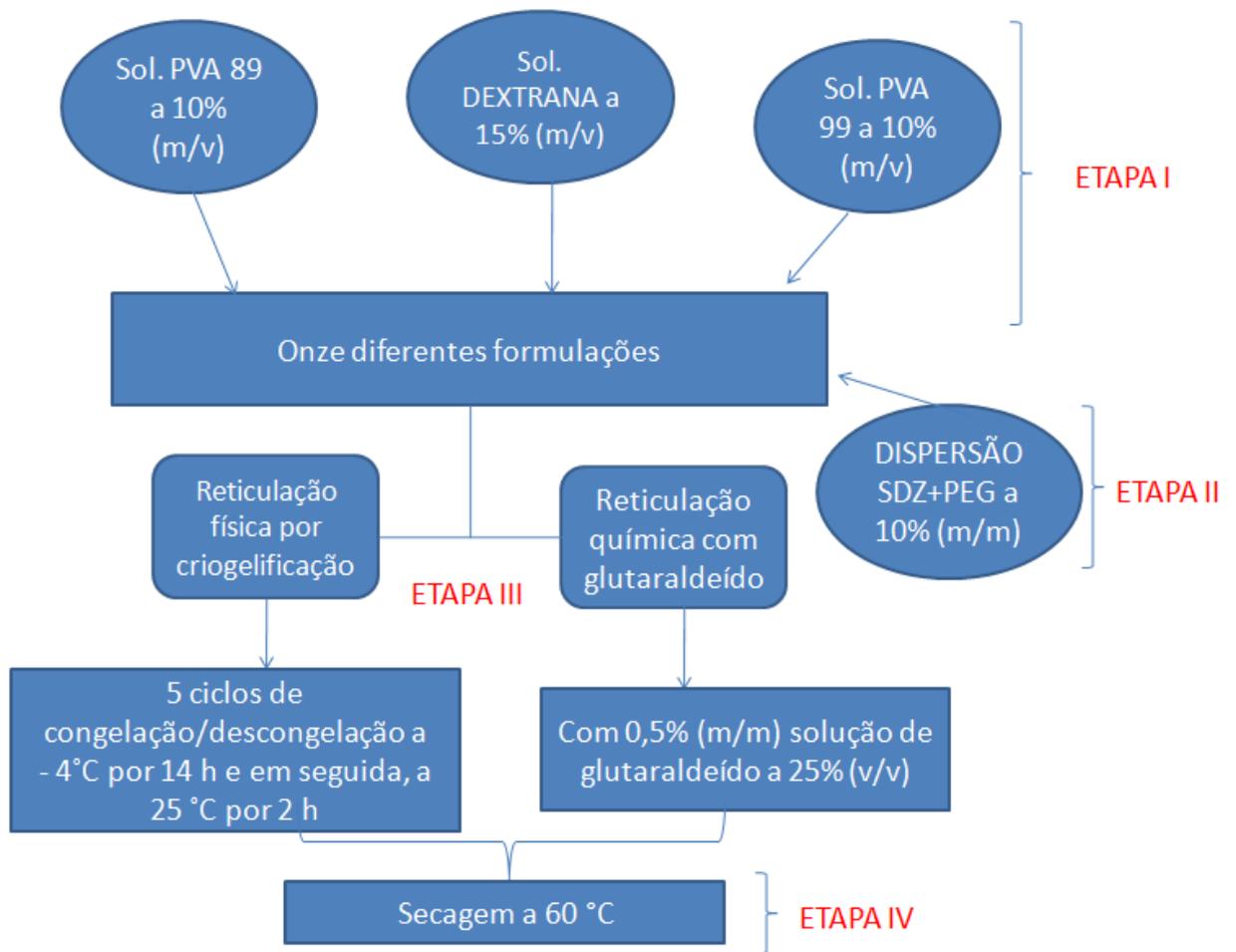
4.2.1.3 Etapas para obtenção dos hidrogéis

Foram propostas onze formulações com concentrações variadas da mistura dos polímeros PVA 99, PVA 89e dextrana. Também foram utilizados dois métodos de reticulação, sendo um método químico (agente reticulante glutaraldeído) e outro físico (criogelificação). As composições das formulações reticuladas com glutaraldeído estão descritas na tabela 1 e, na tabela 2 encontram-se descritas as formulações reticuladas por criogelificação.

O processo para obtenção dos hidrogéis foi realizado em quatro etapas, conforme ilustrado na Figura 7. Na primeira etapa (**Etapa I**), as dispersões de PVA (PVA 99 ou PVA 89) e dextrana foram misturadas utilizando-se quantidades variadas dos volumes das soluções para obtenção das percentagens adequadas de cada componente. As soluções foram aquecidas até $80 \pm 5^\circ\text{C}$ com agitação magnética (cerca de 300 rpm). Após a mistura atingir $80 \pm 5^\circ\text{C}$ agitou-se por cerca de 10 min. Na **Etapa II**, para preparar de 500 mL de formulação, a solução de sulfadiazina de prata a 10% (m/v) foi incorporada (50 mL) e a dispersão obtida foi mantida sob agitação magnética por mais aproximadamente 30 minutos (cerca de 300 rpm). Após este período, as amostras foram mantidas em repouso, até a temperatura equilibrar com a temperatura ambiente ($\pm 25^\circ\text{C}$). A próxima etapa, (**Etapa III**) caracterizou-se pelo processo de reticulação do hidrogel, por adição de 2,5 mL de solução de glutaraldeído (GA) a 25 % (v/v) e homogeneização. A seguir, a dispersão foi vertida em moldes plásticos. A **Etapa IV** pode ser caracterizada como a etapa final. As amostras foram secas em estufa a 60°C até peso constante, para evaporação total do solvente. Na sequência, as amostras foram retiradas dos moldes e cortadas com auxílio de uma tesoura, obtendo-se amostras de 2,5 X 3,0 cm. As amostras foram depois embaladas em filmes plásticos de PVC (cloreto de polivinila) e papel de alumínio, e armazenadas em ambiente seco e na ausência de luz.

Para as formulações preparadas pelo método de criogelificação, após homogeneização e repouso (**Etapas I e II**), as formulações foram vertidas em moldes plásticos e submetidas a -4°C por 14 h e em seguida, a 25°C por 2 h, por 5 ciclos consecutivos para o processo de reticulação (**Etapa III**). Em seguida, foi realizada a secagem em estufa a 60°C até peso constante, retirada dos moldes, corte, embalagem e armazenamento (**Etapa IV**).

Figura 7. Fluxograma das etapas de preparação dos hidrogéis.



Fonte: Elaboração própria

Tabela 1. Composição dos hidrogéis de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata, reticulados quimicamente com glutaraldeído.

Componentes (%)	FORMULAÇÃO										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
PVA 99 (g)	20,0	15,0	10,0	12,5	15,0	15,0	5,0	-	100	7,5	5,0
PVA 89 (g)	-	-	10,0	-	5,0	5,0	15,0	20,0	-	-	-
Glutaraldeído a 25% (v/v)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Dextrana (g)	-	4,5	-	5,25	-	-	4,5	-	6,75	8,25	9,75
Polietilenoglicol 4000 (v/m)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Sulfadiazina de prata (m/m)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Água q.s.p.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Abreviações: PVA 99- álcool polivinílico com grau de hidrólise de 99%; PVA 89- álcool polivinílico com grau de hidrólise de 89%

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 2. Composição dos hidrogéis de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata reticulados pelo método de criogelificação.

Componentes (%)	FORMULAÇÃO										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
PVA 99 (g)	20,0	15,0	10,0	12,5	15,0	15,0	5,0	-	10,0	7,5	5,0
PVA 89 (g)	-	-	10,0	-	5,0	5,0	15,0	20,0	-	-	-
Dextrana (g)	-	4,5	-	5,25	-	-	4,5	-	6,75	8,25	9,75
Polietilenoglicol 4000 (v/m)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Sulfadiazina de prata (m/m)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Água q.s.p.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Abreviações: PVA 99- álcool polivinílico com grau de hidrólise de 99%; PVA 89 - álcool polivinílico com grau de hidrólise de 89%

Fonte: Elaboração Própria

4.2.2 Características morfológicas

Os filmes formados foram inicialmente analisados em relação às suas características morfológicas, considerando-se ausência de bolhas de ar, presença de rachaduras e homogeneidade. Esta avaliação foi realizada a olho nu e com auxílio de lupa.

4.2.3 Espessura

As espessuras dos filmes foram verificadas com paquímetro da marca Mitutoyo (Suzano, Brasil). Cada hidrogel foi verificado em 10 pontos diferentes, sendo calculada a média e o desvio padrão.

4.2.4 Microscopia eletrônica de varredura

A superfície dos hidrogéis contendo sulfadiazina de prata foi observada em microscópio eletrônico de varredura, da marca JEOL, modelo JSM-63660 (Tóquio, Japão). Amostras de filme foram recobertas com ouro coloidal sob vácuo. A seguir, as amostras foram colocadas, individualmente, na câmara de microscopia, sendo obtidas fotomicrografias utilizando feixes de elétrons de 10 keV de energia.

4.2.5 Propriedades de resistência mecânica dos hidrogéis

As propriedades mecânicas dos hidrogéis com e sem sulfadiazina de prata foram avaliadas utilizando um texturômetro da marca Stabile Micro Systems (modelo TA-TX Plus). Os filmes foram avaliados mecanicamente com ensaios de perfuração, relaxação e resiliência, utilizando filmes de hidrogel livres de imperfeições físicas e com uma área de 7,5 em cm² (2,5x3 cm), sendo os ensaios realizados em triplicata.

Os parâmetros utilizados foram de 5mm de distância para o ensaio de perfuração e de 2mm para os ensaios de resiliência e relaxação. O sistema foi calibrado com força máxima de 5 kg para todos os ensaios.

4.2.6 Ensaio de intumescimento

O perfil de intumescimento dos hidrogéis foi determinado segundo a metodologia descrita por Pal e Pal (2006). Os ensaios foram realizados em triplicata. As amostras utilizadas foram armazenadas ao abrigo da luz, para preservar a sulfadiazina de prata da degradação, e secas em estufa a 60 °C até peso constante. O peso representa a massa das amostras tomadas como M_0 na equação 1. Em seguida, com o auxílio de uma pinça, as amostras foram colocadas em placas de Petri individuais contendo 50 mL de água desionizada. A massa de cada amostra foi determinada em balança analítica aos tempos 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h e 48 h, para verificação do ganho de peso pelo intumescimento resultante da incorporação da água no hidrogel, considerando M_t na equação 1, para avaliação do grau de intumescimento.

$$\text{Grau de intumescimento} = \left[\frac{(M_t - M_0)}{M_0} \right] \times 100 \quad \text{(Equação 1)}$$

Onde: M_t = massa da amostra intumescida no tempo t ;

M_0 = massa inicial da amostra seca.

4.2.7 Análise por difração de raios-X

Os hidrogéis foram analisados por difratometria de raios-X (DRX) à temperatura ambiente, com um difratômetro Shimadzu Modelo XRD 7000 (Kyoto, Japão) utilizando-se uma lâmpada de cobre com radiação $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) e velocidade de varredura de 2°/min, com 2θ variando de 10° a 90°.

4.2.8 Análises de umidade

As análises de umidade foram realizadas em balança de umidade da marca Shimadzu (modelo MOC63U, Kyoto, Japão) com aquecimento efetuado através de lâmpada de halogênio, com capacidade mínima de 0,02 g e máxima de 30 g, utilizando os filmes sem tratamento prévio, com peso médio de $344,18 \pm 2,54 \text{ mg}$. Os parâmetros utilizados foram

temperatura de 60°C *mode Slow*. A finalização do ensaio ocorre automaticamente após obtenção de massa constante.

4.2.9 Análises por espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier

Os espectrograma de infravermelho de amostras dos hidrogéis foram obtidos num espectrofotômetro de absorção na região do infravermelho, com transformada de Fourier, da marca Agilent (modelo Cary 630, Santa Clara, USA), na faixa de comprimentos de onda de 4000 a 400 cm^{-1} e resolução de 2 cm^{-1} .

4.2.10 Determinação do teor de prata nos hidrogéis, por fluorescência de raios-X

Para realização das medidas de teor de prata por fluorescência de raios-X(FRX), foram utilizadas células Chemplex 1300, sustentadas por filme de Mylar[®] (Chemplex 100) com 2,5 μm de espessura. As amostras de hidrogel foram analisadas sem qualquer tratamento prévio.

O espectrômetro utilizado foi de fluorescência de raios X por dispersão de energia (EDXRF), da marca Shimadzu (modelo EDX-700, Kyoto, Japão), constituído por um tubo de Rh e um detector semicondutor de Si (Li). A voltagem aplicada ao tubo de raios X foi de 50 kV, com 25% de tempo morto do detector. Os espectros de fluorescência de raios X foram obtidos sequencialmente, com uma resolução de 0,02 keV, numa faixa de energia de 0 a 40 keV. O tempo de irradiação foi de 120 s.

4.2.11 Análise por tomografia por transmissão de raios-X

O tomógrafo utilizado consistiu de um equipamento de 3^o geração, que foi desenvolvido no Laboratório de Física Nuclear Aplicado da Uniso-LAFINAU. O tomógrafo é constituído de três partes principais, sendo i) fonte de raios X; ii) sistema de detecção e iii) sistema de posicionamento das amostras e aquisição de dados. A fonte de raios X utilizada é do tipo microfoco, com abertura focal de 8 μm , com feixe em leque de 39^o de abertura

modelo L-6731-01 fabricada por Hamamatsu Corporation (Hamamatsu, Japão) O sistema de detecção consiste de um conjunto de fotodiodos de silício modelo S8865-128G fabricado pela empresa Hamamatsu (Hamamatsu, Japão). O posicionamento das amostras, são controlados por 3 motores de passo de alta precisão. O tomógrafo foi adequadamente detalhado no trabalho de Oliveira Junior e Martins (2009).

4.2.12 Análises térmicas

Para a caracterização térmica dos hidrogéis foram efetuadas análises termogravimétricas (TGA) e de calorimetria diferencial de varredura (DSC).

Para as análises termogravimétricas foi utilizado o aparelho da marca TA Instruments, modelo 2050 (New Castle, EUA). Os parâmetros utilizados foram velocidade de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em uma faixa de temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C} - 500\text{ }^{\circ}\text{C}$. As análises foram realizadas em atmosfera inerte (fluxo de gás argônio a $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

Para as análises térmicas por DSC foi empregado o equipamento da marca TA Instruments modelo MDSC 2910 (New Castle, EUA), através de um ciclo de aquecimento com a temperatura variando de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

4.2.13 Ensaios de atividade antimicrobiana pelo método de difusão em ágar

A eficácia antimicrobiana dos hidrogéis foi testada através do teste de sensibilidade a agentes antimicrobianos, pela técnica de disco-difusão, método descrito por Bauer et al.(1966) e Jorgensen, Turnidge e Washington (1999), bem como segundo o padrão do Comitê Nacional de Padrões Clínicos Laboratoriais (CLSI, 2011).

Todos os procedimentos envolvidos, tais como manuseio de amostras de hidrogel e de materiais e insumos, foram executados em capela de fluxo laminar unidirecional como medida de segurança microbiológica. Todos os materiais e insumos utilizados foram previamente esterilizados.

Os ensaios de atividade antimicrobiana foram realizados em duplicata utilizando-se para a cepa de *Staphylococcus aureus* (cepa CCCD S007, Cefar Diagnóstico Ltda, São Paulo Brasil).

A cepa de *Staphylococcus aureus* foi inoculada em caldo nutritivo BHI (Brain Heart Infusion) (Fluka, Saint Louis, E.U.A.) e incubada a $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ por 24 h para crescimento. Em seguida, a cultura bacteriana foi inoculada em tapete sobre placas de Petri contendo como meio de cultura ágar sal manitol (Prodimol Biotecnologia/SA, São Paulo, Brasil). Sobre o meio inoculado foram então aplicadas as amostras, o padrão negativo de inibição (hidrogel sem sulfadiazina de prata) e o padrão positivo de inibição (pomada de referência com sulfadiazina de prata a 1% (m/m) (Dermazine®)). Os discos de hidrogel com cerca de 7,0 mm de diâmetro foram produzidos através de corte com bisturi esterilizado.

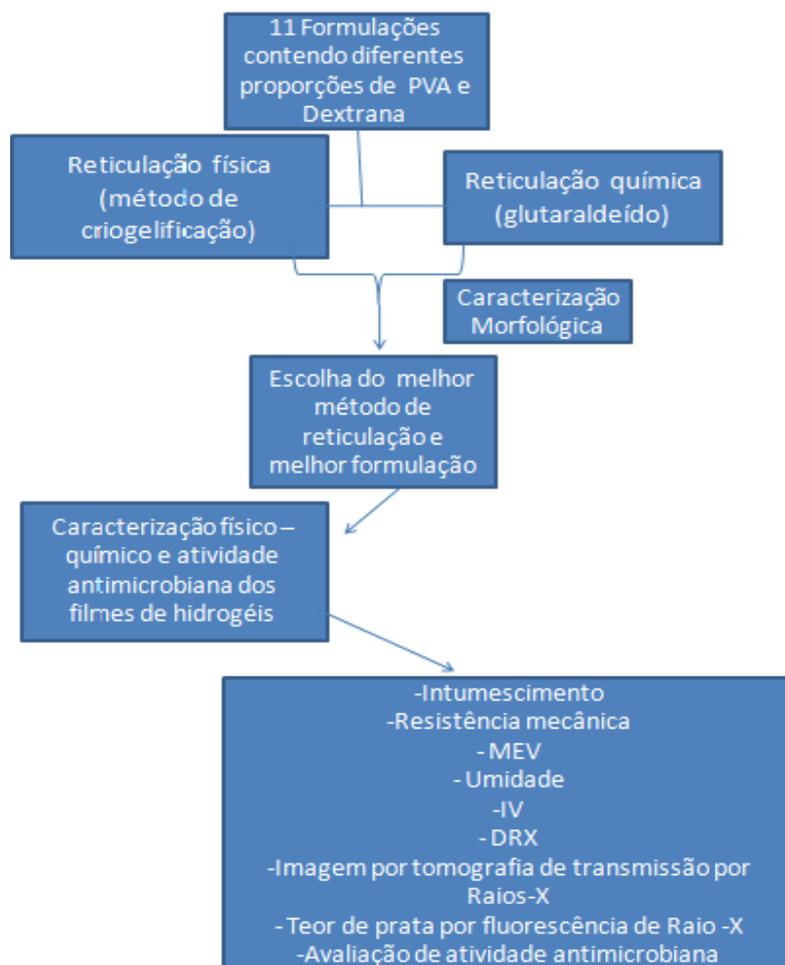
As aplicações da pomada foram feitas diretamente sobre meio de cultura, com a ajuda de uma alça metálica estéril, utilizando-se cerca de 10 mg de amostra. As aplicações das amostras dos hidrogéis nas placas de Petri foram realizadas com o auxílio de uma pinça esterilizada. Os discos foram pressionados suavemente para aderirem à superfície do ágar, mantendo-os à distância mínimas de 30 mm entre eles (de centro a centro dos discos) e a uma distância de 15 mm da margem da placa, impedindo assim a superposição de eventuais halos de inibição.

Após 24 horas de incubação em aerobiose, a $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, as placas de Petri foram examinadas visualmente para verificação do diâmetro (mm) dos halos de inibição, utilizando um paquímetro para as medidas e utilizando fonte de luz refletida para iluminar as placas (em posição invertida) sobre um fundo preto e opaco.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No processo de obtenção de uma forma farmacêutica, exige-se a verificação de diversas características com o intuito de avaliar tanto a sua qualidade como a sua eficácia (AULTON, 2005). O trabalho de pesquisa aqui apresentado objetivou o desenvolvimento de um hidrogel de PVA e dextrana para aplicação tópica, contendo sulfadiazina de prata a 1% (m/m). Neste sentido, o trabalho de pesquisa desenvolvido exigiu a realização de diversas etapas sequenciais tanto para o desenvolvimento das várias formulações como para a caracterização física, físico-química e avaliação da atividade antimicrobiana das formulações otimizadas dos hidrogéis. A figura 8 apresenta resumidamente as etapas envolvidas desta pesquisa.

Figura 8. Diagrama de seqüências das várias etapas envolvidas no trabalho de pesquisa.



Fonte: Elaboração própria.

5.1 Desenvolvimento do hidrogel

Os hidrogéis foram desenvolvidos veiculando sulfadiazina de prata a 1% (m/m), pois as formulações disponíveis no mercado, bem como a forma farmacêutica tópica de referência (Dermazine®) apresenta esta concentração em sulfadiazina de prata. Adicionalmente, a concentração de 1% (m/m) de sulfadiazina de prata é consagrada no tratamento de queimaduras (CAMARGO, 2011; FERREIRA et al., 2003).

Nas formulações aqui propostas, foram avaliadas tanto combinações de PVA e dextrana como também PVA com diferentes graus de hidrólise. O grau de hidrólise é a porcentagem de hidroxila no copolímero final dividido pelo número total inicial de radicais ácido acético do PVA, sendo este parâmetro importante na caracterização das propriedades deste polímero (COSTA Jr e MANSUR, 2008).

A combinação de polímeros naturais e sintéticos, na construção dos chamados hidrogéis híbridos, permite a conjugação das propriedades destas duas classes de polímeros, o que geralmente resulta em hidrogéis com propriedades bastante atrativas.

