

# HIDROGÉIS CONTENDO FIBRAS ELETROFIADAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE SOLUTOS

DOI: 10.22533/at.ed.5282313126

### **Camila Fabiano de Freitas**

Departamento de Química, Universidade  
Federal de Santa Catarina (UFSC),  
Florianópolis-SC  
Departamento de Química, Universidade  
Estadual de Maringá (UEM), Maringá - PR

### **Maria Luiza Borges Santos**

Coordenação de Engenharia de  
Bioprocessos e Biotecnologia,  
Universidade Tecnológica Federal do  
Paraná (UTFPR-DV), Dois Vizinhos - PR

### **Gabriela Braga Gomes Cândido**

Universidade Estadual do Oeste do  
Paraná (UNIOESTE), Toledo – PR

### **Jean Colombari Neto**

Universidade Estadual do Oeste do  
Paraná (UNIOESTE), Toledo – PR

### **Antônia Carla de Jesus Oliveira**

Departamento de Química, Universidade  
Federal do Piauí (UFPI), Campus  
Universitário Ministro Petrônio Portella,  
Teresina - PI

### **Gabriela Brunosi Medeiros**

Programa de Pós-graduação em Ciência  
e Engenharia de Materiais (PPGCEM),  
Universidade Tecnológica Federal do  
Paraná (UTFPR-LD), Londrina – PR

### **Antonio Guilherme Basso Pereira**

Coordenação de Engenharia de  
Bioprocessos e Biotecnologia,  
Universidade Tecnológica Federal do  
Paraná (UTFPR-DV), Dois Vizinhos - PR

### **Douglas Cardoso Dragunski**

Universidade Estadual do Oeste do  
Paraná (UNIOESTE), Toledo – PR

### **Josiane Caetano**

Universidade Estadual do Oeste do  
Paraná (UNIOESTE), Toledo – PR  
Edson Cavalcanti da Silva Filho  
Departamento de Química, Universidade  
Federal do Piauí (UFPI), Campus  
Universitário Ministro Petrônio Portella,  
Teresina - PI

### **Elisângela Corradini**

Programa de Pós-graduação em Ciência  
e Engenharia de Materiais (PPGCEM),  
Universidade Tecnológica Federal do  
Paraná (UTFPR-LD), Londrina – PR

### **Edvani Curti Muniz**

Departamento de Química, Universidade  
Estadual de Maringá (UEM), Maringá - PR  
Departamento de Química, Universidade  
Federal do Piauí (UFPI), Campus  
Universitário Ministro Petrônio Portella,  
Teresina - PI  
Programa de Pós-graduação em Ciência  
e Engenharia de Materiais (PPGCEM),  
Universidade Tecnológica Federal do  
Paraná (UTFPR-LD), Londrina PR

## 6.1 INTRODUÇÃO

Este capítulo aborda uma nova classe de materiais nanoestruturados que apresenta um enorme potencial de aplicação em diversas áreas, especialmente em liberação sustentada de solutos. Essa nova classe é obtida por meio da integração de dois importantes grupos de materiais poliméricos, os hidrogéis e as nanofibras eletrofiadas. Os primeiros relatos na literatura científica sobre hidrogéis foram feitos por Wichterle e Lím,<sup>1</sup> e datam da década de 1960. Por outro lado, o fenômeno eletrodinâmico, ou seja, o movimento de um fluido (e.g., solução polimérica ou polímero fundido) como resposta a um potencial elétrico externo aplicado é conhecido há mais de um século.<sup>2</sup> Apesar disso, a sua relevância na produção de nanofibras começou a ser demonstrada somente nas últimas décadas. É importante perceber que apesar dos inúmeros avanços realizados em ambas as temáticas, muitas aplicações práticas desses materiais ainda são limitadas por uma série de fatores, sejam eles mecânicos, físico-químicos ou biológicos.<sup>3,4</sup> Assim, os tópicos mencionados (hidrogéis e nanofibras eletrofiadas) continuam despertando o interesse acadêmico, científico e industrial no desenvolvimento de novos materiais poliméricos com potencial econômico.