Hidrogéis obtidos a partir de polímeros naturais apresentam propriedades características destes biomateriais. No entanto, geralmente as propriedades mecânicas destes hidrogéis não são as ideais, sendo ainda relativamente difícil manter a fabricação de alguns hidrogéis de polímeros naturais com propriedades reprodutíveis, devido à inerente variabilidade destes polímeros. Já os polímeros sintéticos permitem construir hidrogéis com arquiteturas interporosas tridimensionais e propriedades definidas e constantes (COIMBRA, 2010).

O PVA foi o polímero sintético escolhido por apresentar características de atoxicidade e biocompatibilidade, capacidade de formação de filme, resistências térmica, química e mecânica adequadas, e boas características ópticas tais como transparência (GUPTA et al., 2012; LIU et al., 2009; RICCIARDI et al., 2003; SEABRA; OLIVEIRA, 2004; SOUZA; BARBOSA, 2009; SUNG et al., 2010; WANG et al., 2004).

Baker et al. (2012), em trabalho de revisão, afirmaram que é possível obter hidrogéis macios com cerca de 10% (m/m) de PVA e hidrogéis rígidos com 50% (m/m) a 60% (m/m) de PVA. Como o objetivo deste trabalho de pesquisa foi obter um hidrogel com maleabilidade, mas com resistência para aplicação tópica, foram testadas formulações abrangendo até 20% (m/m) de PVA. Considerando as diferentes associações de polímeros propostas nas formulações utilizaram-se até 24,5% (m/m) de polímero.

Além do teor de PVA presente na formulação, é importante definir o grau de hidrólise do PVA a ser utilizado. As propriedades básicas do PVA são dependentes do grau de hidrólise, na qual se inclui a solubilidade (VILLANOVA et al., 2010). A solubilidade do PVA aumenta com a diminuição do grau de hidrólise. Assim, com a mistura de PVA com diferentes graus de hidrólise é possível modular as propriedades de solubilidade e intumescimento do hidrogel produzidos com PVA e, conseqüentemente, a liberação do fármaco (MANSUR, 2006). Murphy et al. (2011) relataram que polímeros como PVA com alto grau de hidrólise possuem a capacidade de liberar lentamente fármacos incorporados, favorecendo o tratamento de feridas tópicas.

Existe, no entanto, uma limitação para a utilização de PVA em materiais biomédicos, especialmente em revestimentos finos, devido à carência de propriedades de resistência mecânica eficientes para este propósito (OLIVEIRA, 2009). Assim, verifica-se em trabalhos científicos, a associação de PVA com diferentes polímeros, com o objetivo da melhoria desta característica (ALMEIDA, 2010; MARQUES, 2011; RODRIGUES, 2012). Neste sentido, alguns trabalhos científicos indicaram que a dextrana, um polímero natural, em associação ao PVA pode contribuir para maior flexibilidade e elasticidade em formulações propostas (HWANG et al., 2010; ROSSO, 2008).

De modo geral, pode dizer-se que o PVA e a dextrana apresentam ótimas características para produção de filmes de hidrogéis como carreadores de medicamentos para obtenção de formas farmacêuticas destinadas ao tratamento de úlceras tópicas (CLEMENSEN et al., 2008). Assim, a dextrana foi o outro polímero escolhido para a composição do hidrogel. A dextrana é um polissacarídeo quimicamente inerte, biocompatível e de fácil modificação química, sendo vastamente utilizado em aplicações biomédicas e farmacêuticas (GIL; FERREIRA, 2006; ROSSO, 2008).

Foram escolhidos dois métodos diferentes de reticulação, um método químico com glutaraldeído como agente reticulante e um método físico de reticulação por criogelificação. A reticulação é um parâmetro processual a ser definido de acordo com as características desejáveis do hidrogel, sendo também um dos fatores mais importantes que afetam o intumescimento dos hidrogéis (GONZALEZ, 2008; PEPPAS et al., 2000).

O método de criogelificação realiza a reticulação das cadeias poliméricas pela formação de regiões cristalinas. Foi definida a realização de 5 ciclos de congelamento/descongelamento, uma vez que o número e a estabilidade dessas regiões aumentam

com o número de ciclos e com o tempo de congelação (COSTA, 2012; HASSAN, STEWART, PEPPA, 2000).

O glutaraldeído foi o agente químico reticulante escolhido, por possibilitar a formação de ligações covalentes cruzadas estáveis e irreversíveis, permitindo ao hidrogel resistir a oscilações de pH e temperatura (ORÉFICE, 2006). Para obtenção dos hidrogéis quimicamente reticulados com glutaraldeído, foram testados inicialmente diferentes valores de pHs (2,0; 3,0; 4,0; 5,0 e 6,0). Como a reação de reticulação ocorre em meio ácido, os meios de reação foram ajustados a pH 2,0; 3,0; 4,0; 5,0. Também avaliou-se no valor de pH 6,0, no entanto, neste caso, não houve necessidade de correção de pH. O objetivo desta avaliação foi definir o melhor valor de pH para a reação. Estes ensaios foram realizados em hidrogéis com e sem sulfadiazina de prata.

No entanto, todas as formulações de hidrogel reticuladas com glutaraldeído nas quais houve controle de valor de pH apresentaram coloração amarelada. Essa alteração de coloração também foi constatada por Costa Júnior (2008) e Lins (2011). Esta alteração de coloração foi atrelada a reação do glutaraldeído com os grupos NH_2 . A interação que ocorre entre os grupos aldeído e os grupos amino livres dos compostos origina a formação de uma base de Schiff (C=N) (WANG, 2004; MONTEIRO JR., 1999). Este fato ganha apoio pela estabilidade desta interação, irreversível e bastante resistente a variações de pH e temperatura (MONTEIRO JR., 1999).

Assim, optou-se pelo não controle de acidez, uma vez que, o hidrogel já apresentava o valor de pH 6,0, sendo levemente ácido o que favorece a reticulação, e o procedimento envolvendo controle de pH promoveu características visuais não adequadas e exigiu mais uma etapa de trabalho.

Os hidrogéis de PVA produzidos, dependendo do grau de hidrólise dos polímeros, são altamente hidrofílicos, o que permite a absorção de água (ZAINA; SUHAIMIB; IDRISB, 2011). Esta propriedade é desejada para um hidrogel desenvolvido com o objetivo de ser utilizado como um curativo. Entretanto, esta mesma característica deve ser considerada no momento da necessidade de uso de moldes para a produção do hidrogel.

Os moldes ou formas devem ser resistentes, não reativos, de baixo custo, acessíveis e permitirem a fácil remoção do hidrogel após o processo de secagem. Foram testados moldes de vidro, alumínio e plástico (PVC - cloreto de polivinila). Os moldes de vidro apresentaram interação com o filme, fazendo com que o hidrogel ficasse aderido à superfície. Os moldes de

alumínio, em particular, promoveram escurecimento, provavelmente, por liberação de íons de alumínio para o hidrogel.

Desta forma, o material de escolha para o molde foi o plástico, pois não alterou as características dos filmes e permitiu fácil remoção do hidrogel. O PVC é um polímero hidrofóbico com baixa energia livre de superfície (ASADINEZHAD et al., 2012), o que provavelmente não permitiu a atração das moléculas de água presentes na dispersão contendo os polímeros, com conseqüente não aderência do hidrogel. Já a superfície do vidro, com seus grupos silanóis, permitiu uma maior interação com as moléculas de água e, conseqüentemente promoveu a aderência do hidrogel ao molde de vidro. A utilização dos moldes de plástico possibilitou a moldagem dos filmes de forma eficaz, produzindo filmes com aspecto homogêneo.

Nesta primeira etapa do trabalho, foram testadas onze formulações com reticulação por criogelificação e as mesmas onze formulações com reticulação por glutaraldeído, com sem ajuste de pH. Todas as formulações foram depois moldadas utilizando moldes de PVC.

A definição das melhores formulações foi realizada inicialmente através da avaliação das características visuais e de intumescimento. Definidas as formulações mais adequadas, seguiram-se as análises para a caracterização físico-química (microscopia eletrônica de varredura, difração de raios-X, umidade, análise de teor de prata por fluorescência de raios-X, espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier, resistência mecânica) e avaliação do potencial atividade antimicrobiana dos hidrogéis otimizados.

5.2 Caracterização morfológica

Os hidrogéis foram analisados visualmente (tanto a olho nu como com auxílio de uma lupa), verificando-se uniformidade de coloração, homogeneidade e resistência à manipulação. Apresentaram um peso médio de $344,18 \pm 2,65$ mg e espessura de $0,50 \pm 0,03$ mm. A tabela 3 apresenta os resultados obtidos para os filmes reticulados com glutaraldeído, e a tabela 4 apresenta os resultados obtidos para os hidrogéis reticulados por criogelificação. Os componentes das formulações estão apresentados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 3. Características qualitativas observadas visualmente nos hidrogéis obtidos por reticulação química com glutaraldeído.

Ajuste de pH	Formulação	Presença de rachaduras	Presença Bolhas de ar	Coloração	Flexibilidade	Resistência à manipulação
pH 2,0	I	0	0	Amarela	+	+++
	II	0	0	Amarela	++	++
	III	0	0	Amarela	++	++
	IV	0	0	Amarela	++	+
	V	0	0	Amarela	++	++
	VI	0	0	Amarela	++	++
	VII	0	0	Amarela	+	++
	VIII	0	0	Amarela	+	++
	IX	0	0	Amarela	0	+
	X	0	0	Amarela	0	+
	XI	0	0	Amarela	0	+
pH 3,0	I	0	0	Amarela	+	+++
	II	0	0	Amarela	++	++
	III	0	0	Amarela	++	++
	IV	0	0	Amarela	++	+
	V	0	0	Amarela	++	++
	VI	0	0	Amarela	++	++
	VII	0	0	Amarela	+	++
	VIII	0	0	Amarela	+	++
	IX	0	0	Amarela	0	+
	X	0	0	Amarela	0	+
	XI	0	0	Amarela	0	+
pH 4,0	I	0	0	Amarela	+	+++
	II	0	0	Amarela	++	++
	III	0	0	Amarela	++	++
	IV	0	0	Amarela	++	+
	V	0	0	Amarela	+++	++
	VI	0	0	Amarela	++	++
	VII	0	0	Amarela	+	++
	VIII	0	0	Amarela	+	++
	IX	0	0	Amarela	0	+
	X	0	0	Amarela	0	+
	XI	0	0	Amarela	0	+
pH 5,0	I	0	0	Amarela	+	+++
	II	0	0	Amarela	++	++
	III	0	0	Amarela	++	++
	IV	0	0	Amarela	++	+
	V	0	0	Amarela	+++	++
	VI	0	0	Amarela	++	+++
	VII	0	0	Amarela	+	++
	VIII	0	0	Amarela	+	++
	IX	0	0	Amarela	0	+
	X	0	0	Amarela	0	+
	XI	0	0	Amarela	0	+
Sem ajuste de pH (pH 6,0)	I	0	0	Transparente	+	+++
	II	0	0	Transparente	++	++
	III	0	0	Transparente	++	++
	IV	0	0	Transparente	++	+
	V	0	0	Transparente	+++	++
	VI	0	0	Transparente	++	+++
	VII	0	0	Transparente	+	++
	VIII	0	0	Transparente	+	++
	IX	0	0	Transparente	0	+
	X	0	0	Transparente	0	+
	XI	0	0	Transparente	0	+

Nota: 0: Não apresentou alterações; +: levemente presente; ++: Mediamente presente; +++: Fortemente presente.

Fonte: Elaboração própria

Tabela 4. Características qualitativas observadas visualmente nos hidrogéis obtidos por reticulação física via criogelificação.

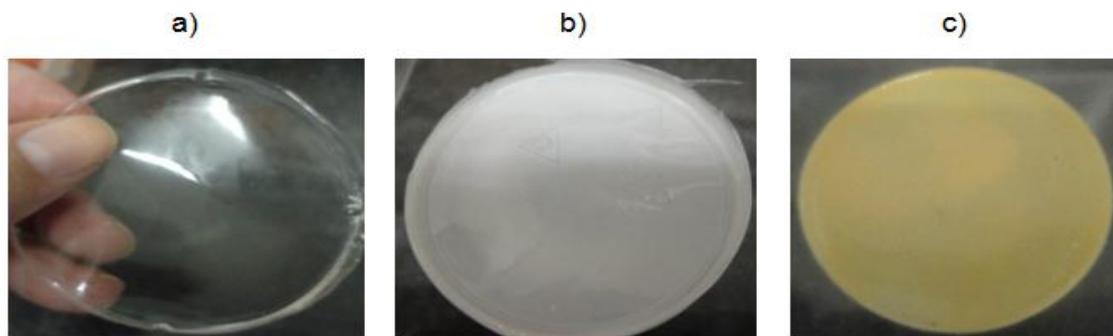
Formulação	Presença de rachaduras	Presença de Bolha de ar	Coloração	Dispersão da Sulfadiazina de prata	Flexibilidade	Resistência a manipulação
I	0	0	Transparente	Não uniformidade	+	+++
II	0	0	Transparente	Não uniformidade	++	++
III	0	0	Transparente	Não uniformidade	++	++
IV	0	0	Transparente	Não uniformidade	++	+
V	0	0	Transparente	Não uniformidade	++	++
VI	0	0	Transparente	Não uniformidade	++	++
VII	0	0	Transparente	Não uniformidade	+	++
VIII	0	0	Transparente	Não uniformidade	+	++
IX	0	0	Transparente	Não uniformidade	0	+
X	0	0	Transparente	Não uniformidade	0	+
XI	0	0	Transparente	Não uniformidade	0	+

Nota: 0: Não apresentou alterações; +: levemente presente; ++: Mediamente presente; +++: Fortemente presente.

Fonte: Elaboração própria

A figura 9a ilustra a formulação III, sem sulfadiazina de prata e sem ajuste de pH, a qual se apresenta como um filme transparente; figura 9b foi acrescentada sulfadiazina de prata, o que resultou num filme esbranquiçado e uniforme; já a figura 9c) ilustra a formulação III, com adição de sulfadiazina de prata e ajuste de pH para 4,0, a qual se apresentou como um filme com coloração amarelada já discutida anteriormente.

Figura 9. Hidrogéis obtidos pelo método de reticulação química (formulação III): a) sem ajuste de pH e sem adição de sulfadiazina de prata; b) sem ajuste de pH e com adição de sulfadiazina de prata; c) com ajuste de pH para 4,0 e com adição de sulfadiazina de prata.



Fonte: Elaboração própria

Como demonstrado nas tabelas 3 e 4, todas as formulações apresentaram características morfológicas muito parecidas independentemente do método de preparação (criogelificação; e reticulação química com glutaraldeído). No entanto, no método de reticulação por criogelificação todas as formulações apresentaram-se sem uniformidade na distribuição da sulfadiazina de prata. Este resultado relacionou-se a diversos fatores no uso de ciclos de congelação e descongelação, o que ocasionou, provavelmente, o favorecimento da deposição da sulfadiazina de prata no centro dos filmes, conforme ilustrado na figura 10.

A principal vantagem da reticulação física é a não utilização de qualquer agente reticulante eliminando quaisquer problemas associados a possível toxicidade (MARQUES, 2011). Porém, no presente estudo, a veiculação de sulfadiazina de prata não foi possível por este método, pois o mesmo não conseguiu produzir uniformidade na dispersão do fármaco. Para evitar problemas associados à toxicidade do glutaraldeído, todas as amostras de hidrogéis reticulados quimicamente, foram secas em estufa a 60°C por 4 horas para eliminação do glutaraldeído livre. Outros procedimentos podem ser avaliados para evitar possíveis problemas da toxicidade do glutaraldeído como, por exemplo, o estudo da menor concentração deste agente capaz de promover a reticulação do sistema sem prejudicar as características mecânicas e de intumescimento dos hidrogéis. No entanto, neste trabalho optou-se por utilizar concentração de glutaraldeído já consagrada no processo de reticulação.

Em função dos resultados obtidos, as formulações selecionadas para estudos posteriores foram as formulações I, II, III, IV, V, VI e VII, reticuladas quimicamente com glutaraldeído e sem ajuste de pH.

Figura 10. Características do hidrogel (formulação I) reticulado fisicamente pelo método de criogelificação.



Fonte: elaboração própria

5.3 Intumescimento

De acordo com os resultados obtidos na caracterização visual apresentados anteriormente foram selecionados sete filmes com as melhores propriedades para determinação do grau ou índice de intumescimento. Assim, foram avaliados os perfis de intumescimento das formulações I, II, III, V, VI, VII e VIII sem sulfadiazina de prata incorporada, conforme a metodologia descrita por Pal e Pal (2006).

As formulações VII e VIII dissolveram-se totalmente antes de completar 1 h de ensaio, mostrando-se assim não apropriadas para a utilização como curativos, pois com a liberação de exsudado, normalmente presente em feridas tópicas, os hidrogéis certamente, não se manteriam íntegros até a próxima troca. Os resultados obtidos para as demais formulações estão apresentados na tabela 5 e na figura 11.

Os curativos ideais devem possuir, entre outros parâmetros, características que permitam manter um ambiente úmido na ferida; serem adaptáveis a diferentes partes do corpo; ser duráveis e permitirem a liberação do princípio ativo.

Conforme os resultados obtidos (figura 11) pode verificar-se que na maioria das formulações testadas ocorreu, inicialmente, um valor máximo de intumescimento e, em seguida, uma diminuição deste índice. Como a determinação do índice de intumescimento é obtida em função da massa da amostra do hidrogel, a diminuição da massa deve-se possivelmente à dissolução do filme.

Tabela 5. Índice de intumescimento dos hidrogéis produzidos de acordo com as formulações I, II, III, V e VI, após 1, 3, 6, 12, 24 e 48 h de imersão à água e temperatura ambiente (n=3).

Tempos de imersão em água (h)	Formulação I (% Média* \pm σ)	Formulação II (% Média* \pm σ)	Formulação III (% Média* \pm σ)	Formulação V (% Média* \pm σ)	Formulação VI (% Média* \pm σ)
1	83,89 \pm 2,42	304,41 \pm 3,84	231,19 \pm 3,38	249,72 \pm 2,39	95,87 \pm 2,01
3	198,67 \pm 2,31	300,00 \pm 2,22	275,54 \pm 2,94	287,50 \pm 2,73	125,30 \pm 1,63
6	141,28 \pm 2,65	284,67 \pm 3,11	163,34 \pm 3,77	269,17 \pm 3,09	136,36 \pm 1,51
12	98,67 \pm 2,31	203,22 \pm 3,33	154,82 \pm 2,90	238,00 \pm 2,65	137,00 \pm 2,42
24	96,67 \pm 3,16	135,83 \pm 0,88	99,33 \pm 1,15	189,43 \pm 2,64	100,09 \pm 2,01
48	96,0 \pm 2,00	118,33 \pm 3,51	92,30 \pm 2,19	125,42 \pm 2,96	91,08 \pm 1,37

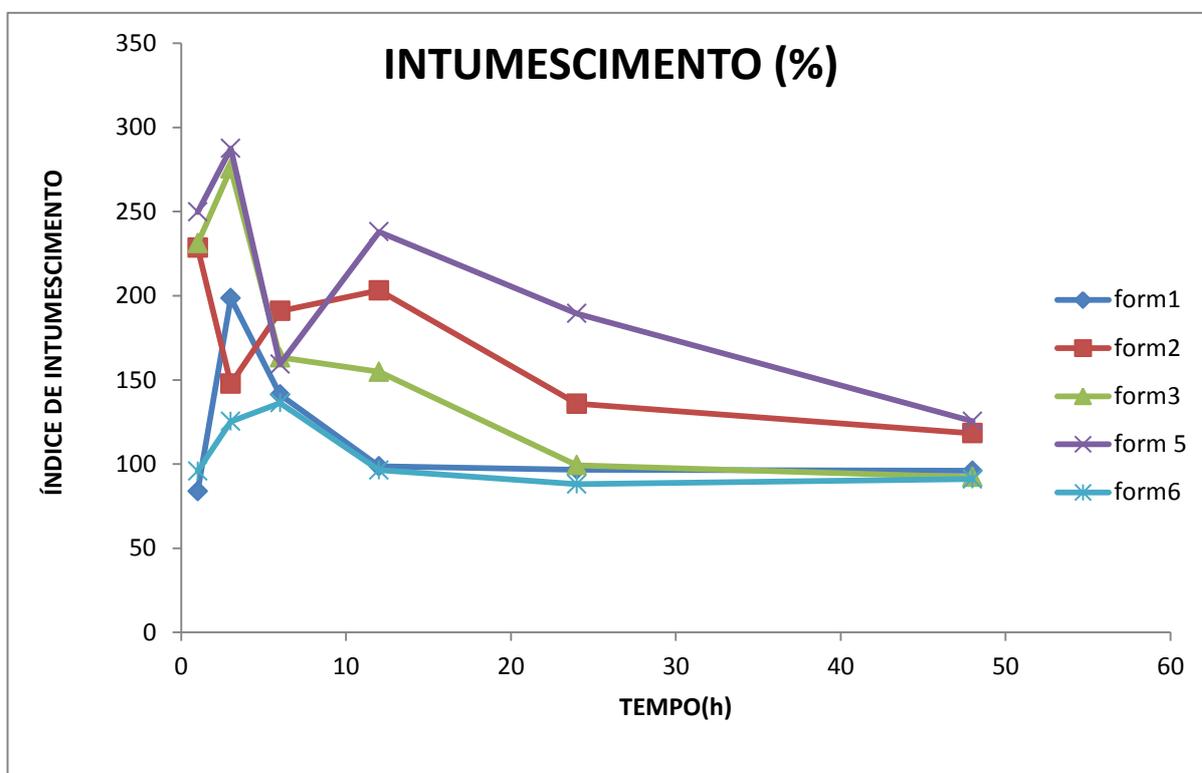
Nota: * % média de aumento de peso dos hidrogéis

Fonte: Elaboração própria

As formulações que contêm grupos hidrofílicos intumescem em maior grau quando comparadas com aquelas que contem grupos hidrofóbicos, devido ao colapso destes na presença da água, minimizando a exposição destes grupos à água (PEPPAS et al., 2000). Ou seja, as formulações com maior concentração de componentes hidrossolúveis, como a dextrana e o PVA 89, apresentaram maior grau de intumescimento.