Nesse cenário, compósitos de hidrogéis e fibras eletrofiadas apresentam como principal diferencial a combinação/sinergia das várias propriedades desejáveis de ambos os materiais, possibilitando, assim, soluções para as limitações inerentes a cada classe. Dessa forma, a capacidade de intumescimento, a biocompatibilidade, a consistência macia, a flexibilidade e a elasticidade dos hidrogéis podem ser associadas à elevada área específica, porosidade, baixa densidade e presença de poros interconectados, características das nanofibras obtidas por eletrofiação.<sup>5</sup> De acordo com a literatura, diferentes nomenclaturas tem sido empregadas para esses novos materiais híbridos, incluindo os seguintes termos em inglês: “*hydrogel nanofiber*”,<sup>6</sup> “*electrospun hydrogel*”,<sup>5</sup> “*nanofibrous hydrogel*”,<sup>7</sup> “*hybrid hydrogel nanofibers*”.<sup>8</sup>

Para exemplificar a relevância da temática, alguns dados cienciométricos obtidos utilizando diferentes termos de pesquisa (“*hydrogel*”, “*electrospun nanofiber*”, “*hydrogel nanofiber*” e “*electrospun hydrogel*”) na base de dados “Web of Science” (consulta feita na data de 25/10/2022) são apresentados na Figura 6.1A. Nota-se que o número de publicações relacionadas aos termos isolados (hidrogéis ou nanofibras eletrofiadas) é expressivo e tem aumentado de forma consistente ao longo dos anos, sendo que o primeiro conta com mais de 84 mil publicações e o último aproximadamente 9,7 mil. Por outro lado, como esperado, números ainda modestos de publicações foram encontrados para esses novos materiais híbridos, mesmo utilizando diferentes termos de busca, conforme mostrado na Figura 6.1B. No entanto, o crescente número de trabalhos ao longo da última década reflete a importância e potencial que essa classe tem apresentado no desenvolvimento de novos materiais poliméricos.

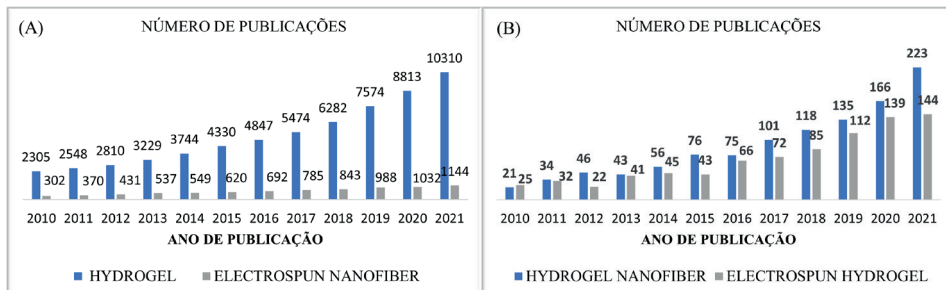


Figura 6.1. Gráficos do número de publicações em função do ano, no intervalo de 2010-2021, para diferentes termos de busca na base de dados Web of Science: (A) *hydrogel* e *electrospun nanofiber* e (B) *hydrogel nanofiber* e *electrospun hydrogel*. Busca realizada em 25/10/2022.

Utilizando o termo de busca *“hydrogel nanofiber”* e refinando os resultados com o termo *“drug delivery”*, foram encontrados 191 documentos, dos quais 16% (31 documentos) foram publicados em 2020 e, aproximadamente 80% (154 trabalhos) publicados desde 2015. Verifica-se que a temática envolve áreas como ciência de polímeros, biomateriais, ciência dos materiais, química, farmácia, nanotecnologia, entre outras. Os países que lideram em número de publicações são China, Estados Unidos, Japão, Coreia do Sul, Índia e Canadá, os quais em conjunto são responsáveis por mais de 90% das publicações. Os dados supracitados refletem a abrangência multi- e transdisciplinar da temática bem como o interesse global no desenvolvimento de dispositivos para o transporte e a entrega de solutos baseados em hidrogéis eletrofiados e/ou híbridos dessas classes.

No que concerne aos aspectos estruturais básicos, os hidrogéis pertencem a uma classe de materiais que é formada por redes tridimensionais de polímeros reticulados de origem natural ou sintética, que são capazes de absorver grandes quantidades de água e fluidos biológicos (intumescimento), sem perder sua rede tridimensional.<sup>9</sup> Dessa forma, são constituídos por cadeias poliméricas que formam ligações cruzadas (Fig. 6.2A) na presença de agentes de reticulação.<sup>10</sup> Nesse cenário, os agentes de reticulação são encarregados pela manutenção da estrutura tridimensional dos hidrogéis que podem ser reticulados física ou quimicamente. Na reticulação física (Fig. 6.2B) os hidrogéis possuem junções de domínios físicos unidos por ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, interações eletrostáticas entre outras interações intermoleculares. Hidrogéis quimicamente reticulados (Fig. 6.2C), são obtidos na presença de um agente de reticulação encarregado de formar as ligações covalentes com o polímero.