Assim, pode-se verificar que as formulações que contêm maior percentagem de PVA 99, que é menos solúvel em água, apresentam menor índice de intumescimento. Conseqüentemente, com o aumento da concentração de PVA 89 e dextrana nas formulações, ocorre aumento no índice de intumescimento, levando no limite à dissolução total do filme, como ocorreu com as formulações VII e VIII ao fim da primeira hora de contato com a água. Estas formulações continham 20% de PVA 89, que é hidrossolúvel, e não continham PVA 99, que é menos hidrossolúvel.

Figura 11. Representação gráfica do índice de intumescimento das formulações I, II, III, V e VI de hidrogéis.



Fonte: elaboração própria

Verificou-se, assim, que as formulações II, III e V apresentaram um melhor perfil de intumescimento, mantendo-se estáveis até final dos ensaios em 48 h. Assim estas formulações que apresentaram um melhor perfil de intumescimento (II, III e V) foram selecionadas para incorporação de sulfadiazina de prata, visando verificar se ocorrem alterações do grau de intumescimento em função da agregação da sulfadiazina de prata.

Os resultados do índice de intumescimento dos hidrogéis produzidos de acordo com as formulações II, III e V, com sulfadiazina de prata incorporadas estão apresentados na tabela 6 e na figura 12.

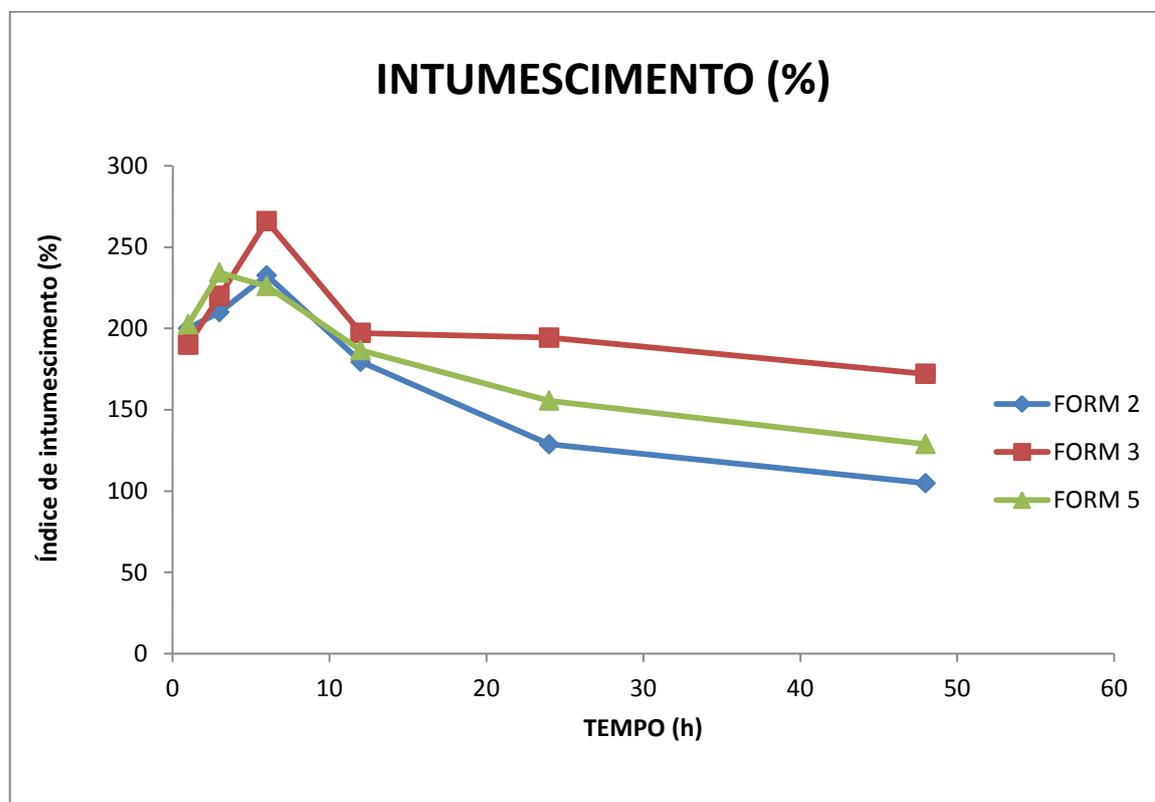
Tabela 6. Índice de intumescimento dos hidrogéis produzidos de acordo com as formulações II, III e V, com sulfadiazina de prata incorporada, ao fim de 1, 3, 6, 12, 24 e 48 horas de imersão em água à temperatura ambiente (n=3).

Tempo de imersão em água (h)	Fórmula II (% Média \pm σ)	Fórmula III (% Média \pm σ)	Fórmula V (% Média \pm σ)
1	200,40 \pm 3,88	190,00 \pm 1,56	202,5 \pm 5,09
3	210,56 \pm 2,42	220,00 \pm 0,87	234,2 \pm 2,39
6	232,61 \pm 0,73	266,00 \pm 0,81	225,99 \pm 1,85
12	179,42 \pm 0,53	197,15 \pm 2,20	186,54 \pm 2,56
24	128,71 \pm 1,29	194,32 \pm 3,16	155,52 \pm 5,00
48	104,76 \pm 2,34	172,03 \pm 3,01	128,85 \pm 1,28

Nota: * % média de aumento de peso dos hidrogéis

Fonte: Elaboração própria

Figura 12. Representação gráfica do índice de intumescimento das formulações II, III e V de hidrogéis com sulfadiazina de prata.



Fonte: Elaboração própria

Os melhores resultados foram observados após 6 h de contato com a água, obtendo-se de $225,99\% \pm 1,85$ (formulação V) até $266,00\% \pm 0,81$ (formulação III).

De acordo com os resultados apresentados, verifica-se que as formulações contendo sulfadiazina de prata apresentaram índices de intumescimento muito próximos daqueles apresentados pelas formulações sem o princípio ativo. Pode-se, no entanto, observar uma leve diminuição no grau máximo de intumescimento, provavelmente, devido à menor reticulação dos polímeros pelo glutaraldeído em função da presença da sulfadiazina de prata, com conseqüente diminuição da capacidade de aprisionamento de água no interior da matriz polimérica porosa tridimensional do hidrogel.

5.4 Resistência mecânica dos hidrogéis

As propriedades mecânicas dos hidrogéis foram avaliadas em relação aos parâmetros resistência à perfuração, relaxação e resiliência. A determinação destas propriedades é importante para avaliar a capacidade do hidrogel em suportar os processos de corte, embalagem e manipulação pelo usuário.

As propriedades mecânicas dos hidrogéis relacionam-se, principalmente, com a aptidão do polímero em formar ligações nas cadeias poliméricas, dificultando ou não a separação destas cadeias quando submetidos a forças mecânicas. Além do material filmogênico, o plastificante utilizado também exerce influência nestas propriedades (GONTARD, 1991).

A resiliência é a capacidade que um material possui de absorver energia quando se aplica-lhe uma tensão, podendo causar uma deformação permanente ou não, sem, no entanto, ocorrer ruptura (COWE, 2007). A avaliação da relaxação relaciona-se com as propriedades viscoelásticas dos filmes, fornecendo informações sobre a conformação das macromoléculas e o fenômeno de relaxação molecular. O teste de perfuração mede a resistência à compressão, em kg, em função do tempo a que o filme é sujeito (CHANDARA; SOBRAL, 2000; COWE, 2007).

As formulações escolhidas para as próximas etapas do trabalho de pesquisa, assim como para avaliação da resistência mecânica dos hidrogéis foram as formulações que apresentaram melhores resultados frente às características visuais e de intumescimento, sendo selecionadas para este ensaio as formulações II, III e V.

Os resultados da avaliação da resistência mecânica dos hidrogéis quanto à perfuração, relaxação e resiliência, estão apresentados na tabela 7 e figuras 13 a 15 (hidrogéis sem sulfadiazina de prata) e figuras 16 a 18 (hidrogéis com sulfadiazina de prata).

A análise dos resultados obtidos deve levar em consideração a espessura média ($0,50 \pm 0,03$ mm) e a massa média ($344,18 \pm 2,65$ mg) dos filmes com área de 25 x 30 mm. A área sob a curva (ASC) representa o tempo durante o qual os filmes resistem à força máxima de pressão (Kg.s⁻¹).

As formulações II e V, que continham em sua formulação maior quantidade de PVA 99 (15% da formulação), apresentaram maior resistência mecânica que a formulação III, que possuía somente 10% de PVA 99 na sua composição.

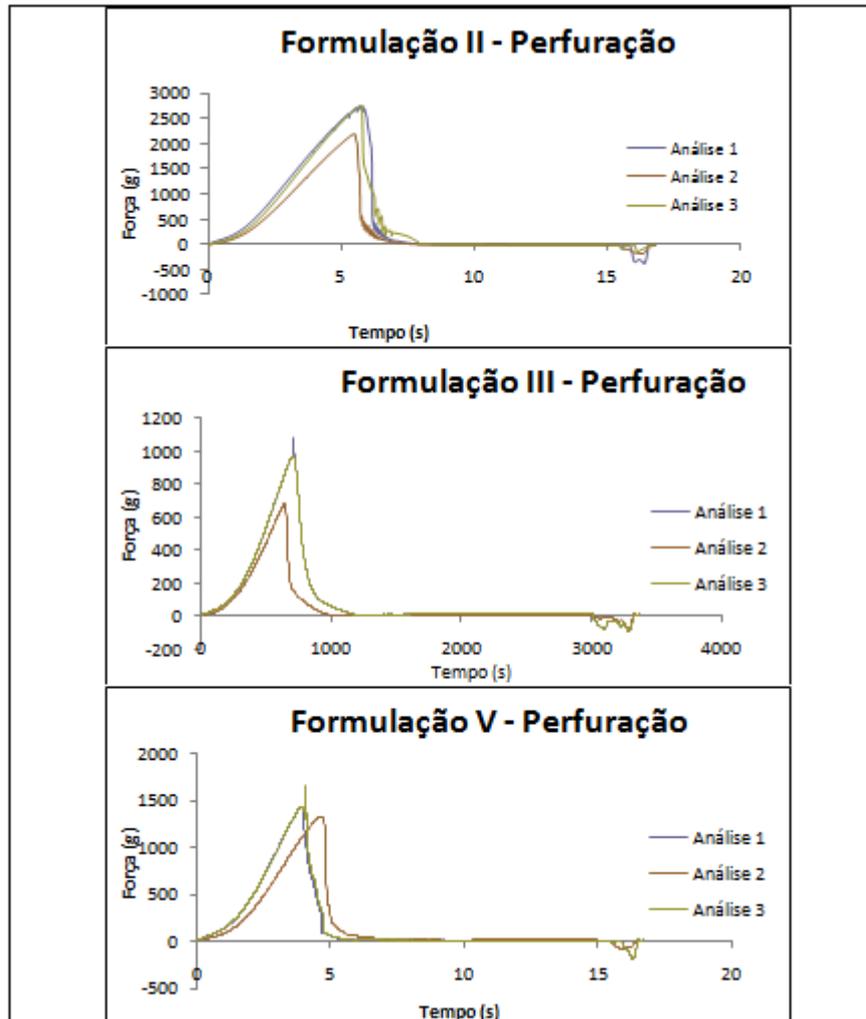
Tabela 7. Resultados obtidos nos testes de resistência mecânica ($\text{kg} \pm \sigma$) dos hidrogéis à perfuração, relaxação e resiliência em função da força (kg) aplicada (ASC) ($n=3$), obtidos em texturômetro.

Formulação	Perfuração		Relaxação		Resiliência	
	Força (kg)	ASC (kg seg^{-1})	Força (kg)	ASC (kg seg^{-1})	Força (kg)	ASC (kg seg^{-1})
II	2,571 \pm 0,320	7,445 \pm 1,433	0,439 \pm 0,072	0,630 \pm 0,095	0,352 \pm 0,082	0,498 \pm 0,135
II com SDZ	0,781 \pm 0,165	3,351 \pm 0,225	0,690 \pm 0,032	2,974 \pm 0,79	0,136 \pm 0,037	1,880 \pm 0,020
III	0,791 \pm 0,162	0,944 \pm 0,269	0,258 \pm 0,027	0,355 \pm 0,039	0,335 \pm 0,020	0,439 \pm 0,335
III com SDZ	0,765 \pm 0,234	0,915 \pm 0,279	0,215 \pm 0,043	0,303 \pm 0,104	0,193 \pm 0,005	0,514 \pm 0,032
V	1,373 \pm 0,063	2,224 \pm 0,190	0,224 \pm 0,027	0,298 \pm 0,056	0,252 \pm 0,017	0,535 \pm 0,042
V com SDZ	0,862 \pm 0,181	3,134 \pm 0,077	0,456 \pm 0,054	0,580 \pm 0,032	0,688 \pm 0,076	1,926 \pm 0,040

SDZ = Sulfadiazina de prata; ASC = Área sob a curva

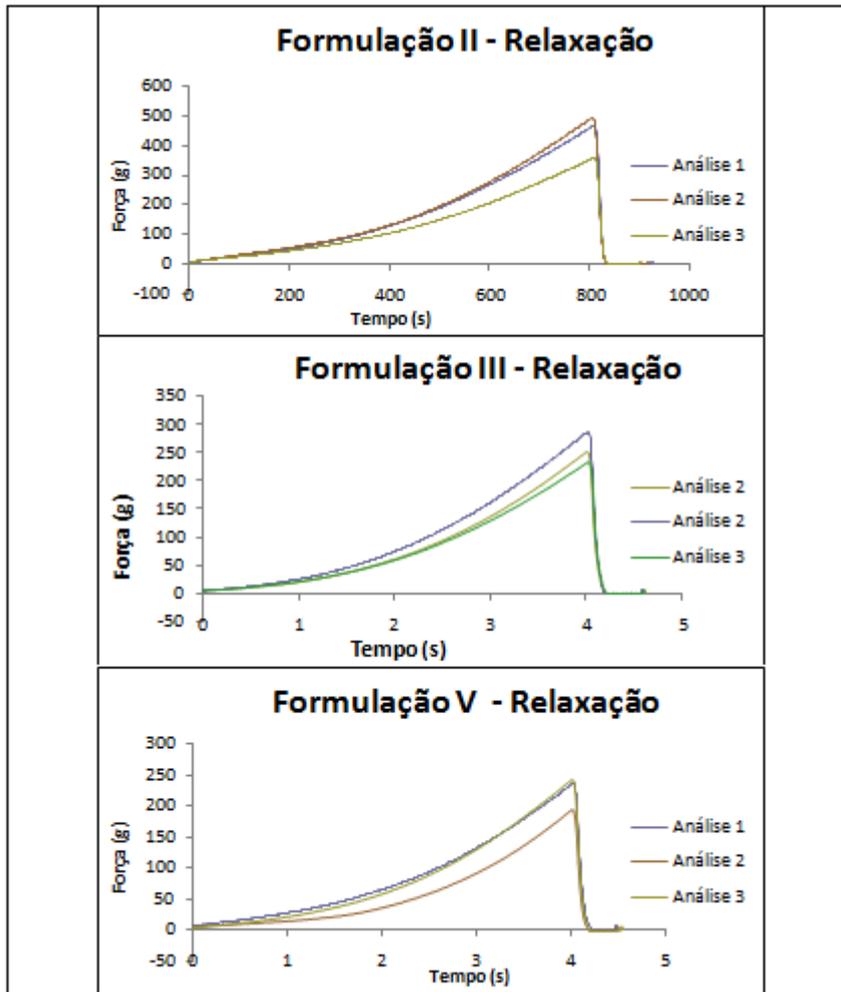
Fonte: Elaboração própria

Figura 13. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis em relação à perfuração, obtidos por texturômetro.



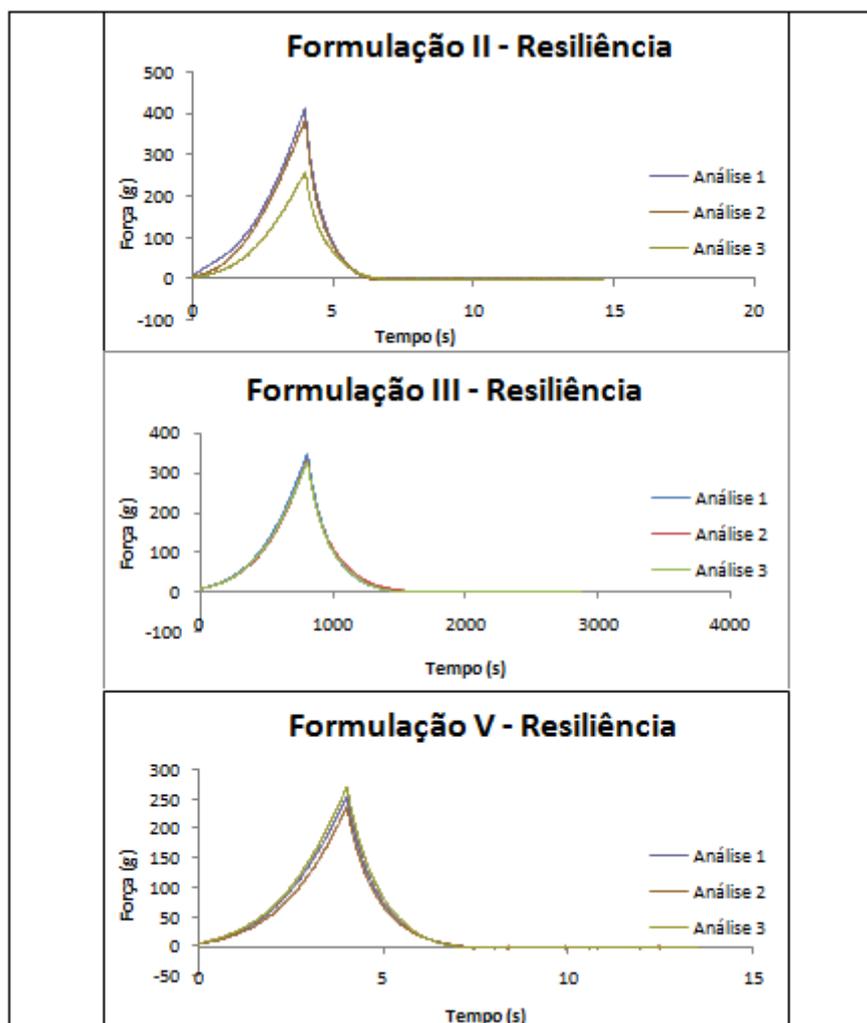
Fonte: Elaboração própria

Figura 14. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis em relação à relaxação, obtidos por texturômetro.



Fonte: Elaboração própria

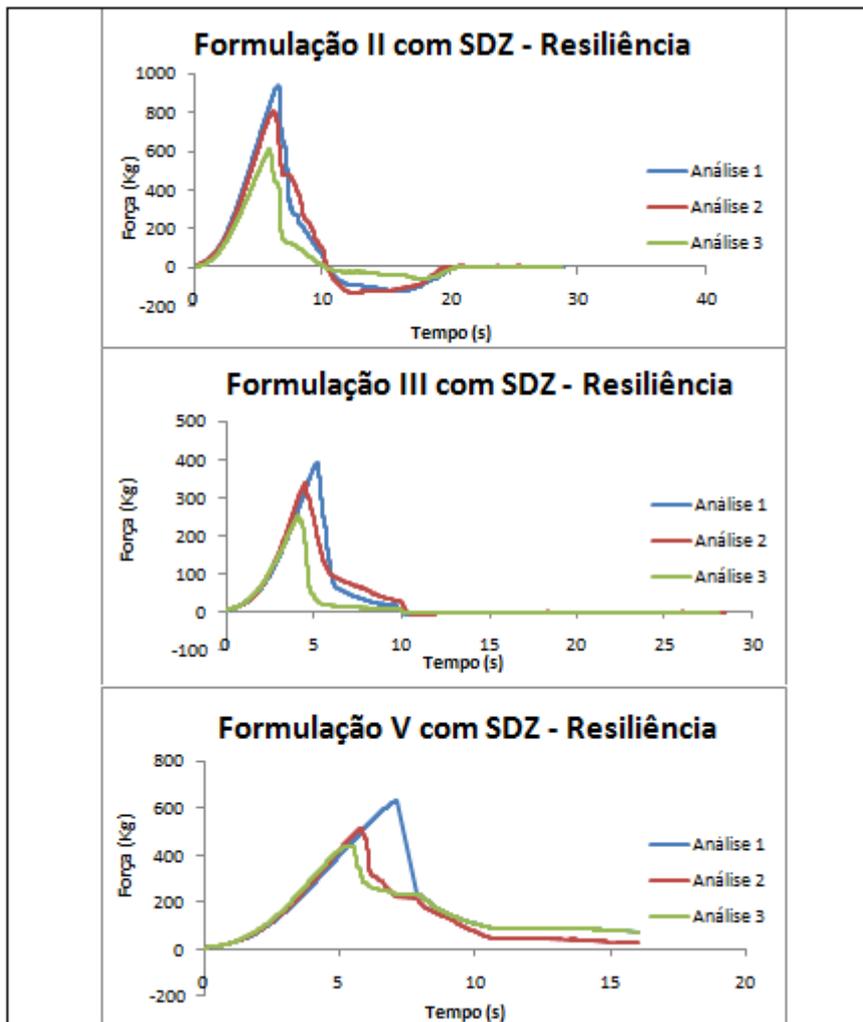
Figura 15. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis em relação à resiliência, obtidos por texturômetro.