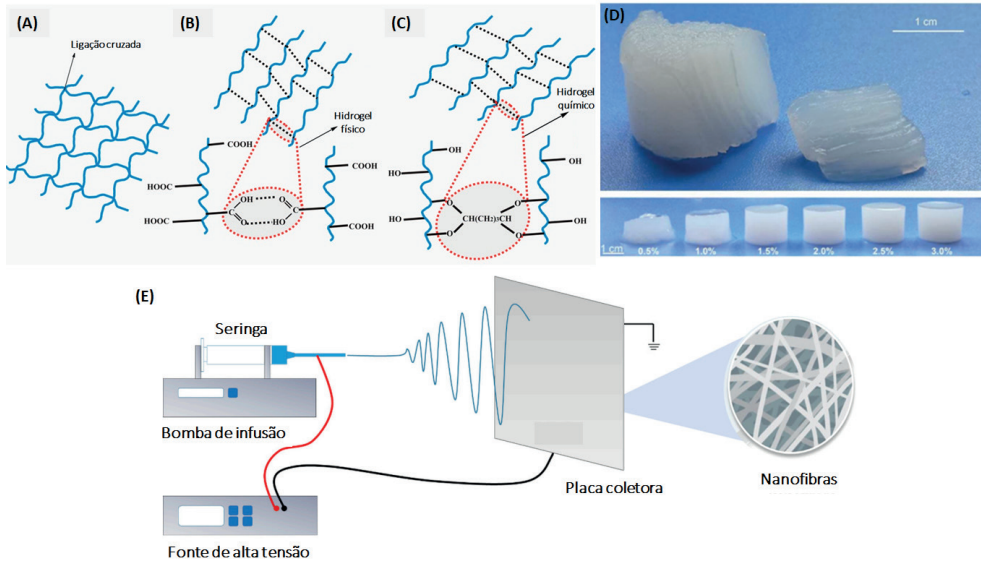


Figura 6.2. Representação de hidrogéis obtidos por reticulação (A) química - ligações covalentes; (B) física - interações eletrostáticas; (C) física - interações hidrofóbicas. Adaptadas da referência <sup>11</sup>unequal absorption along the gastrointestinal (GI) sob os termos da licença Creative Commons 4.0 (CC BY). Copyright 2017 M. Rizwan, *et al.* (D) Fotografias digitais dos hidrogéis de quitosana em diferentes concentrações. Adaptada da referência <sup>12</sup> sob os termos da licença Creative Commons 4.0 (CC BY). Copyright 2015 J. Nie, *et al.* (E) Esquema de um sistema de eletrofiação e seus principais componentes para a formação de uma manta nanofibrosa.

Os hidrogéis também podem ser classificados quanto à carga iônica (neutros, catiônicos, aniônicos e anfífilos) e com relação aos métodos de preparação (homopolímero, copolímero, multipolímero, dentre outros).<sup>9</sup> Com relação à estrutura física, por sua vez, os hidrogéis podem ser amorfos, semicristalinos, supramoleculares ou formados por agrupamentos hidrocoloidais.<sup>9</sup> A quantidade de água ou agentes biológicos adsorvidos pelos hidrogéis geralmente está correlacionada com a hidrofiliabilidade das cadeias e com a densidade de agente de reticulação utilizada na síntese. Com relação aos os métodos de modificação de hidrogéis, destacam-se as técnicas de aumento da rede polimérica interpenetrante (IPN),<sup>13</sup> aumento da densidade de núcleos de reticulação,<sup>14</sup> correlação entre compostos orgânico-inorgânicos, e desenvolvimento de sistemas de *scaffolds* porosos na engenharia de tecidos.<sup>15</sup>