Fonte: Elaboração própria

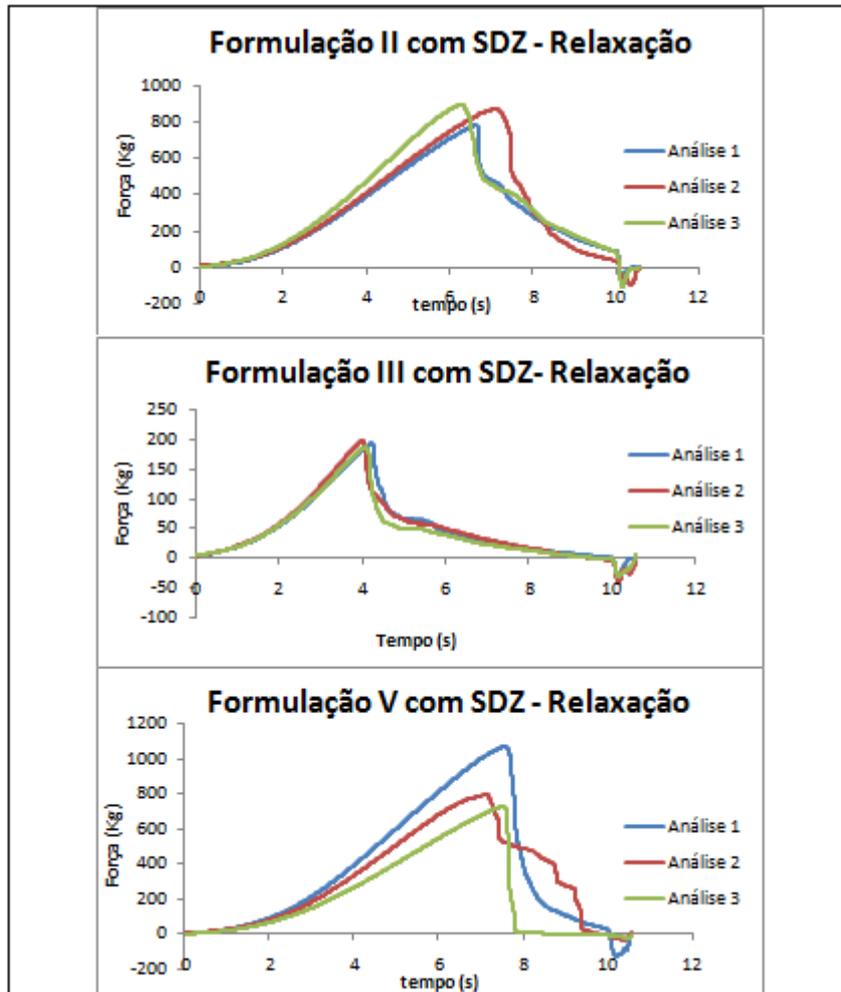
Realizou-se a incorporação da sulfadiazina de prata nestas formulações para verificar se com a presença do princípio ativo ocorreriam diferenças na resistência mecânica dos hidrogéis. Os resultados da avaliação da resistência mecânica dos hidrogéis contendo sulfadiazina de prata, quanto à perfuração, relaxação e resiliência, estão apresentados na tabela 7 e figuras de 16 a 18.

Figura 16. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis com sulfadiazina de prata (SDZ) incorporada em relação à resiliência, obtidos por texturômetro.



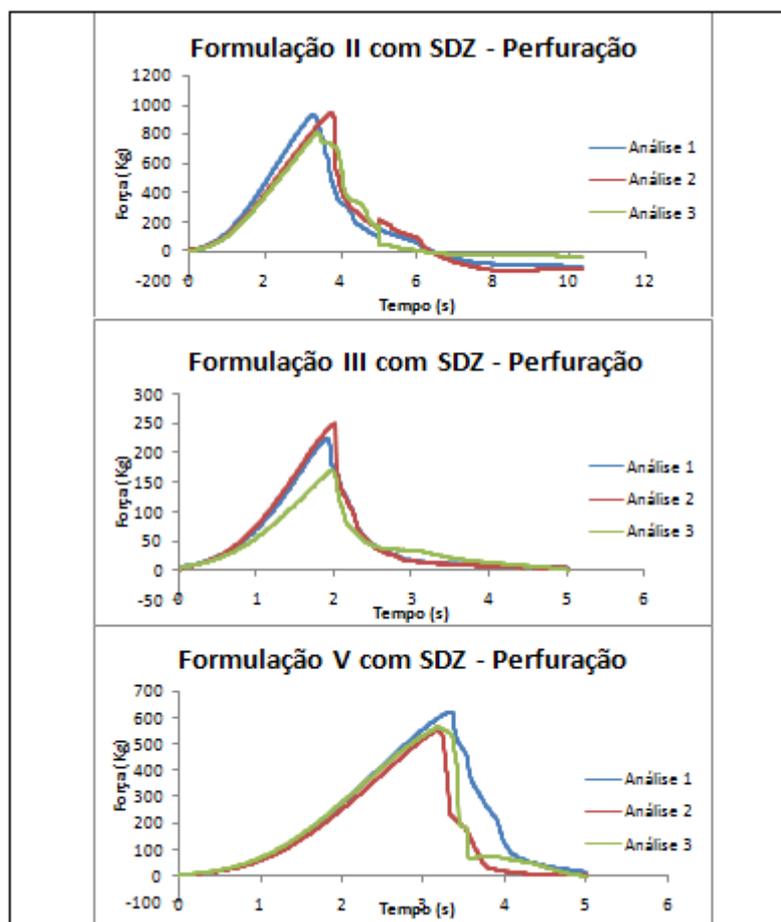
Fonte: Elaboração própria

Figura 17. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis com sulfadiazina de prata (SDZ) incorporada em relação à relaxação, obtidos por texturômetro.



Fonte: Elaboração própria

Figura 18. Representação gráfica dos resultados dos testes de resistência mecânica dos hidrogéis com sulfadiazina de prata (SDZ) incorporada em relação à perfuração, obtidos por texturômetro.



Fonte: elaboração própria

O hidrogel produzido de acordo com a formulação II, contendo sulfadiazina de prata, apresentou menor resistência à perfuração que o hidrogel produzido de acordo com a mesma formulação, mas sem a sulfadiazina de prata, no entanto, apresentou maiores valores relativos à resiliência e à relaxação. Assim, pode admitir-se que a presença da sulfadiazina de prata melhorou as características viscoelásticas de deformação e de relaxamento molecular do hidrogel.

Os hidrogéis preparados de acordo com as formulações III e V apresentaram uma pequena diminuição nos parâmetros analisados de resistência mecânica, exceto pela formulação V com sulfadiazina de prata, que apresentou melhor resistência mecânica frente à resiliência que a formulação V sem sulfadiazina de prata.

5.5 Microscopia eletrônica de varredura

Foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) as formulações que apresentaram melhores resultados frente às características morfológicas e mecânicas (formulações II, III e V) dos hidrogéis por elas originadas.

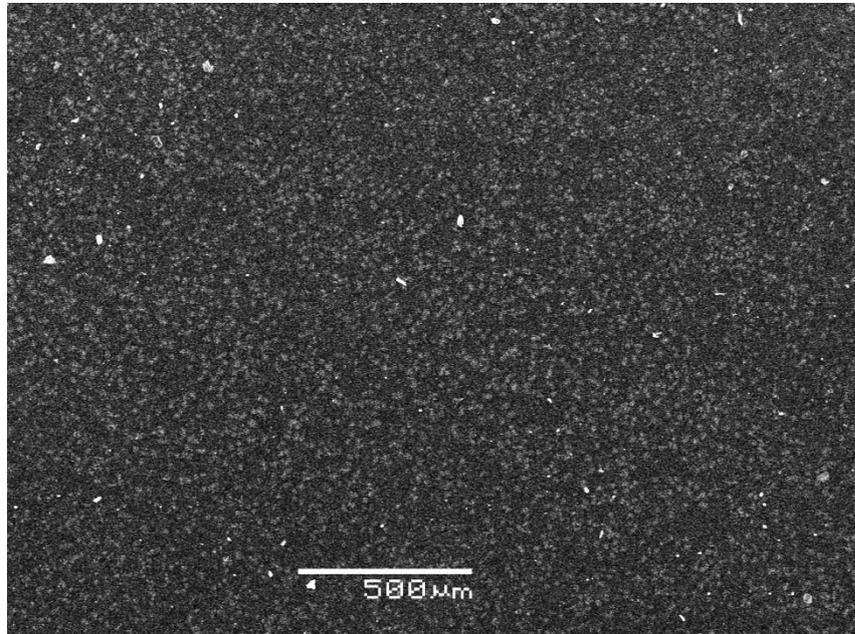
Pelos resultados obtidos, observa-se que os hidrogéis avaliados apresentaram uma morfologia uniforme, com alguns pontos de deposição de sulfadiazina de prata, como pode ser observado nas figuras 19, 20 e 21. A imagem da figura 20b obtida pela técnica de difração de elétrons retroespalhados confirma esta afirmação, uma vez que, observa-se a topografia da superfície do hidrogel relativamente uniforme com a sulfadiazina na superfície (pontos de maior densidade visual).

O princípio de um microscópio eletrônico de varredura (MEV) consiste em utilizar um feixe de elétrons de pequeno diâmetro para explorar a superfície da amostra sendo o sinal de imagem resultante da interação do feixe incidente com a superfície da amostra. Diferentes sinais podem ser emitidos pela amostra. Dentre os sinais emitidos, os mais utilizados para obtenção da imagem são originários dos elétrons secundários e/ou dos elétrons retroespalhados. Os elétrons retroespalhados de alta energia, por serem resultantes de uma simples colisão elástica, provêm de camadas mais superficiais da amostra. A imagem gerada por esses elétrons fornece diferentes informações em relação ao contraste que apresentam uma imagem topográfica (contraste em função do relevo), e também uma imagem de composição (contraste em função do número atômico dos elementos presentes na amostra) (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007).

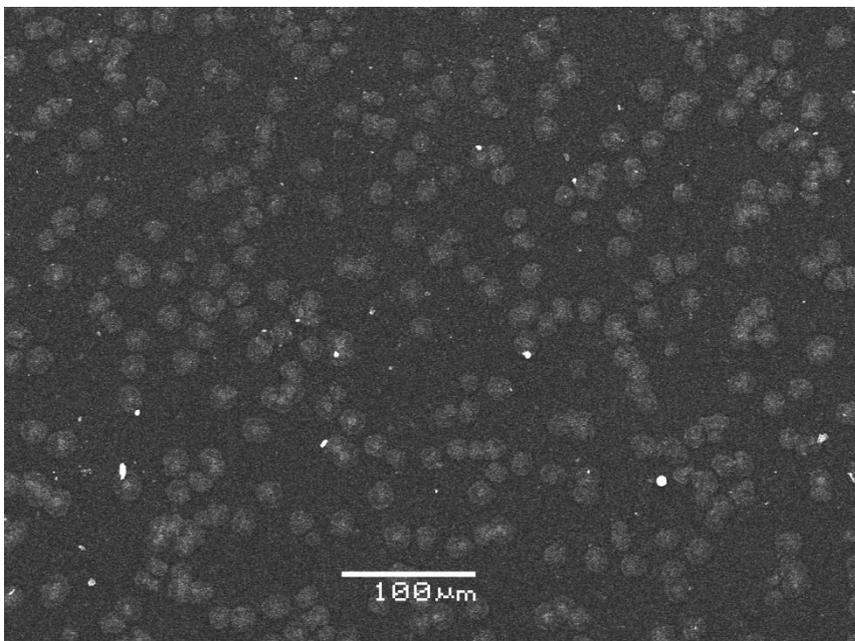
De modo geral, as estruturas poliméricas apresentadas pelos hidrogéis permitem a solvatação com provável dissolução quando em contato com solvente aquoso, umidade da pele e de suas lesões, podendo assim permitir a liberação da sulfadiazina de prata.

Figura 19. Fotomicrografia de varredura eletrônica de um hidrogel de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata incorporada (Formulação II: a) Ampliação 50x; b) Ampliação 200x fotomicrografia obtida pela técnica de difração de elétrons retroespalhados (EBSDBackScatter Diffraction)

a)



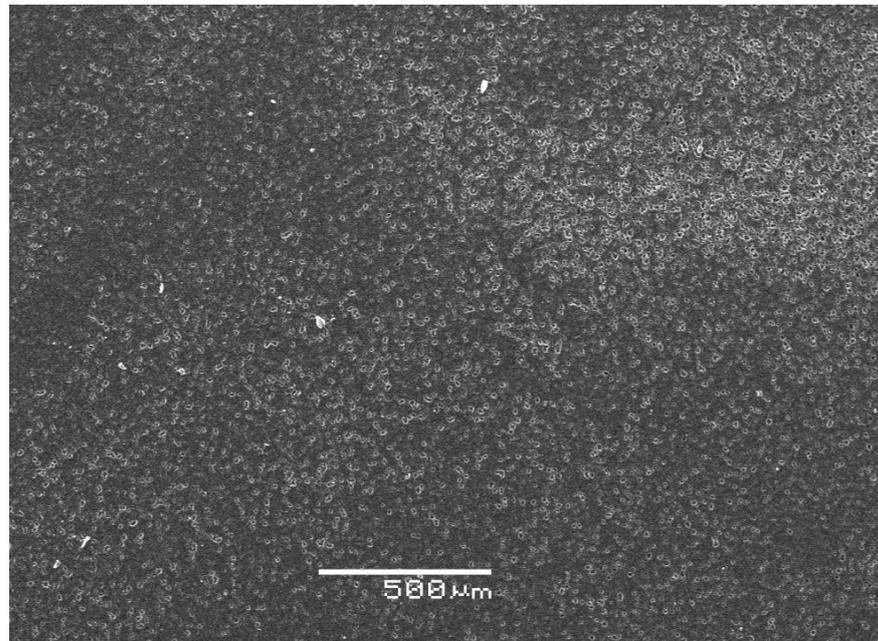
b)



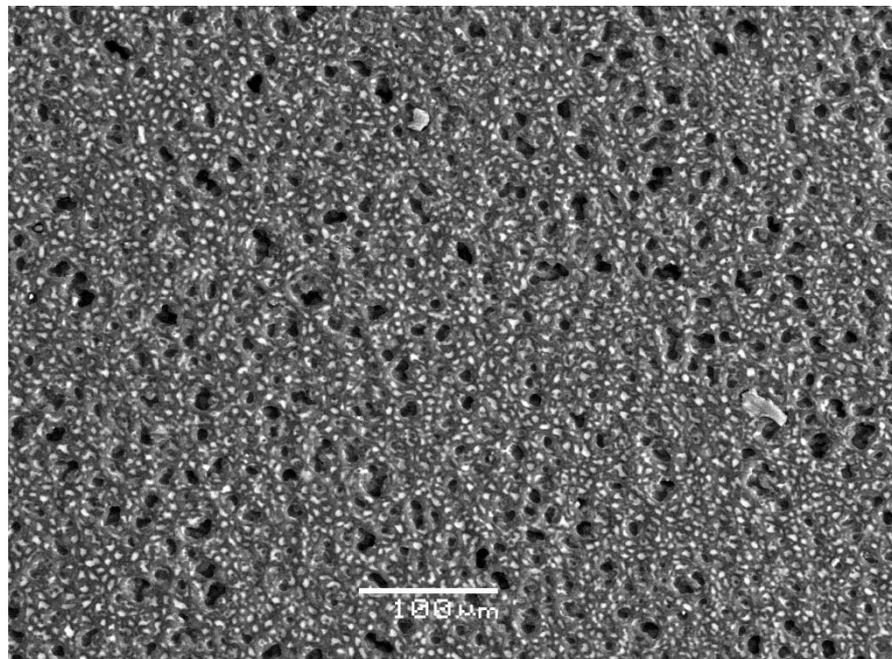
Fonte: Elaboração própria

Figura 20. Fotomicrografia de varredura eletrônica de um hidrogel de PVA 89/99 com sulfadiazina de prata incorporada (Formulação III: a) Ampliação 50x; b) Ampliação 200x fotomicrografia obtida pela técnica de difração de elétrons retroespalhados (EBSD -Electron BackScatter Diffraction)

a)



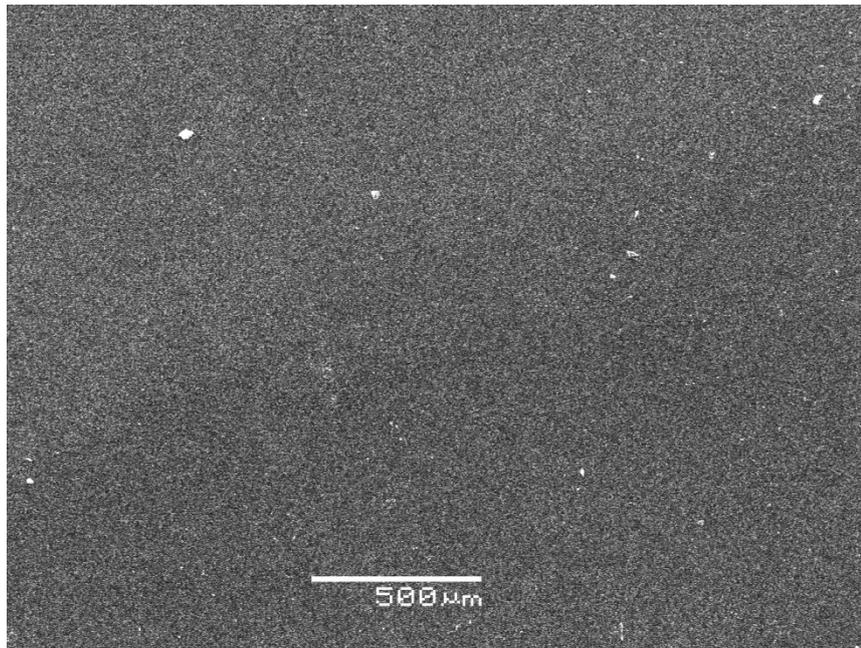
b)



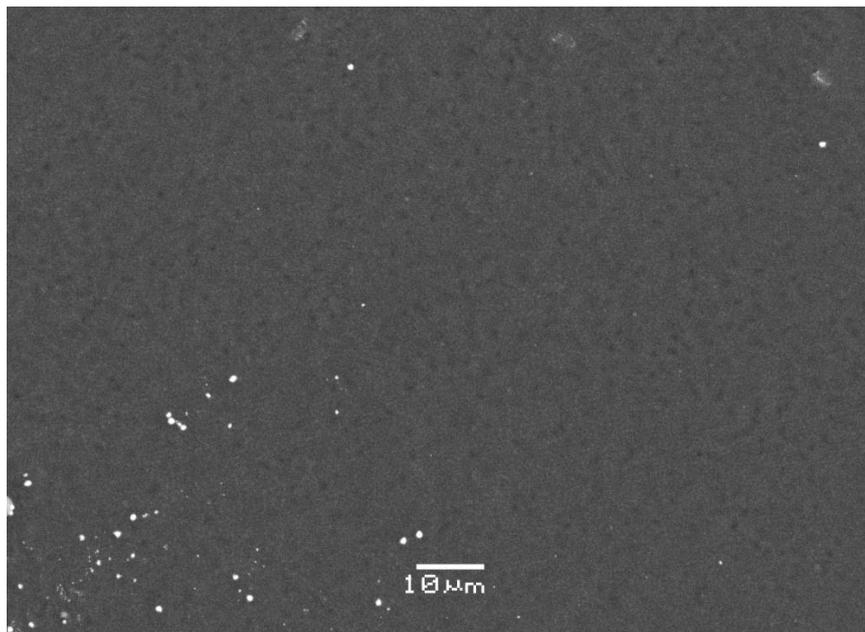
Fonte: Elaboração própria

Figura 21. Fotomicrografia de varredura eletrônica de um hidrogel de PVA/dextrana com sulfadiazina de prata incorporada (Formulação V: a) Ampliação 50x; b) Ampliação 1000x fotomicrografia obtida pela técnica de difração de elétrons retroespalhados (EBSD – Electron BackScatter Diffraction)

a)



b)



Fonte: Elaboração própria

5.6 Análise por difração de raios-X

As análises de difração de raios-X são utilizadas para determinar aspectos cristaloquímicos do material através da teoria da interação radiação-matéria. Avaliar ou inferir características sobre o arranjo geométrico dos materiais assume importância em função da relação com suas propriedades físico-químicas (TEIXEIRA, 2014).

Segundo Costa Jr. e Mansur (2008) analisando uma blenda de PVA e quitosana por difração de raios-X indicaram que o PVA apresenta característica amorfa. Pelos resultados obtidos (figuras 22b, 22c, 23b, 23c, 24b e 24c) o comportamento amorfo é observado em todos os hidrogéis. Entretanto, nos hidrogéis de formulação III e V aparecem picos em $2\theta \cong 10^\circ$ os quais estão presentes, embora em maior intensidade, nos difratogramas de amostras de sulfadiazina (figuras 22a, 23a e 24a). Os picos em $2\theta \cong 41^\circ$ estão relacionados à presença de água residual na amostra, de acordo com (COSTA JR ; MANSUR,2008) e estão presentes em todas as amostras de hidrogéis.

Os resultados obtidos corroboram com os resultados obtidos por MEV, que indicam a formação de um filme amorfo.

Figura 22. Difratomogramas de raios-X da sulfadiazina de prata (a), de amostra de hidrogel com sulfadiazina de prata (b) e de amostra de hidrogel sem sulfadiazina de prata (c), sendo (i) amostras de hidrogel de formulação II.

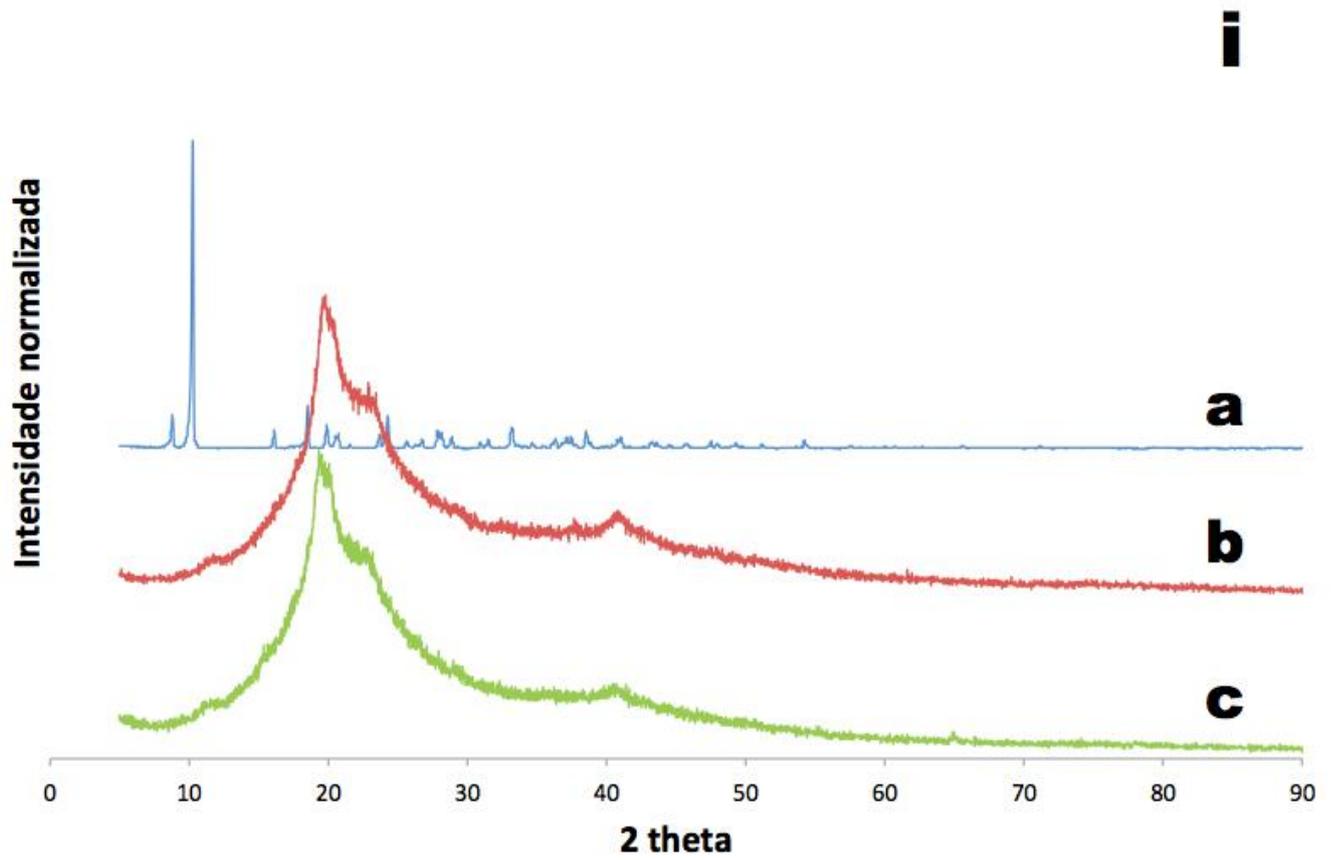


Figura 23. Difratogramas de raios-X da sulfadiazina de prata (a), de amostra de hidrogel com sulfadiazina de prata (b) e de amostra de hidrogel sem sulfadiazina de prata (c), sendo (ii) amostras de hidrogel de formulação III.

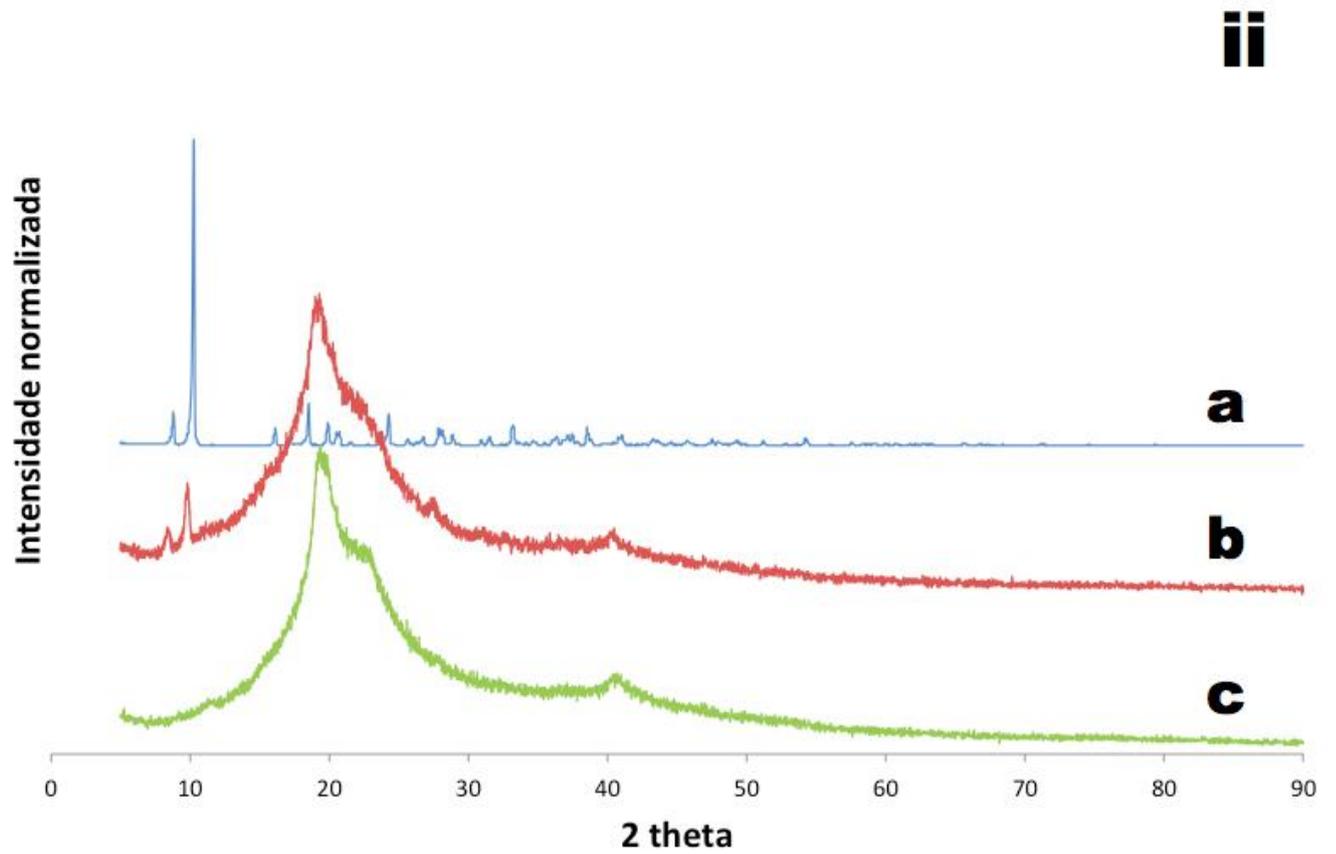
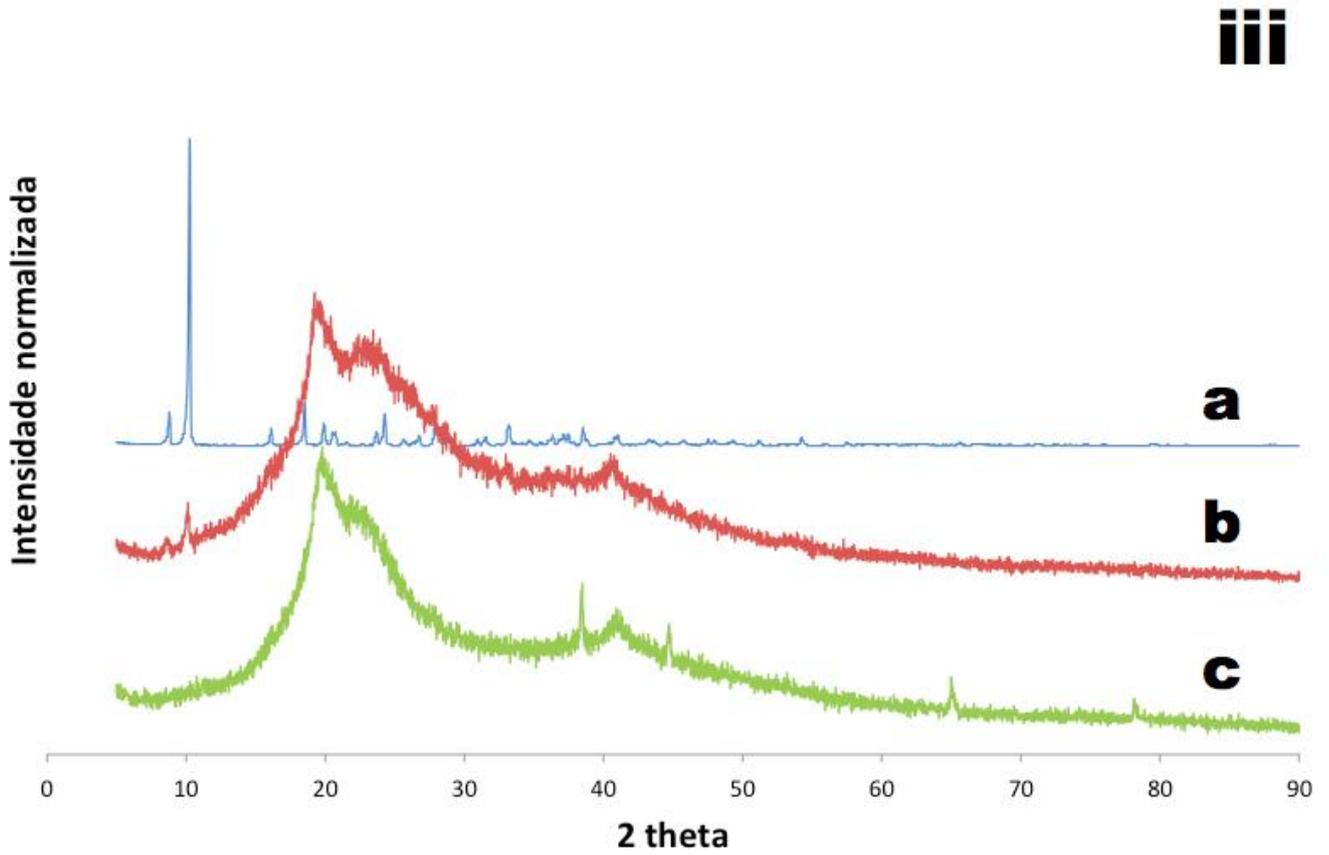


Figura 24. Difratomogramas de raios-X da sulfadiazina de prata (a), de amostra de hidrogel com sulfadiazina de prata (b) e de amostra de hidrogel sem sulfadiazina de prata (c), sendo (iii) amostras de hidrogel de formulação V.



5.7 Análises de umidade

A água desempenha um papel importante nas propriedades físicas e químicas dos polissacarídeos. A maior parte dos polissacarídeos possui unidades glicosídicas que, em média, apresentam três agrupamentos hidroxila. Desse modo, as moléculas dos polissacarídeos são polióis, em que cada grupo hidroxila pode formar pontes de hidrogênio com uma ou mais moléculas de água. Possuem assim uma forte tendência para aprisionar moléculas de água e capacidade de se hidratar mais rapidamente. De modo geral, os polissacarídeos naturais podem apresentar um teor de água na faixa de 8-12% (m/m) (MATOS, 2008). O PVA é um polissacarídeo que também possui na sua estrutura grupos hidroxila e grupos éster (RODRIGUES, 2012) e, deste modo, também apresenta a propriedade de reter moléculas de água.

As amostras de hidrogéis foram colocadas no analisador de umidade e os resultados dados em % de umidade (m/m), estando apresentados na tabela 8. Os hidrogéis sem inclusão de princípio ativo (branco) apresentaram uma faixa de teor de umidade entre 11,35% a 12,53%. Os hidrogéis impregnados com sulfadiazina de prata apresentaram uma faixa de umidade entre 10,74% e 10,93%. Estes resultados podem indicar que o processo de secagem utilizado permitiu a eliminação de quase toda a água livre, restando muito provavelmente apenas a água ligada aos polissacarídeos.

Em recente trabalho Vila et al. (2014a) desenvolveram um hidrogel de PVA e nitrofurazona com um teor de umidade de cerca de 18%. Já Vila et al. (2014b) em trabalho envolvendo um filme bucal de dissolução rápida tendo como polímero a pululana obtiveram teor de umidade de cerca de 14%. Neste trabalho, os teores de umidade foram menores (entre 11,35% a 12,53 %), o que indicou que o processo foi eficiente na remoção de água e, além disto, pode permitir armazenamento prolongado, em função de sua percentagem de umidade intrínseca relativamente baixa.

Tabela 8. Percentagem de umidade (média e desvio padrão) obtida em amostras de hidrogéis (n=3)

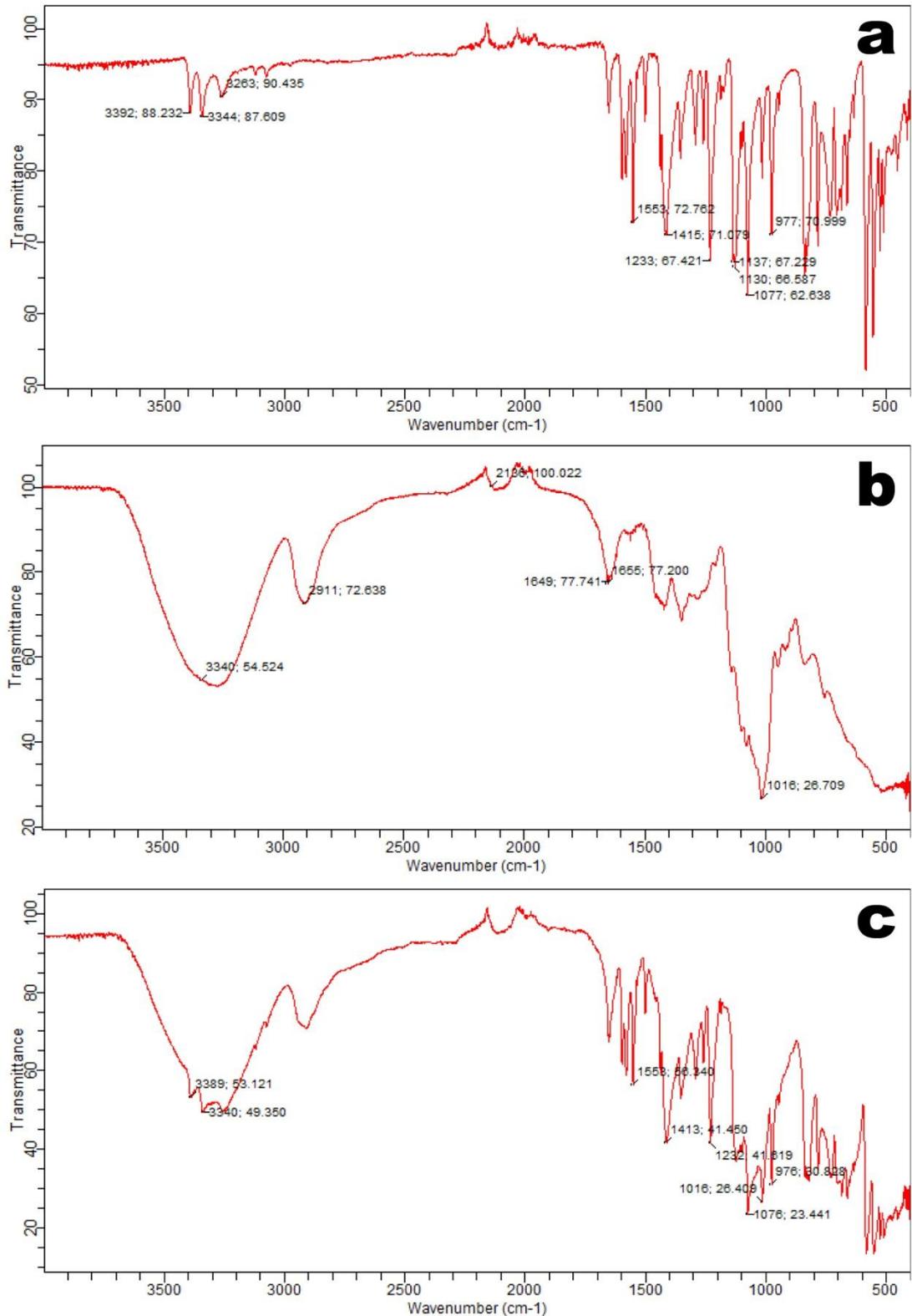
Formulação	% de umidade (m/m)
II	12,53±0,15
II com SDZ	10,74±0,08
III	11,47±0,17
III com SDZ	10,59±0,06
V	11,35±0,10
V com SDZ	10,93±0,06

Fonte: Elaboração própria

5.8 Análises por espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier

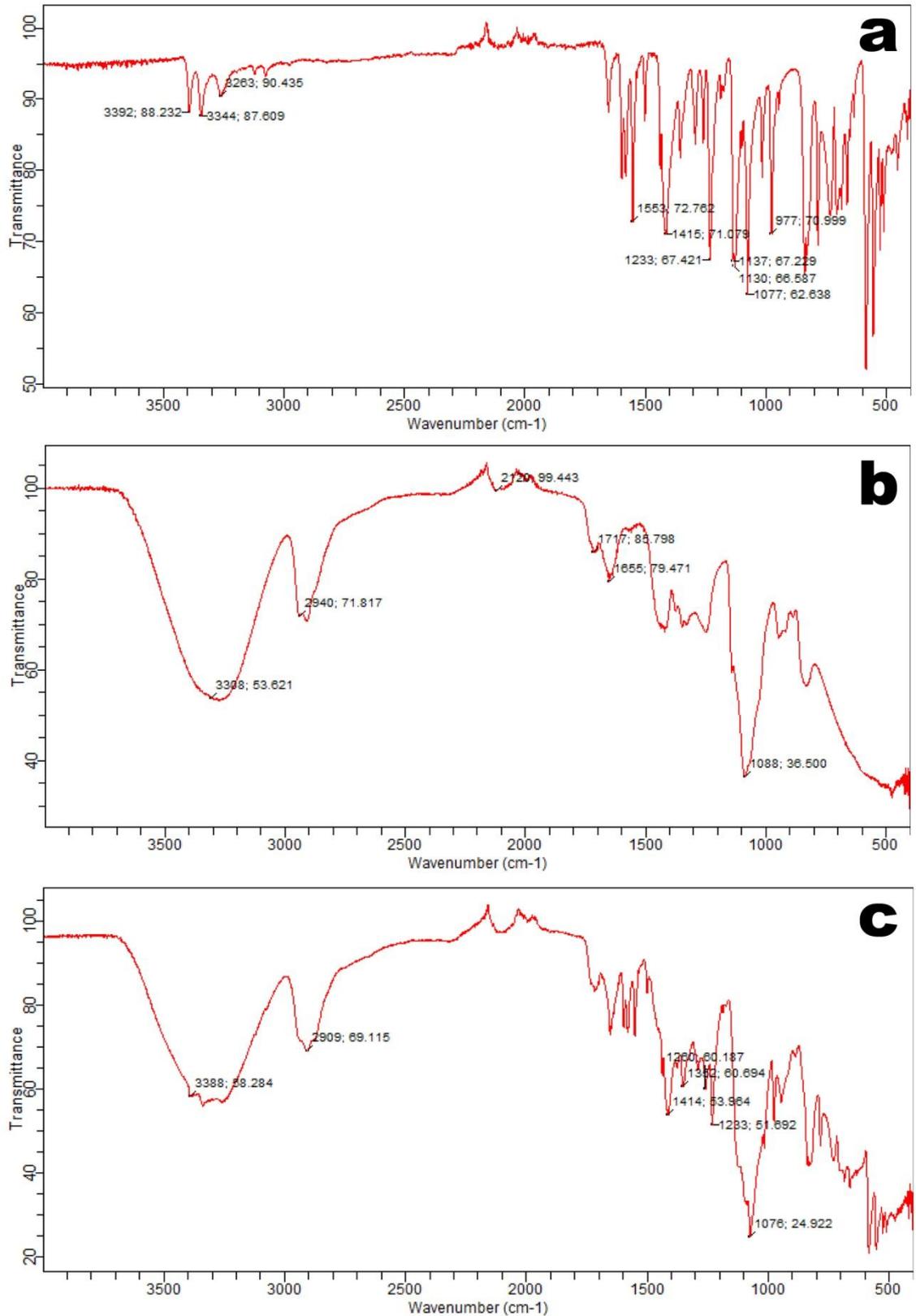
Os espectros de infravermelho das amostras de hidrogéis foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier da marca Agilent (modelo Cary 630, Santa Clara, USA), Os resultados obtidos encontram-se nas figuras 25 a 27.