Dentre as principais características dos hidrogéis (Fig. 6.2D), destaca-se a capacidade de intumescimento ao entrar em contato com a água e/ou fluidos corporais e, a partir disso, liberar de forma sustentada os fármacos impregnados/encapsulados no material.<sup>16</sup> Ademais, os hidrogéis possuem características desejáveis e que possibilitam diversas aplicações. Algumas dessas características vantajosas são sua semelhança à matriz extracelular (MEC),<sup>16</sup> biocompatibilidade, porosidade, biodegradabilidade e estrutura tridimensional.<sup>17</sup> Porém, seu baixo desempenho mecânico, especialmente em se tratando

de hidrogéis baseados em biopolímeros, limita consideravelmente a sua utilização em diversas aplicações.<sup>18</sup>

As nanofibras, por outro lado, são filamentos poliméricos com diâmetros inferiores a 1 µm. Estes materiais ultrafinos apresentam características únicas, tais como a elevada área superficial por unidade de volume, elevada porosidade, elevada flexibilidade.<sup>19</sup> Assim, são materiais promissores em aplicações voltados ao campo biomédico, engenharia de tecidos, processos industriais, meios filtrantes de alta eficiência, vestuários de proteção, catalisadores, materiais adsorventes, sensores e no armazenamento de energia.<sup>19</sup>

Nesse sentido, várias técnicas para a fabricação de nanofibras vem sendo desenvolvidas, tais como fiação a jato de ar, fiação centrífuga, separação de fases e eletrofiação.<sup>20</sup> Sem dúvidas, a eletrofiação se destaca devido ao seu simples esquema de produção, reprodutibilidade, controle sobre o diâmetro e morfologia das nanofibras,<sup>21</sup> conforme discutido em maiores detalhes no Capítulo 2.

Adicionalmente, o fato das fibras apresentarem diâmetros em escala submicro e/ou nanométrica lhes confere maior biocompatibilidade do que a observada em fibras de diâmetros maiores, pois normalmente maiores áreas específicas favorecem a adesão e proliferação celular (maiores detalhes no Capítulo 7).<sup>22</sup> Apesar disso, as nanofibras apresentam alguns problemas quando empregadas diretamente na entrega e liberação sustentada de fármacos. Como exemplo, pode-se citar a liberação instantânea ou descontrolada dos fármacos (*burst release*),<sup>23</sup> gerando picos de concentração do ativo no organismo, e muitas vezes ocasionando graves efeitos colaterais. Esses mesmos problemas podem ser observados em hidrogéis com polímeros de alta expansão, ou seja, com baixos graus de reticulação.<sup>5</sup>

A combinação das nanofibras e hidrogéis ocorre por meio do revestimento das nanofibras pelo hidrogel através de forças mecânicas ou sistemas reacionais. As forças mecânicas podem ser a pressão, a agitação ou mesmo o vácuo. Já os sistemas reacionais fazem a junção dessas classes de materiais através da imersão das fibras em uma solução contendo monômeros que darão origem ao hidrogel ou em uma solução polimérica para posterior reticulação.<sup>24</sup>

O revestimento de nanofibras com um hidrogel pode ser empregado como uma estratégia para mitigar os problemas de irregularidade na entrega de solutos e estabelecer uma liberação uniforme ao longo do tempo.<sup>23,25</sup> Os compósitos de fibras com hidrogel podem apresentar diferentes estruturas desde as laminadas, onde são intercaladas as fibras com o hidrogel na forma de lâminas, até as estruturas homogêneas, nas quais as fibras são distribuídas de maneira uniforme por todo o hidrogel.<sup>24</sup> Nesse cenário, diferentes técnicas tem sido empregadas para a obtenção de compósitos hidrogel-nanofibras, como ultrassom, homogeneização e tratamento químico,<sup>26</sup> e reticulação UV *in situ*.<sup>27</sup> Em um processo típico, as nanofibras são obtidas pela técnica de eletrofiação que permite a produção de fibras curtas quase que monodispersas,<sup>28</sup> e que é crucial para controlar e estudar as interações

célula-fibra.<sup>29</sup> Na sequência, realiza-se o revestimento das nanofibras formadas por um hidrogel e por fim, a pode-se ainda efetuar a reticulação das nanofibras previamente eletrofiadas.<sup>30</sup>

Nanofibras revestidas por hidrogéis têm sido estudadas na entrega sustentada de diferentes anti-inflamatórios,<sup>23</sup> anticancerígenos<sup>25</sup> e antibióticos.<sup>31</sup> Esses fármacos podem ser administrados por via oral como no caso de antitérmicos e anti-inflamatórios,<sup>23</sup> uso tópico no tratamento ocular<sup>31</sup> ou cutâneo, por exemplo, no tratamento de queimaduras,<sup>32</sup> ou ainda por via parenteral endovenosa como é o caso dos medicamentos destinados ao tratamento oncológico para regiões específicas.<sup>33</sup>