Figura 25. Espectros de infravermelho dos hidrogéis da formulação II, sendo a) espectros de infravermelho do fármaco sulfadiazina de prata; b) do hidrogél sem a veiculação da sulfadiazina de prata; c) do hidrogél com veiculação da sulfadiazina de prata.



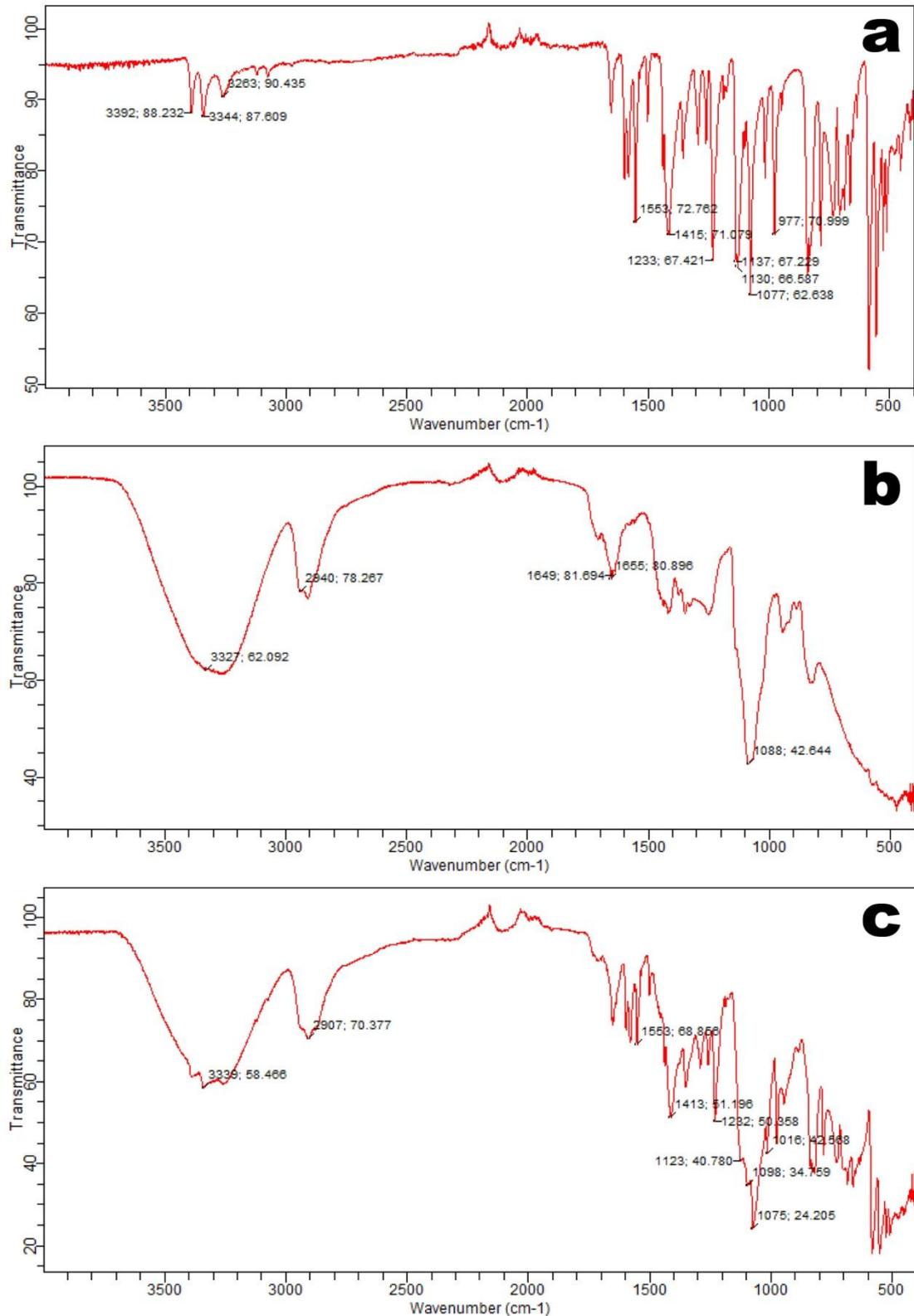
Fonte: Elaboração própria

Figura 26. Espectros de infravermelho dos hidrogéis da formulação III, sendo a) espectros de infravermelho do fármaco sulfadiazina de prata; b) do hidrogel sem a veiculação da sulfadiazina de prata; c) do hidrogel com veiculação da sulfadiazina de prata.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 27. Espectros de infravermelho dos hidrogéis da formulação V, sendo a) espectros de infravermelho do fármaco sulfadiazina de prata; b) do hidrogel sem a veiculação da sulfadiazina de prata; c) do hidrogel com veiculação da sulfadiazina de prata.



Fonte: Elaboração própria.

Os picos característicos da sulfadiazina de prata são os que se encontram entre 1325 a 1140 cm^{-1} , correspondendo à ligação S=O, e entre 3350 a 3250 cm^{-1} correspondendo à ligação N=H (CAMARGO, 2011). Picos próximos a estes valores podem ser visualizados na figura 25. Em relação aos picos característicos do PVA destacam-se a banda larga em 3550-3200 cm^{-1} , correspondentes à vibração de estiramento do grupo OH, uma banda de absorção em 2930 cm^{-1} característica do agrupamento CH, e na região de 1094 cm^{-1} devido ao estiramento da ligação C-O. Segundo Pedroso (2009).O espectro no infravermelho da dextrana apresentou picos em 3328 cm^{-1} , característicos da vibração de estiramento do grupo OH, e em torno de 2900 cm^{-1} correspondente às vibrações dos grupos CH/CH₂. Estes resultados estão de acordo com os valores publicados na literatura (GAZETTA; LIMA; MAGINI, 2006).

Os espectros de infravermelho dos hidrogéis contendo sulfadiazina de prata, nas três formulações, foram muito semelhantes entre si. Pode fazer-se a mesma afirmação para os hidrogéis sem a presença de sulfadiazina de prata. Comparando-se o espectro da sulfadiazina de prata com os espectros obtidos nos diferentes hidrogéis (formulações II, III e V), observa-se que os picos característicos da sulfadiazina de prata na região de 1300 a 1100 cm^{-1} estão presentes nas três formulações de hidrogéis contendo a sulfadiazina de prata, ocorrendo apenas redução na intensidade dos picos. Isto sugere que o aspecto químico do fármaco foi preservado durante a obtenção dos hidrogéis.

Os picos na região entre 3300 a 3200 cm^{-1} podem ser observados, no entanto, apresentaram-se associados a uma banda larga. Esta banda é característica dos agrupamentos OH presentes nos polímeros PVA e dextrana. Pelo observado, a sulfadiazina de prata não sofreu interação química em nenhuma das formulações, sendo apenas carregada pelos hidrogéis.

5.9 Determinação do teor de prata nos hidrogéis por fluorescência de raios X

A fluorescência de raios X (FRX) é uma técnica de análise relacionada com a medida de energia e intensidade características da radiação X emitida por uma amostra irradiada com fonte de alta energia (TERRA, 2009). As informações das amostras obtidas por FRX são baseadas no efeito fotoelétrico, ou seja, na energia liberada no deslocamento eletrônico dos átomos da amostra quando esta é irradiada pela radiação X. Como cada elemento libera uma

determinada energia, podem-se obter informações qualitativas da amostra. A quantificação do elemento pode ser realizada pela intensidade da radiação emitida, uma vez que esta intensidade de radiação é proporcional à concentração da espécie (TERRA et al., 2010).

A técnica de fluorescência de raios X dispensa procedimentos de preparo de amostra. Além disso, é uma análise não destrutiva, ou seja, a amostra não precisa ser inutilizada. Outras vantagens desta técnica são a rapidez, o baixo custo operacional, procedimentos limpos, sem consumo de reagentes ou geração de resíduos (TERRA et al., 2010). Por estas vantagens, a fluorescência de raios-X foi utilizada para determinar o teor de prata nos hidrogéis sem necessidade de pré-tratamento das amostras. A tabela 9 apresenta as médias e os desvios padrão ($M \pm \sigma$) dos teores de prata (ppm) nas amostras de hidrogel selecionadas (Formulações II, III e IV). Todas as análises foram realizadas em triplicata.

Os hidrogéis foram preparados de modo a apresentar 1% (m/m) de sulfadiazina de prata. A massa molar da sulfadiazina de prata é de $358,4 \text{ g.mol}^{-1}$ e a de prata de $107,86 \text{ g.mol}^{-1}$. Assim, numa molécula de sulfadiazina de prata, 30% da massa correspondem à prata. Na preparação de 100 mL de hidrogel, utilizaram-se 0,1 g de sulfadiazina de prata (1%, m/m). Assim, em 0,1g de sulfadiazina de prata tem-se cerca de 0,030% de prata. Pelo resultado da fluorescência de raios-X, as formulações II e III apresentaram teores de sulfadiazina de prata dentro do esperado 1,030 % e 1,085% (m/m), respectivamente. Já nas amostras da formulação V, o teor de sulfadiazina de prata foi um pouco superior, 1,28% (m/m). Provavelmente, nesta formulação houve uma distribuição não homogênea da sulfadiazina de prata. No caso de amostras sólidas, a análise por fluorescência de raios-X avalia uma área de amostra de somente cerca de 10 mm^2 .

Tabela 9. Médias e desvios padrão ($M \pm \sigma$) dos teores de prata (ppm) em amostras de hidrogéis (n=3).

Formulações	Teor de prata (ppm)	Teor de prata (%) (m/m)	(%)Sulfadiazina de prata nos hidrogéis (m/m)
Fórmula II	301,0 ± 10,0	0,03010	1,030
Fórmula III	325,5±15,0	0,03255	1,085
Fórmula V	384,5± 94,0	0,03845	1,280

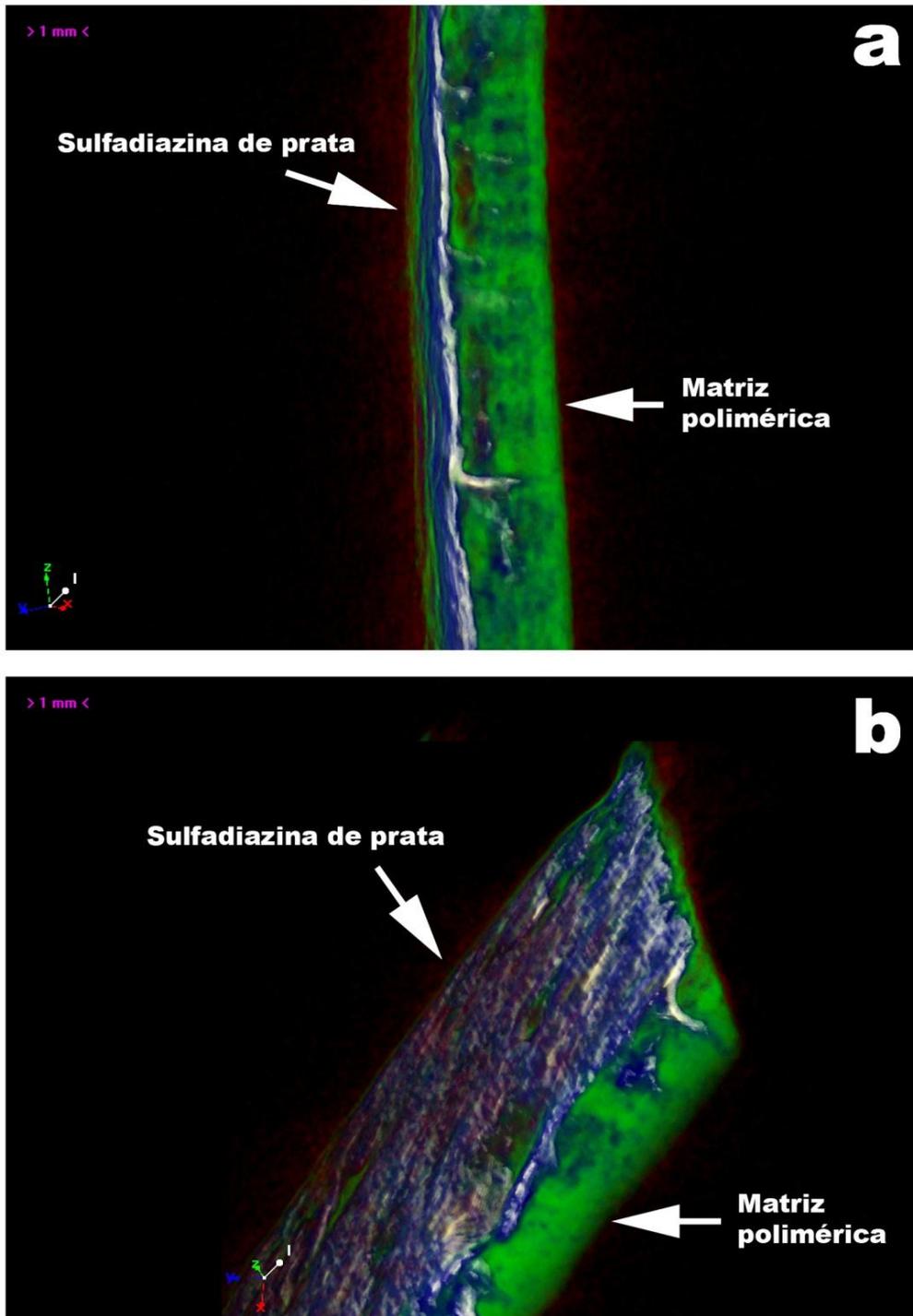
Fonte: Elaboração própria

5.10. Análise por tomografia por transmissão de raios-X

Foram feitas imagens do hidrogel com sulfadiazina de prata por tomografia por transmissão de raios-X. A prata absorve mais radiação em função de sua densidade atômica e, deste modo, fica em maior evidencia como destacado nas imagens abaixo (Figura 28). Como pode-se perceber a sulfadiazina fica sobre à superfície do hidrogel. Esta informação corrobora com as obtidas pela espectrofotometria de infravermelho que indica que, possivelmente, a sulfadiazina não se liga quimicamente a matriz polimérica Este é um dado positivo, pois não havendo interação, a sulfadiazina de prata fica disponível mantendo sua atividade antimicrobiana.

Os hidrogéis desenvolvidos apresentaram distribuição diferenciada da sulfadiazina de prata naS faces. Em uma superfície a concentração sulfadiazina de prata é superior a outra, conforme pode se verificado pelas imagens obtidas por tomografia por transmissão de raios-X (Figura 28). Desta forma, a face do hidrogel a ser aplicada nas lesões de pele deve ser dependente da necessidade do paciente. Caso, o paciente apresente lesões não contaminadas e vise à prevenção de infecções, pode se utilizar a face de menor concentração de sulfadiazina de prata, uma vez que, a liberação do ativo, provavelmente será mais lenta. Porém, em um paciente com uma lesão infeccionada, o mesmo poderá utilizar a face com maior distribuição de sulfadiazina de prata na superfície, pois a necessidade do antimicrobiano é imediata, com uma liberação mais rápida.

Figura 28. Imagens obtidas por tomografia por transmissão de raios-X em hidrogel com sulfadiazina de prata, sendo a) imagem do perfil do hidrogel com sulfadiazina; b) imagem do perfil em inclinação do hidrogel de sulfadiazina de prata.

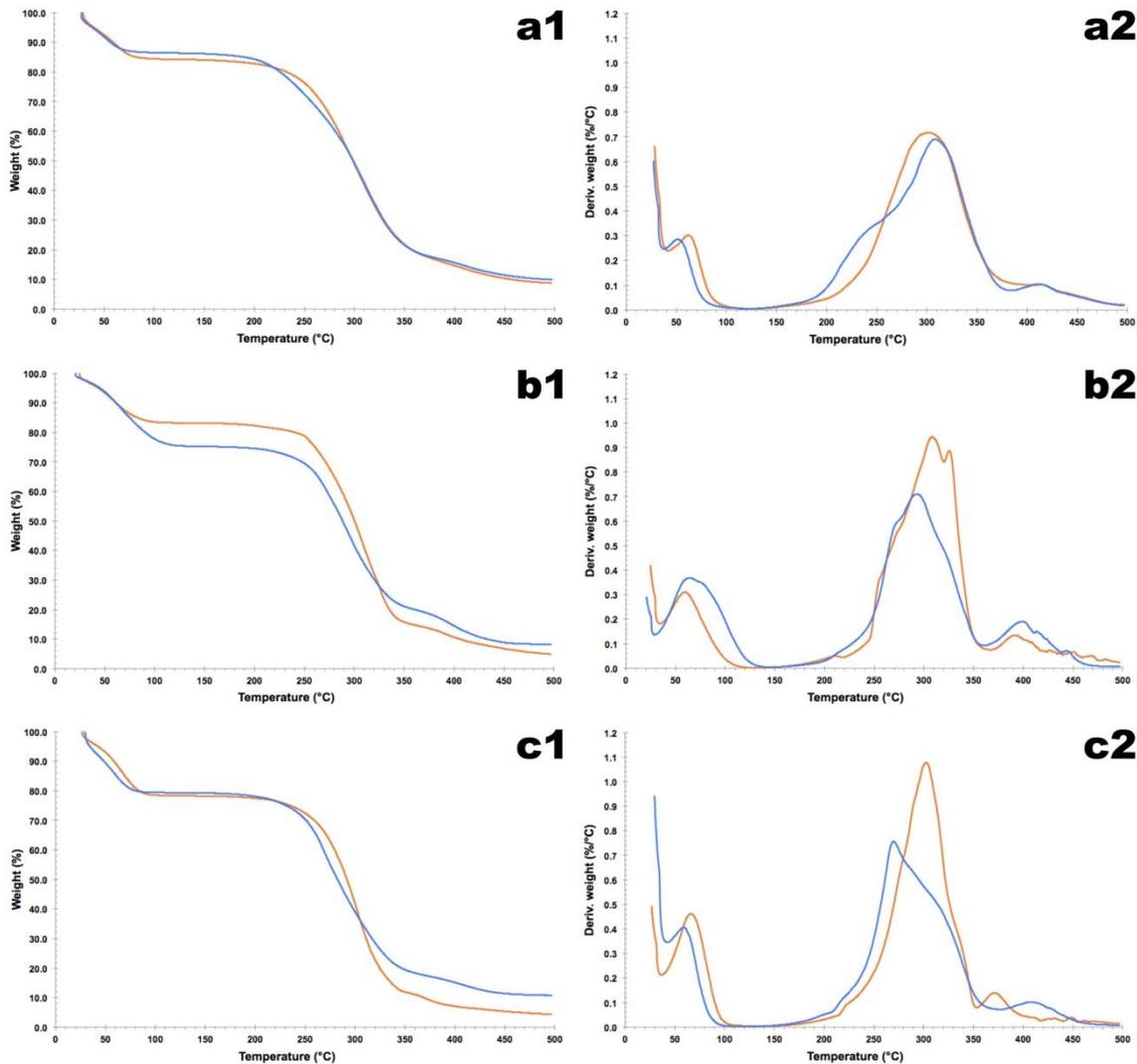


5.11 Análises térmicas

De modo geral, as análises térmicas são ferramentas úteis no desenvolvimento de formulações, uma vez que permitem avaliar a compatibilidade entre componentes de uma formulação e a estabilidade e decomposição térmica de fármacos. Os dados obtidos por análise térmica estão diretamente relacionados com a qualidade final de um produto farmacêutico, permitindo inferir aspectos ligados à eficácia terapêutica do medicamento ou à estabilidade do mesmo ao longo do prazo de validade (OLIVEIRA et al., 2011).

As análises termogravimétricas (TGA) acompanham a variação da massa de amostra em função de um aumento linear de temperatura durante um intervalo de tempo pré-determinado, permitindo neste caso definir o perfil térmico dos hidrogéis preparados. As curvas de TGA são apresentadas na figura 29. Como pode ser observado por inspeção das mesmas, o comportamento térmico é muito semelhante em todos os hidrogéis, havendo uma pequena perda de massa ao redor de 100 °C que indicaria perda de água. Ao redor de 250 °C percebe-se uma perda significativa de massa, o que indicia degradação dos componentes dos hidrogéis.

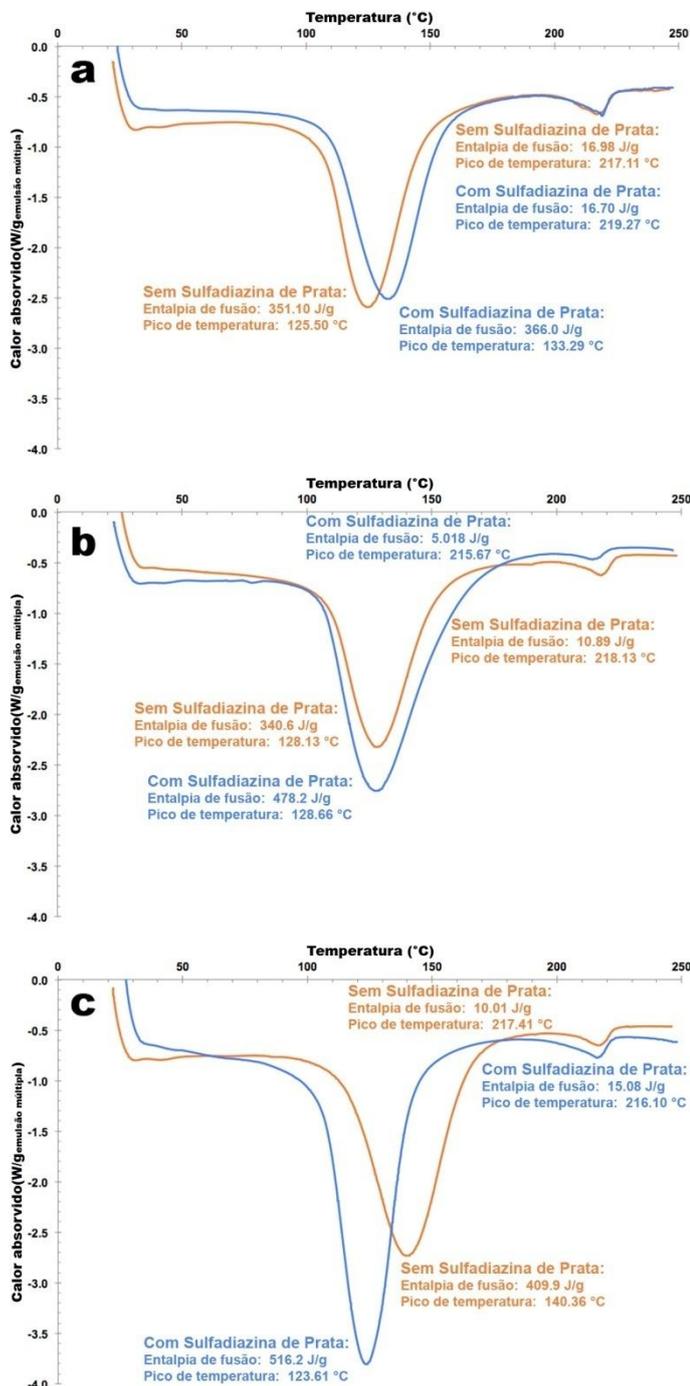
Figura 29. Curvas termogravimétricas (ai) e primeiras derivadas das curvas de perda de massa (bi) dos hidrogéis preparados, sendo que a1 e a2 representam a formulação II; b1 e b2 a formulação III; e c1 e c2 a formulação V. As curvas na cor laranja indicam os hidrogéis sem sulfadiazina de prata e as curvas em azul os hidrogéis com sulfadiazina de prata.



Fonte: elaboração própria

A análise térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica de análise na qual a temperatura de uma amostra, comparada com a temperatura de um material termicamente inerte, é gravada como uma função do fornecimento de energia à medida que a amostra é aquecida ou resfriada a uma razão constante (CIENFUEGOS; VAITSMAN, 2000). A técnica de DSC mede assim a entalpia das amostras, podendo indicar a temperatura de transição vítrea e os eventos endotérmicos e/ou exotérmicos das amostras estudadas. Os resultados das análises térmicas por DSC podem ser encontrados na figura 30.

Figura 30. Termogramas de calorimetria diferencial de varredura (DSC) dos três hidrogéis, sendo a formulação II; b a formulação III, e c a formulação V. As curvas na cor laranja representam os hidrogéis sem sulfadiazina de prata e as curvas a azul os hidrogéis com sulfadiazina de prata.



Fonte: Elaboração própria

Como se pode observar (Figura 30a), a formulação II que contém PVA com grau de hidrólise de 99% (PVA99%) e dextrana, apresentou um evento endotérmico a 125,50 °C (sem sulfadiazina de prata) e a 133,29 °C (com sulfadiazina de prata), e ainda outro a 219,27 °C

(sem sulfadiazina de prata) e a 217,11 °C (com sulfadiazina de prata), mas de menor intensidade. A presença da sulfadiazina de prata deslocou os picos endotérmicos, no entanto com pouca interferência. A formulação III possui em sua composição 10% de PVA com grau de hidrólise de 89% e 10% de PVA com grau de hidrólise de 99%. O termograma obtido (Figura 30b) apresentou dois eventos endotérmicos, sendo um a 128,66 °C (sem sulfadiazina de prata) e 128,13 °C (com sulfadiazina de prata). O outro pico endotérmico ocorreu a 218,13 °C (sem sulfadiazina de prata) e a 215,67 °C (com sulfadiazina de prata). A formulação V (Figura 30c) apresentou um pico endotérmico a 140,36 °C (sem sulfadiazina de prata) e 123,61 °C (com sulfadiazina de prata). Também apresentou um pico de menor intensidade a 217,41 °C (sem sulfadiazina de prata) e a 216,10 °C (com sulfadiazina de prata).

Os dados obtidos indicaram que os componentes utilizados, de modo geral, pouco influenciam o comportamento térmico dos hidrogéis, e ainda que a incorporação de sulfadiazina de prata promoveu uma ligeira redução na estabilidade dos hidrogéis II e V, no entanto sem comprometer sua estabilidade para o uso pretendido.

5.12 Avaliação da atividade antimicrobiana

Para avaliação da eficácia antimicrobiana dos hidrogéis contendo sulfadiazina de prata sulfadiazina incorporada foi utilizado o método do teste de sensibilidade a antimicrobianos pela técnica de disco-difusão, método descrito por Bauer et al.(1966) e Jorgensen, Turnidge e Washington (1999).

Como padrão positivo de comparação da atividade antimicrobiana do fármaco liberado, foi utilizada a pomada de referência de sulfadiazina de prata a 1% (Dermazine®), pois apresenta a mesma concentração proposta nos hidrogéis. Como padrão negativo, empregou-se o hidrogel sem sulfadiazina de prata. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 10 e ilustrados na figura 31.

Os hidrogéis sem o princípio ativo não apresentaram inibição do crescimento microbiano. Os hidrogéis contendo sulfadiazina de prata apresentaram um halo de inibição microbiana próximos entre si e semelhantes ao padrão positivo (pomada de sulfadiazina de prata a 1% (m/m), ou seja, aqueles hidrogéis que continham sulfadiazina de prata permitiram a liberação do agente antimicrobiano. Considerando a massa de pomada aplicada (cerca de 10 mg) tem-se aproximadamente 0,1 mg de sulfadiazina de prata, uma vez que, o teor de ativo

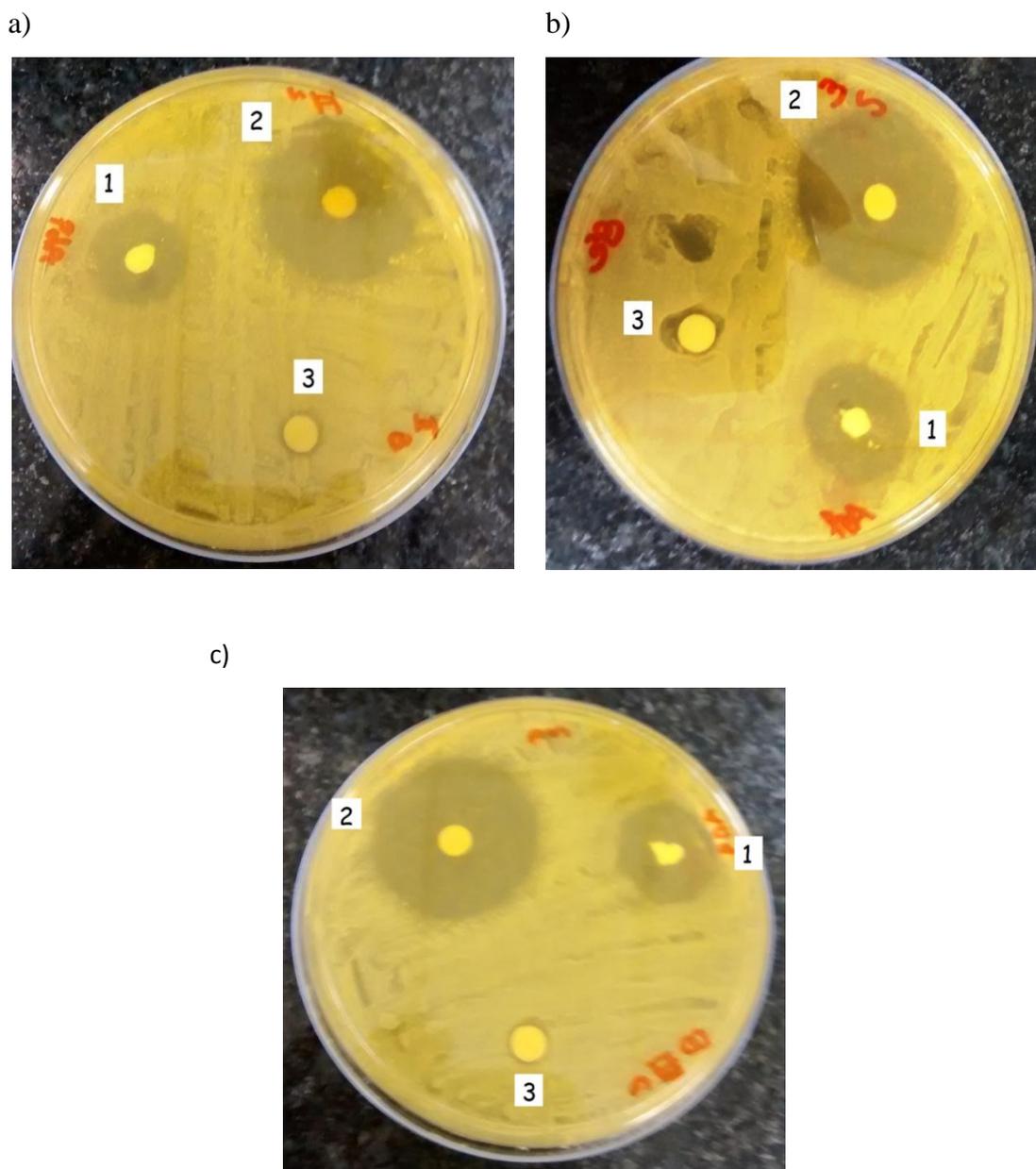
declarado é de 1% (m/m). Os discos preparados de hidrogel apresentaram massa média de 8 mg \pm 0,01 e, considerando o teor de sulfadiazina de prata de 1% (m/m), a massa média de ativo disponível foi de cerca de 0,08 mg. Desta forma, tendo os valores de ativo próximos a 0,1 mg, na comparação dos halos de inibição, pode-se afirmar que a capacidade de inibição do crescimento bacteriano do hidrogel foi semelhante a da pomada referência. Estes resultados indicaram que houve a liberação da sulfadiazina de prata a partir dos hidrogéis em concentrações capazes de inibirem o crescimento microbiano e que a sulfadiazina de prata não sofreu alterações químicas capazes de modificar em sua atividade antimicrobiana.

Tabela 10. Resultados obtidos para os halos de inibição de crescimento microbiano (cm).

Formulações	Amostra 1	Amostra 2	Média\pm σ
II	1,5 cm	1,7 cm	1,6cm \pm 0,141
III	1,5 cm	1,4 cm	1,45 cm \pm 0,071
V	1,2 cm	1,5 cm	1,35 cm \pm 0,212
Padrão positivo	0,6 cm	0,8cm	0,65 cm \pm 0,129
Padrão negativo	-	-	-

Fonte: Elaboração própria

Figura 31. Resultados obtidos nos testes de atividade antimicrobiana efetuada nos hidrogéis otimizados pela técnica de disco-difusão, sendo: a) formulação II, b) formulação III c) formulação V. Os pontos apresentados são: 1-pomada de sulfadiazina de prata, 2-filmecontendo sulfadiazina de prata, 3-filme sem sulfadiazina de prata.



Fonte: Elaboração própria

5.13 Escolha da melhor formulação

Foram desenvolvidas vinte e duas formulações variando a concentração dos polímeros PVA 99, PVA 89 e dextrana e o método de reticulação. O método de reticulação escolhido como o melhor para a produção dos hidrogéis foi o método de reticulação química com glutaraldeído, pois o método proporcional a fabricação de hidrogéis homogêneos sem a presença de rachaduras, fraturas ou bolhas de ar.

Pelos resultados apresentados nos diversos ensaios, as formulações II, III e V foram as formulações que apresentaram os melhores resultados. As três formulações mostraram características promissoras para utilização em lesões de pele. No entanto, considerando valor esperado de produção pode-se eleger a formulação III como a mais promissora para o uso pretendido. O custo da formulação é um fator que pode favorecer a aceitação dos produtos pelos consumidores, além de permitir acesso a uma parcela maior da população.

A dextrana em relação aos PVA apresenta maior custo para sua aquisição. Pode-se ainda considerar que o custo relativo do PVA 99 em relação ao PVA 89 é superior. Considerando assim que a formulação III não exige o uso da dextrana e contém 10% de PVA 99 e 10% de PVA 89, a formulação teria menor custo relativo de produção em comparação com as formulações II e V.

5 CONCLUSÃO

Pelos resultados alcançados no trabalho de pesquisa desenvolvido, pode-se concluir que o método utilizado para a obtenção dos hidrogéis foi adequado. Os filmes desenvolvidos apresentaram aparência apropriada em relação à coloração e flexibilidade, mostrando-se homogêneos, com leve coloração branca e sem fraturas ou rachaduras. Os teores de princípio ativo nos hidrogéis encontraram-se dentro dos limites estabelecidos (1%, m/m). Foram utilizadas matérias-primas facilmente encontradas e de relativo baixo custo. Estas características podem favorecer a comercialização e aceitação dos produtos desenvolvidos pelos consumidores.

Os hidrogéis apresentaram boas características em relação à liberação do princípio ativo, verificadas através dos ensaios de intumescimento e dos testes de sensibilidade microbiana. Os testes de intumescimento indicaram um maior aumento de massa após 6 h de contato com água e que, em todo período de tempo dos ensaios de intumescimento (48 h) os hidrogéis mantiveram sua forma original. A sulfadiazina de prata incorporada apresentou a atividade antimicrobiana esperada com liberação do ativo. Estas características podem permitir o uso do hidrogel em curativos oclusivos por tempo prolongado.

Os ensaios físico-químicos realizados nos hidrogéis indicaram a obtenção de filmes com características estruturais adequadas. A microscopia eletrônica de varredura indicou obtenção de filmes com morfologia relativamente homogênea. Os espectros de infravermelho, assim como a tomografia por transmissão de raios-X, mostraram que a sulfadiazina de prata não se ligou quimicamente às cadeias poliméricas, o que poderia reduzir sua atividade antimicrobiana. As análises de difração de raios X indicaram que os hidrogéis apresentam características amorfas. Os ensaios mecânicos produziram resultados adequados com indicativo de que os hidrogéis podem vir a ser aplicados em diferentes locais do corpo humano.

Assim podemos concluir que os hidrogéis otimizados apresentaram características promissoras para utilização em lesões de pele. No entanto, considerando valor esperado de produção pode-se eleger a formulação III como a mais promissora para o uso pretendido. Evidentemente, outros ensaios complementares deverão ser realizados para comprovar o potencial de aplicação comercial destes hidrogéis.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S.I. Treatment of post-burns bacterial infections by bacteriophages, specifically ubiquitous *Pseudomonas* spp. notoriously resistant to antibiotics. **Medical Hypotheses**, v. 58, p.327-331, 2002.
- AHMED, E.M. Hydrogel: preparation, characterization, and applications. **Journal of Advanced Research**, 2013 Disponível em:<http://ac.els-cdn.com/S2090123213000969/1-s2.0-S2090123213000969-main.pdf?_tid=27df30b8-fe36-11e3-bf97-00000aab0f26&acdnat=1403899610_f0bdc38903afb04c2efa8eff425a7ed3>. Acesso em: 27 jun. 2014.
- AKCELRUD, L. **Fundamentos da ciência dos polímeros**. Barueri: Manole, 2007.
- ALBUQUERQUE, M.L.L. et. al. Análise dos pacientes com queimados com sequelas motoras em um hospital de referências na cidade de Fortaleza - CE. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 9, n. 3, p. 89-93, 2010.
- ALLEN, J.L.; POPOVICH, H.C.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**, 8. ed. São Paulo: Artmed, 2008.
- ALMEIDA, J. S. et al. Hydrogels containing rutin intended for cutaneous administration: efficacy in wound healing in rats. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 38, n. 7, p. 792-799, 2012.
- ALMEIDA, H. E.P.P.J. Polímeros inteligentes: classificação e aplicação em sistemas de liberação modificada de fármacos. In: SEMINÁRIO DO PROGRAMA DOUTORAL EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO, 2012.
- ALMEIDA, J. F.S. L. **Preparação e caracterização de hidrogéis para aplicações biomédicas**. 2010. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2010.
- ALVES, T.V.G. **Obtenção e caracterização de hidrogéis de poliacrilamida-co-metilcelulose como sistemas carreadores de cloridrato de propranolol**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, 2011.
- ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.71, n.3, p.505-518, 2009.
- ANSEL, H.C., POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**, 6. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.
- AQUINO, F. W. B.; FRANCO, D. W. Dextranas em açúcares do estado de São Paulo. **Química Nova**, v.31, n.5, p. 1034-1037, 2008.
- ASADINEZHAD et al. Recent progress in surface modification of polyvinyl chloride. **Materials**, v. 5, p. 2937-2959, 2012.

ASKELAND, D. R.; PHULÉ, P. P. **Ciência e engenharia dos materiais**. São Paulo: Cengage Learning, 2008.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY-ABULFIA, L. **Dermatologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

BAKER, M.I. et al. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. **Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials**, v. 9999B, p 1-7, 2012.

BASAK, P.; ADJIKARI, B. Poly(vinyl alcohol) hydrogels por pH dependent colon targeted drug delivery. **Journal Materials Science: Materials in Medicine**, v. 1, n. 20, p.137-146, 2009.

BAUER, A.W. et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American Journal of Clinical Microbiology**, n. 45, p. 493-496, 1966.

BISPO, V. M. **Estudo do efeito da reticulação por genipin em suportes biocompatíveis de quitosana-PVA**. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de materiais) - Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Minas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

BORGES, A. D. L. et al. Síntese de sulfadiazina e sulfadiazina de prata em escala semi-micro: prática experimental em síntese de fármacos. **Química Nova**, v.28, n.4, p.727-731, 2005.

BRASIL, Ministério da saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

CAMARGO, F. P. **Inclusão de Sulfadiazina de Prata em β -Ciclodextrina**. 2011. 60f. Dissertação (Mestrado em Nanociências) - Nanociências do Centro Universitário Franciscano de Santa Maria, Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, 2011.

CAMPOS, F.S. **Desenvolvimento de hidrogéis de dextrano contendo praziquantel**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, SP, 2009.

CAMPOS, D. L. P. et. al. Uso de curativo com prata nanocristalina sobre enxerto em malha em queimaduras colonizadas por cepas multiresistentes. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v.4 n.24, p. 471-478, 2009.

CANDIDO, L.C., **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo: Senac, 2001. 282p.

CANEVAROLO JUNIOR, S. V. **Ciência dos Polímeros**. São Carlos; Artliber, 2001. 115p.

CARUSO, D.M. et al. Randomized clinical study of Hydrofiber dressing with silver or silver sulfadiazine in the management of partial-thickness burns. **Journal Burn Care Research**, v.3, n.27, p.298-309, 2006.

CARVALHO, F.C. et al. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences**, v.46, p.11-17, 2010.

CENTRO COCHRANE DO BRASIL. **Materiais substitutivos da pele para o tratamento de queimaduras**. São Paulo: 2005.

CESCONETO, F. R. **Preparação de Membranas de Quitosana/Poli (vinil álcool)/ Poli (β -hidroxibutirato) e Aditivos para Aplicação na Engenharia de Tecidos**. 2009. 35f. Trabalho de conclusão de curso (Química) – Centro de Ciências Físicas e matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2009.

CHANDARA, P., SOBRAL, P. J. Calculation of viscoelastic properties of edible films: applications of three models. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.20, p.250-256, 2000.

CHEN, N. X.; ZHANG, J. H. The role of hydrogen-bonding interaction in poly (vinyl alcohol)/poly (acrylic acid) blending solutions and their films. **Chinese Journal of Polymer Science**, v.28, n.6, p. 903-911, 2010.

CIENFUEGOS, F.; VAITSMAN, D. **Análise Instrumental**, Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2000.

CLEMENSON, S. et al. Metal Nanocomposite Films Prepared In Situ from PVA and Silver Nitrate. Study of the Nanostructuring Process and Morphology as a Function of the In Situ Routes. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, v.46, p. 2062-2071, 2008.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-First Informational Supplement**. CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.

COELHO, S. L. **Desenvolvimento e caracterização de hidrogel para liberação de nitrofurazona**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2012.

COIMBRA, P. M. A. **Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural**. 2010. 268f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

COSTA, C. R. **Hidrogéis de PVA-NaCMC para aplicação em curativos**. Trabalho de conclusão de curso (Engenharia de Materiais) – Engenharia de materiais da escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

COSTA JUNIOR, E. S.; MANSUR, H. S. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli(álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. **Química Nova**, v. 31, n. 6, 1460-1466, 2008.

COSTAJÚNIOR, E. S. **Desenvolvimento de matriz de Quitosana/PVA, quimicamente reticulada para aplicação potencial em engenharia de tecido epitelial.** Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais)- Escola de Engenharia da UFMG, Belo Horizonte, 2008.

COSTAGLIOLA, M.; AGROSI, M. Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone. **Current Medical Research and Opinion**, v. 21, n.8 p-1235-1240, 2005.

COUTINHO, B. B. A. et al. Perfil epidemiológico de pacientes internados na enfermaria de queimados da associação beneficente de Campo Grande Santa Casa/MS. **Revista Brasileira de Queimaduras**, Campo Grande, v.9, p.50-53, 2010.

COWE, J. M. **POLYMERS: Chemistry and Physics Modern Materials.** 3. ed., 2007.

CRUZ, B. F.; CORDOVIL, P. B.L.; BATISTA, K.N.M. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 11, n. 4, p. 246-250, 2012.

DALLAN, P. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração de pele.** Tese (Doutorado em Engenharia Química). 212p. Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo. 2005.