Além da área biomédica, os hidrogéis contendo nanofibras eletrofiadas têm sido aplicados em outras áreas tecnologicamente importantes, incluindo a agricultura, como condicionadores de solos e carreadores de nutrientes para plantas,<sup>34</sup> e no meio ambiente, onde os hidrogéis podem atuar como adsorventes de poluentes (*e.g.*, corantes e de íons metálicos)<sup>35</sup> e em ambientes aquáticos,<sup>36</sup> na remediação de efluentes industriais.<sup>37</sup>

Os tópicos subsequentes abordam os processos de obtenção dessa nova classe de materiais, os mecanismos de liberação envolvidos e algumas aplicações ambientais, biomédicas e agrícolas. Aos leitores que buscam um escopo mais amplo sobre aplicações desses materiais recomenda-se a leitura do artigo de revisão recentemente publicado por Ghosh *et al.*<sup>30</sup>

## 6.2 OBTENÇÃO DE HIDROGÉIS A PARTIR DA TÉCNICA DE ELETROFIAÇÃO OU CONTENDO FIBRAS ELETROFIADAS

Diferentes materiais têm sido empregados na produção de hidrogéis, conforme apresentado na Tabela 6.1. De um modo geral, os materiais podem ser divididos em naturais e sintéticos. A obtenção de hidrogéis à base de gelatina, por exemplo, é reportada como sendo vantajosa para a adesão celular, assim como para o melhoramento das suas propriedades de degradação, aumentando a suscetibilidade enzimática após implantação no organismo.<sup>38</sup> Ademais, a gelatina destaca-se na produção de hidrogéis não somente pela sua biocompatibilidade e biodegradabilidade, mas também por ser tratar de um polímero de baixo custo.

Tabela 6.1. Alguns materiais utilizados na produção de hidrogéis.

| Origem    | Polímero                          |
|-----------|-----------------------------------|
| Natural   | Gelatina                          |
| Natural   | Agarose                           |
| Natural   | Quitosana                         |
| Natural   | Alginato                          |
| Sintética | Poli(etileno glicol) (PEG)        |
| Sintética | Poli(álcool vinílico) (PVA)       |
| Sintética | Poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP) |

O desempenho de materiais à base de hidrogéis depende principalmente de dois fatores críticos: i) alto teor de líquido que beneficia a transferência da substância, e ii) a resistência mecânica da rede de fase sólida que determina a estabilidade estrutural dos hidrogéis. Entre os reforços fibrosos, as nanofibras podem não apenas melhorar a resistência mecânica, por meio do aumento da dissipação de tensão ao longo das interfaces entre nanofibras e hidrogéis, como também podem melhorar muito o desempenho mecânico e expandir as aplicações na área de materiais, devido às características vantajosas das nanofibras como: i) estrutura tridimensional; ii) alta relação comprimento-diâmetro; iii) elevada área superficial; iv) alta porosidade; v) características químicas, físicas e mecânicas das nanofibras.<sup>39-41</sup>

A associação de mantas de fibras eletrofiadas, em camadas, com hidrogéis tem sido considerada uma maneira eficiente para a fabricação dos sistemas híbridos. Xu *et al.*,<sup>42</sup> por exemplo, reportaram o revestimento de mantas nanofibrosas de poli(ácido L-lático) (PLA) ou poli(L-lactídeo) (PLLA) com solução precursora de poli(lactideo-co-óxido de etileno fumarato) (PLEOF) e hidroxiapatita (HA). Após o revestimento, as mantas foram empilhadas em camadas e prensadas. Finalmente, o hidrogel PLEOF laminado com nanofibras reforçado com PLA ou PLLA foi obtido após reticulação por fotopolimerização.<sup>42</sup> Assim, podem ser preparados materiais com estruturas uniformes e maiores resistências mecânicas. Por exemplo, Yang *et al.*<sup>43</sup> prepararam membranas nanofibrosas de policaprolactona (PCL) e gelatina metacrilada (mGLT) (PCL/mGLT) por eletrofiação biaxial com duas fontes de alimentação de alta tensão alinhadas em posições opostas.<sup>43</sup> Em seguida, a solução do fotoiniciador fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinato de lítio ativado por luz visível na faixa entre 450 e 490 nm foi completamente adicionada nas membranas de PCL/mGLT, e a reticulação do mGLT foi fotoativada.

Portanto, uma maneira simples de se produzir hidrogéis utilizando a eletrofiação consiste em primeiramente eletrofiar as fibras e, posteriormente, promover a sua reticulação. Neste contexto, a eletrofiação do colágeno dissolvido em solventes orgânicos é amplamente utilizada para a fabricação de nanofibras anisotrópicas.<sup>44</sup> No entanto, essas fibras são solúveis em água e requerem reticulação antes de serem utilizadas como suportes para cultura de células, por exemplo. Solventes orgânicos apróticos, altamente polares, como o hexafluoroisopropanol (HFIP) ou 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) podem ser utilizados na obtenção de uma solução de colágeno altamente viscosa, tendo em vista o fato da viscosidade da solução polimérica ser um fator determinante na eletrofiação.<sup>45-47</sup> No entanto, esses solventes interferem nas ligações de hidrogênio entre as moléculas de colágeno e destroem a estrutura helicoidal tripla ordenada. Portanto, as fibras de colágeno obtidas por eletrofiação são desnaturadas em fibras de gelatina, que se dissolvem em água a menos que sejam devidamente tratadas com agentes de reticulação química, conforme discutido por Xing *et al.*<sup>48</sup>

No estudo realizado por Wakuda *et al.*<sup>44</sup> foram produzidas nanofibras do tipo núcleo-casca (do inglês, *core-shell*) nas quais o núcleo foi formado a partir de uma solução aquosa de colágeno, e a casca a partir de uma solução de PVP, polímero solúvel em água, conforme mostrado na Figura 6.3. Posteriormente, o colágeno do núcleo foi submetido à gelificação por incubação em meio básico. Além disso, a casca do PVP foi removida por lavagem em água para obtenção das fibras de hidrogel de colágeno sem a necessidade de reticulação química ou térmica. A concentração da solução de colágeno foi mantida constante em 1%, pois a viscosidade da solução deve ser tal que ela possa ser eletrofiada. Ao mesmo tempo, a concentração da solução de PVP variou entre 7,5 e 40 % (m/v), sendo que o melhor resultado foi obtido para a concentração de 40% (m/v).