DAMAS, T.B. **Análise dos óbitos de crianças internadas por queimadura no Hospital Infantil Joana de Gusmão de janeiro de 1991 a dezembro de 2002.** Trabalho de conclusão de curso (medicina) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2003.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C.I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura** **microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras.** Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007.

DeCS – **DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.** Disponível em http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxisl660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=p&previous_page=homepage&previous_ask=NULL&task=start. Acesso em: 02/12/2014

DIXIT, R. P.; PUTHLI, S. P. Oral strip technology: Overview and future potential. **Journal of Controlled Release**, n. 139, p. 94–107, 2009.

DOURADO, V. R. C. C. **Tratamento em pacientes com queimaduras.** São Paulo: Editora Lovise, 1994.

FALCONE, D.; AGNELLI, J. M.; FARIA, L. I. L. Panorama setorial e perspectivas na área de polímeros biodegradáveis. **Polímeros**, v.17, n. 1, p. 5-9, 2007.

FERRARINI, M. et al. Influencia do Kollidon e do Polyox WSR301NF na força de adesão de comprimidos bucais de clorexidina. **Latin American Journal of Pharmacy**, n. 26, v.4, p. 541-547, 2007.

FERREIRA, E. et al. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v.37, p.44-51, 2003.

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.; VEIGA, F. Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral: mecanismos de mucoadesão e polímeros mucoadesivos. **Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, v.2, n.4, p. 216-233, 2007.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L.F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgões**, v.35, n.3, p. 203-206, 2007.

FRANZONI, V.; BOAVENTURA, R. C. F.; GONÇALVES, M. C. P. F (org.) **Manual para normalização de trabalhos acadêmicos: tese, dissertação, trabalho de conclusão de curso (TCC), artigo científico e pôster**. Sorocaba: Editora EDUNISO, 2012.

GANJI, F.; VASHEGHANI-FARAHANI, S.; VASHEGHANI-FARAHANI, E. Theoretical description of hydrogel swelling: a review. **Iranian Polymer Journal**, v. 19, n.5, p. 375-398, 2010.

GAZETTA, D.; LIMA, A.; MAGINI, M.R. Hidrogéis de dextrana produzidos por reação fotoquímica: caracterização via espectroscopia na região do infravermelho. In: XENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E VI ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Universidade do Vale do Paraíba, 2006. Disponível em: <http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2006/inic/inic/07/INIC0000924ok.pdf>. Acesso em: 13 out. 2014.

GIL, M. H., FERREIRA, P. Polissacarídeos como biomateriais. **Boletim da sociedade Portuguesa de Química**, v.100, n.6, p. 72-74, 2006. Disponível em: <http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_100_072_28.pdf>. Acesso em: 22 set. 2013.

GONSALVES, A. A. et al. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1215-1223, 2011.

GONZALEZ, R. S. **Preparação, caracterização morfológica e aplicações de hidrogéis de P(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico)**. 2008. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química departamento de físico-química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

GONTARD, N. **Films et enrobages comestibles: etude et amélioration des propriétés filmogène du gluten**. Montpellier. 1991. 174p. Tese (Doutorado) - Université des Sciences et Techniques du Languedoc, 1991.

GUPTA, P. et. al. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. **Drug Discovery Today**, v.7, n.10, p.569-579, 2012.

HAMIDI, M.; AZADI, A.; RAFIEI, P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, n.60 p.1638-1649, 2008.

HARRIS, M. I. N. C. **PELE: estrutura, propriedades e envelhecimento**. 3.ed. São Paulo: Senac São Paulo, 2003.

HARRIS, J. M. **Poly (Ethylene Glycol) Chemistry: Biochemical and biomedical applications**. New York: Plenum Press, 1992.

HASSAN, C. M.; PEPPAS, N. Structure and Applications of Poly(vinyl Alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freeze/Thawing Methods. **Advance in Polymer Science**, n.153, p.37-65, 2000.

HASSAN, C. M.; STEWART, J. E.; PEPPAS, N. A. Diffusional characteristics of freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels: Applications to protein controlled release from multilaminar devices. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, n.49, p. 161- 165, 2000.

HOSSEINZADEH, H. Synthesis and swelling properties of a poly(vinyl alcohol)-based superabsorbing hydrogel. **Current Chemistry Letters**, v. 2, p. 153–158, 2013.

HOVGAARD, L.; BRONDSTED, H. Current applications of polysaccharides in colon targeting. **Critical Review in Therapy Drug Carrier Systems**, v.13, n.3, p.185-223,1996.

HWANG et al. Gentamicin-Loaded Wound Dressing With PVA/Dextran Hydrogel. **AAPS Pharmaceutical Science&Technology**, v.11, n.3, p.1083-1089, 2010.

JORGENSEN, J.H.; TURNIDGE, J.D., WASHINGTON, J.A. Antimicrobial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. In: Murray, R.P. et al. **Manual of Clinical Microbiology**. 7. ed. American Society for Microbiology, Washington DC, 1999. 1671p.

KHARENKO, E. A.; LARIONOVA, N. I.; DEMINA, N. B. Mucoadhesive drug delivery systems. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, n.43, v.4, p.200-208, 2009.

KHIDR, S. H., NIAZY, M.; el-SAYED, Y. M. Development and *in vitro* evaluation sustained release meclofenamic acid microspheres. **Journal of Microencapsulation**, v. 15, n. 2, p. 153-62, 1998.

LEE, J.; PARK, J.; ROBINSON, J. Bioadhesive- Based dosage forms: the next generation. **Journal Pharmaceutical Science**. n.89, p.850- 863, 2000.

LEITE, R. C.; MEI, L. H. I.; FELISBERTI, M. I. **Hidrogéis de Poli(álcool vinílico): caracterização do grau de intumescimento e de reticulação para aplicação em liberação controlada de drogas**.

Disponível em: <<http://gppol.iqm.unicamp.br/Congressos/outros%20trabalhos/artigo9-hidrogéis.pdf>> Acesso em: 22 set. 2013.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; CAMPOS, P. M. B. G. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.5, n. 77,p.563-569, 2002.

LICHTENSTEIN, A.; MARGALIT, R.; Liposome-encapsulates silver sulfadiazine for the topical treatment of infected burns: thermodynamics of drug encapsulation and kinetics of drug release. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 60, p. 187 -198, 1995.

LIMA, R. S. C. **Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos: quitosana/insulina**. 2010. 112f. Tese (Doutorado em Engenharia de Processos) – Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2010.

LINS, C. E. C. **Estudo *in vitro* da liberação controlada de clorexidina incorporada em filme de quitosana, para potencial aplicação na cavidade oral**. 2011. 103p. Dissertação (Mestrado em Ciência e engenharia de materiais) - Curso de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Minas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

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

LOCILENTO, D. A. **Preparo, obtenção e caracterização de esponjas quitosana/colágeno para liberação controlada de extrato de semente de uva**. 2012. 95f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Escola de Engenharia de São Carlos; Instituto de química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

LYRA, M.A.M. et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 5, n. 26, p. 784-93, 2007.

MACEDO, J.L.S. Complicações infecciosas e fatores preditivos de infecção em pacientes queimados. **Comunicação em Ciência e Saúde**, v. 17, n. 1, p. 63-65, 2006.

MACEDO, J.L.S.; SANTOS, J.B. Complicações infecciosas em pacientes queimados. **Revista Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 2, n. 2, p. 108-11, 2006.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a Polímeros**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2004.

MANSUR, H. S.; ORÉFICE, R. L. MANSUR, A. A. P. Characterization of poly (vinyl alcohol) poly (ethylene glycol) hydrogel and PVA – derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy. **Polymers**, v. 45, n. 21, p. 7193 – 7202, 2004.

MANSUR, H. S.; SADAHIRA, A. N. S.; MANSUR, A. A. P. FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde. **Science and Engineering**, n. 28, p. 539-548, 2008.

MANSUR, H., S. FTIR Spectroscopy Characterization of Poly(vinyl alcohol) Hydrogel with different Hydrolysis Degree and Chemically Crosslinked with Glutaraldehyde. **Elsevier Editorial System for Materials Science and Engineering**, n. 26, p.546-555, 2006.

MARCATO, P D.; DURAN, N. New Aspects of nanopharmaceutical delivery systems. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, n.8, p. 1-14, 2008.

MARQUES, S. C. C. **Libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA contendo porfirinas**. 2011. 88f. Dissertação (Mestrado em Química Avançada) – Faculdade de Ciências e Tecnologia Departamento de química, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.

- MATOS, F. C. **Caracterização físico-química de galactomananas de (flambouyant) reticuladas com trimetafosfato de sódio.** 2008. 103f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2008.
- MONTEIRO JÚNIOR, O. A. C., **Preparação química e calorimétrica do biopolímero Quitosana.** 1999. 128f. Tese (Doutorado em química) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999.
- MORETO, L. D.; MASTERALO, R (org.). **Manual das Denominações Comuns Brasileiras,** v. 16, DCB, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2013.
- MUANGMAN, P. et al. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. **International Wound Journal**, v. 4, n. 7, p. 271-276, 2010.
- MURPHY, D.J. et al. Physical characterisation and component release of poly(vinyl alcohol)–tetrahydroxyborate hydrogels and their applicability as potential topical drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, n.2, p.326-334, 2011.
- NAESSENS, M. et al. *Leuconostoc* dextransucrase and dextran: production, properties and applications. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 80, p. 845-860, 2005.
- NASCIMENTO, E. P.; FOOK, M. V. L. **Processo de nacionalização de membranas para tratamento de queimados: poli(uretano)revestido (omiderm®).** In: IX CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Campina Grande, 2012.
- NASCIMENTO, E.G. Evaluation of chitosan gel with 1% silver sulfadiazine as an alternative for burn wound treatment in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 24, n. 6, p. 460-465, 2009.
- NETO, C. G. T. et al. Permeability studies in chitosan membranes. Effects of crosslinking and poly(ethylene oxide) addition. **Carbohydrate Research**, v. 340, n. 17, p. 2630-2636, 2005.
- OLIVEIRA, D.M.F. **Síntese e caracterização de óxidos metálicos nanoestruturados e sua utilização em nanocompósitos com poli(álcool vinílico).** Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2009.
- OLIVEIRA JUNIOR, J.M.R; MARTINS, A. C. G 2009 Construction and Test of Low Cost X-Ray Tomography Scanner for Physical. **Chemical Analysis and Nondestructive Inspections.** AIP Conf. Proc., v. 1139, p. 102-105, 2009.
- OLIVEIRA, F. L.; SERRA, M. C. V. F. Infecções em queimaduras: revisão. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.10, n. 3, p. 96-99, 2011.
- OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v.34, n.7, p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E.M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 1, n. 3, p. 29-35, 2006.

OLIVEIRA, R. N.; THIRÉ, R.M.; SOARES, G. D. A. **Caracterização de um hidrogel nanocompósito PVA-Prata para uso potencial como curativo**. In: CONGRESSO LATINO AMERICANO DE ÓRGÃOS ARTIFICIAIS E BIOMATERIAIS, Natal, 2012.

ORÉFICE, R. L. Materiais poliméricos – ciência e aplicação como biomateriais. In: **Biomateriais: fundamentos e aplicações**. Rio de Janeiro: Ed. Cultura Médica, 2006. 530 p.

PAL, K.; PAL, S. Development of porous hydroxyapatite scaffolds. **Materials and Manufacturing Processes**, v.21, p.325-328, 2006.

PEDROSO, M.G.V. **Estudo comparativo de colágeno hidrolisado e comercial com adição de PVA**.2009. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.

PEPPAS, N.A, et. al. Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogel in Medicine and Biology. **Annual. Review of Biomedical Engineering**, n. 2, p.9-29, 2000.

RABELLO, M. S. **Aditivção de Polímeros**. São Paulo: Artliber Editora, 2007.

RAGONHA, A. C. O.et al. Avaliação microbiológica de coberturas com sulfadiazina de prata a 1%, utilizadas em queimaduras. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.13, n.4, p. 514-521, 2005.

REMPEL, L. C. T.; TIZZOT, M. R. P. A.; VASCO, J. F. M. Incidência de infecções bacterianas em pacientes queimados sob tratamento em hospital universitário de Curitiba. **Rev. Bras. Queimaduras**, v.10, n.1, p. 3-9, 2011.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia Aplicada a Dermoestética**. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010.

RICCIARDI, R. et al. Investigation of the relationships between the chain organization and rheological properties of atactic poly(vinyl alcohol) hydrogels. **Polymer**, v. 44, p. 3375–3380, 2003.

RODRIGUES, N.O.L. **Estudo da liberação controlada de fármacos por hidrogéis de pva/atapulgita**. Trabalho de conclusão de curso (Engenharia de Materiais) - Faculdade de Engenharia de materiais da Escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

ROSSI, L. A. et al. A dor da queimadura: terrível para quem sente, estressante para quem cuida. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 8, n.3, p. 18-26, julho 2003.

ROSSI, L. et al. Prevenção de queimaduras: percepção de pacientes e de seus familiares. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, v. 8, n. 3, p. 18-26, julho 2000.

ROSSI L. A. et al. Cuidados locais com as feridas das queimaduras. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 9, n. 2, p. 54-59, 2010.

ROSSO, A. P. **Preparação do Alcanoatos de Benzila com Lipases Imobilizadas em Filme de Dextrana/PVA**. Trabalho de conclusão de curso (química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

ROTA, J. **Propriedades físico-químicas de soluções formadoras e de filmes de quitosana e hidroxipropilmetilcelulose**. Dissertação (Mestrado em ciências e tecnologia de alimentos) – Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

SADAHIRA, C. M. **Síntese, caracterização e avaliação do perfil de liberação *in vitro* de hidrogéis do álcool polivinílico pH sensitivos processados por métodos físico-químicos**. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Engenharia Metalúrgica e de Minas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

SANTOS, M.G. **Desenvolvimento e avaliação de preparação tópica contendo nitrofurazona**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2013.

SEABRA A.B., OLIVEIRA M.G. Poly(vinyl alcohol) and poly(vinyl pyrrolidone) blended films for local nitric oxide release. **Biomaterials**, v. 25, n. 17, p. 3773-82, 2004.

SILVA, P. L. **Desenvolvimento de blendas de amido de inhame modificado com quitosana e PVA**. 2010, 120f. Dissertação (mestrado em Química) - Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Ceará. 2010.

SONG A., RANE A.A., CHRISTMAN K.L. Antibacterial and cell-adhesive polypeptide and poly(ethylene glycol) hydrogel as a potential scaffold for wound healing. **Acta Biomaterials**, v. 8, n. 1, p. 41-50, 2012.

SOUSA M.D.; BARBOSA C.M. Polímeros com capacidade de reconhecimento molecular no controlo da libertação de fármacos. Parte 1: síntese e caracterização. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1609-1619, 2009.

SUDHAKAR, Y.; KUTSU, K.; BANDYOPADHYAY, A.K. Buccal bioadhesive drug delivery: a promising option for orally less efficient drugs. **Journal of Controlled Release**, v. 114, p.15-40, 2006.

SUNG J.H. et al. Gel characterization and in vivo evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 392, n.1-2, p. 232-240, 2010.

SUZUKI K., et al. A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection. **Journal of Biomedical Material Research**, v. 42, n. 1, p.112-116, 1998.

TARDELLI, E. R. **Desenvolvimento de pré-formulação de mucoadesivo bucal como carreador de fármaco**. 2010. 102 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2010.

TAZIMA, M.S G.F; VICENTE, Y. A. M. V. A.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Revista de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 41, n. 3, p. 259-64, 2008.

TEIXEIRA, C.E. **Sobre a teoria da difração de raios-X em estruturas tridimensionais**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Metalúrgica, Materiais e de Minas)- Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

TERRA, J. et al. Energy value determinations of industrialized foods: the potential of using X-ray spectroscopy and partial least squares. **X-Ray Spectrometry**, v. 39, p. 167-175, 2010.

TERRA, J. **Potencialidade da aliança da espectroscopia de raios x e quimiometria na determinação de valor energético e teores de alguns macronutrientes em amostras de farinhas para consumo humano**. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

THE INDEX MERCK 2001.13 ed. Whitehouse Station, Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co., 2001, 1741p.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA.2005. **The National Formulary**. 28. ed. Rockville: Unites States Pharmacopeial Convention, 2005.

VANDAMME, T. F. et al. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohyd. Polymer, Oxford**, v. 48, p. 219-231, 2002.

VENKATARAMAN, M.; NARSENKER, M. Silver sulfadiazine nanosystems for burn therapy. **AAPS Pharm SciTech**, v. 14, n. 1, p. 254-264, 2013.

VETTORI, M. H. P. B. **Estudo e otimização da produção da dextrana sacarase e caracterização da dextrana produzida por *Leuconostoc mesenteroides* FT045B** Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas), Instituto de Biociências, Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho, Rio Claro, 2011.

VILA, M.M.D.C. et al. Development and characterization of a hydrogel containing nitrofurazone for antimicrobial topical applications. **Current Pharmaceutical Biotechnology** v. 15, n.2, p. 182-190, 2014a.

VILA, M.M.D.C. et al. Development of a buccal mucoadhesive film for fast dissolution: mathematical rationale, production and physicochemical characterization. **Drug Delivery**, v 21, n. 7, p. 530-539, 2014b.

VILLANOVA, J. C. O. et al. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

WANG, T., et. al. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl-alcohol) hydrogel. **Polymer Internacional**, v.53, p.911-918, 2004.

WENDLANDT, W. W. **Thermal Analysis**. Texas: Willey-Interscience, 1986.815 p.

YAN, C.; POCHAN D.J. Rheological properties of peptide-based hydrogels for biomedical and other applications. **Chemical Society Reviews**, v.39, n.9, p. 3528-3548, 2010.

YEH, M. K. et al. Improving the delivery capacity of microparticle systems using blends of poly (DL-lactide co-glycolide) and poly (ethylene glycol). **J. Controlled Release**, v. 37, p. 1-9, 1995.

ZALFEN, M.A. et al. Controlled release of drugs from multi-component biomaterials. **Acta Biomaterial**, v.4, p.788-1796, 2008.

ZAINA, N. A. M.; SUHAIMIB, M.S.; IDRISB, A. Development and modification of PVA–alginate as a suitable immobilization matrix. **Process Biochemistry**,v.46, p. 2122–2129, 2011.

ZEPON, K. M. I. **Fabricação por extrusão de dispositivos poliméricos para liberação de antibiótico visando aplicações médicas**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciência e engenharia de Materiais) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

ZEPON, K. M. et al. Influência do pH nas propriedades físico-químicas, térmicas e mecânicas de filmes de poli(vinil álcool)/poli(ácido acrílico)/aciclovir. **Química Nova**,v.36, n.2, p.215-219, 2013.

ANEXOS

Anexo A - Certificado de apresentação do trabalho no II Congresso f the Brazilian Association of Pharmaceutical Sciences.

**II CONGRESS OF THE BRAZILIAN
ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL SCIENCES****PHARMACEUTICALS OF THE FUTURE:
TECHNOLOGICAL AND TRANSLATIONAL STRATEGIES****BÚZIOS (RJ)
SEPTEMBER 24-27, 2014****Certificate**

This is to certify that

Karin dos Santos Proença Jodar

Authors: Vila MMDC, Jodar KSP, Balcão VM, Chaud MV, Tubino M

presented the work entitled

“DEVELOPMENT OF A HYDROGEL OF PVA/DEXTRAN CONTAINING SILVER SULFADIAZINE FOR TOPICAL APPLICATION”

in a poster session at the II ABCF Congress.



Handwritten signature of Dr. João Carlos Palazzo de Mello

Dr. João Carlos Palazzo de Mello
ABCF President

Anexo B - Certificado de apresentação do trabalho no 17º Encontro de Pesquisadores e Iniciação Científica 12º Encontro de Extensão.

Os Processos de Humanização
na Formação e na Prática Profissional

Certificado

Pelo presente, certificamos que o trabalho intitulado “DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL DE PVA/ DEXTRANA PARA APLICAÇÕES TÓPICAS UTILIZANDO DIFERENTES MÉTODOS DE RETICULAÇÃO”, de autoria de **KARIN DOS SANTOS PROENÇA JODAR**, sob a orientação do(a) prof(a). **MARTA MARIA DUARTE CARVALHO VILA**, foi apresentado no 17º Encontro de Pesquisadores e de Iniciação Científica e 12º Encontro da Extensão da Universidade de Sorocaba realizados de 16 a 18 de setembro de 2014.

Sorocaba, 18 de setembro de 2014.

Prof. Dr. Norberto Aranha
Presidente da Comissão Organizadora

Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior
Pró-Reitor Acadêmico da Universidade de Sorocaba

Anexo C - Certificado de apresentação do trabalho no I Simpósio em Tecnologia, Inovação e Sustentabilidade Ambiental.



**I Simpósio em Tecnologia,
Inovação e Sustentabilidade Ambiental**

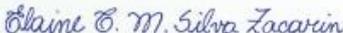
Certificado de Menção Honrosa

Certificamos que o trabalho:

Silver sulfadiazine hydrogels for topical applications

foi apresentado por: **Karin dos Santos Proença Jodar**

na sessão de apresentação de pôster no **I Simpósio em Tecnologia, Inovação e Sustentabilidade Ambiental**,
realizado nos dias 26, 27 e 28 de novembro de 2014, no Parque Tecnológico, em Sorocaba-SP.

 Programa de Pós-graduação em Processos Tecnológicos e Ambientais UNISO - Universidade de Sorocaba	 Programa de Pós-graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental UFSCAR - Campus Sorocaba	 Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais Unesp - Câmpus de Sorocaba
---	--	---

ORGANIZAÇÃO:   	APOIO:       
--	---