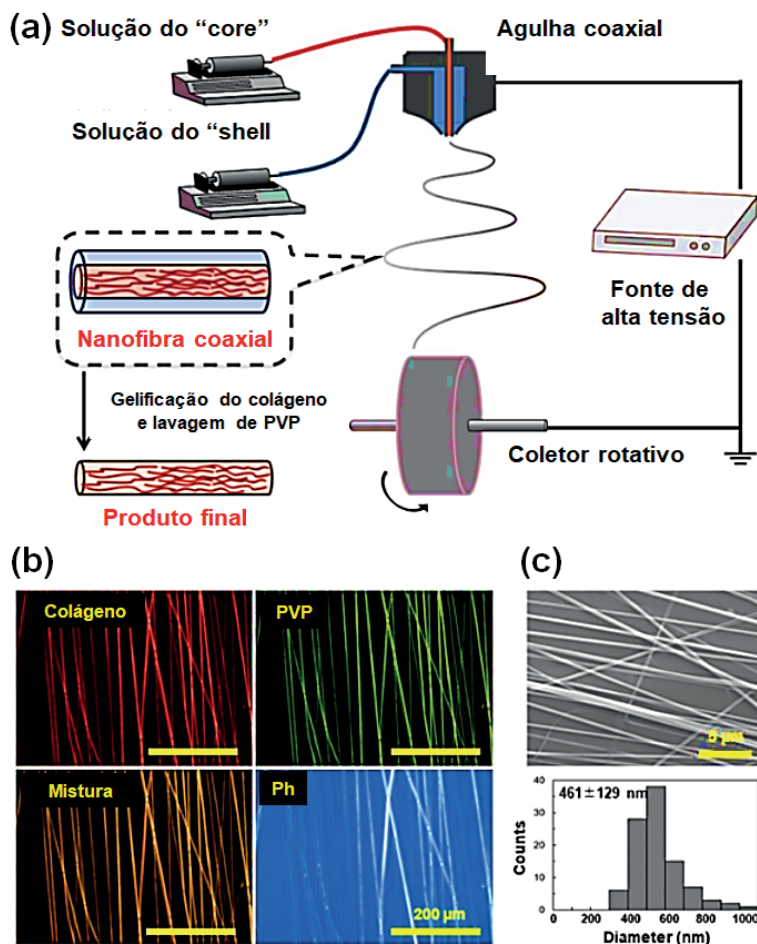


Figura 6.3. Fabricação de nanofibras de hidrogel de colágeno: (a) ilustração esquemática dos processos de eletrofição e gelificação; (b) análise morfológica de fibras coaxiais eletrofiadas. Rodamina B (vermelho) e uranina (verde) foram adicionados a 1% de solução de colágeno (núcleo) e 40% de solução de PVP (casca), respectivamente. Escala = 200 μm; (c) imagem MEV e distribuição de diâmetros de fibras eletrofiadas. Escala = 5 μm. Adaptada da referência <sup>44</sup> sob os termos da licença Creative Commons 4.0 (CC BY). Copyright 2018 Y. Wakuda, *et al.*



Para além do melhoramento das propriedades físico-químicas do material, os autores também verificaram que as células endoteliais da veia umbilical humana cultivadas nas fibras de hidrogel de colágeno apresentaram orientação ao longo da direção da fibra.<sup>4</sup> Dessa forma, a tecnologia empregada traz uma estratégia que elimina a realização de processos de reticulação química e térmica, sendo, portanto, promissora no desenvolvimento de materiais médicos com anisotropia semelhante à da MEC nativa.

Os resultados até então obtidos deixam claro que a união da técnica de eletrofiação com a estrutura 3D do hidrogel leva à obtenção de materiais com melhores propriedades mecânicas e ecologicamente amigáveis, podendo ser empregados em diversas áreas, como agricultura, meio ambiente e na biomedicina.

### **6.3 MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE SOLUTOS A PARTIR DE HIDROGÉIS CONTENDO FIBRAS ELETROFIADAS**

A eletrofiação aplicada à entrega de fármacos proporciona a produção de sistemas que apresentam alta eficiência de encapsulação, alta capacidade de carga e podem modular o mecanismo de liberação dos solutos. Esses benefícios são oferecidos devido a flexibilidade de escolha dos materiais e dos ativos.<sup>49,50</sup> Materiais como polímeros naturais, sintéticos ou blendas têm sido utilizados para produzir hidrogéis contendo fibras eletrofiadas e fármacos das mais diversas classes.<sup>51</sup> A escolha dos materiais para eletrofiação influencia diretamente no controle, difusão e distribuição do princípio ativo. Isso ocorre porque essas matrizes são susceptíveis aos estímulos de intumescimento, erosão e/ou degradação quando em contato com fluídos externos, o que pode aumentar, diminuir ou controlar os percentuais do princípio ativo liberado em determinado período.<sup>52</sup>

A liberação/dissolução do princípio ativo a partir de matrizes sólidas pode ser descrita por modelos cinéticos que atuam na compreensão da influência dos parâmetros avaliados, bem como na elucidação do mecanismo de liberação. Dessa forma, a modelagem matemática da distribuição do soluto tem um potencial significativo para facilitar o desenvolvimento do produto e ajudar a entender o comportamento de liberação de formas complexas.<sup>53,54</sup> Os modelos matemáticos comumente usados para determinar o perfil de liberação/dissolução de solutos são: cinética de ordem zero,<sup>55</sup> cinética de primeira ordem,<sup>53</sup> Hixon-Crowell,<sup>56</sup> modelo de Higuchi<sup>54</sup> e modelo Korsmayer-Peppas.<sup>57</sup> O modelo de difusão/partição, desenvolvido por Reis *et al.*<sup>58</sup> também merece destaque, pois este frequentemente pode ser aplicado a perfil inteiro de liberação de um soluto e não somente a parte dele.

Nesse cenário, vários trabalhos têm sido direcionados à obtenção de sistemas para a liberação sustentada de solutos. Por exemplo, fibras de PLLA carregadas com cloridrato de vancomicina foram eletrofiadas e incorporadas a hidrogéis à base de fibroína de seda/pectina oxidada, formando um sistema híbrido de hidrogel/fibras, o qual foi desenvolvido

para prevenir infecções ósseas.<sup>59</sup> As fibras produzidas apresentaram natureza hidrofóbica e serviram de barreira física para diminuir a liberação do fármaco. Nas primeiras 24 horas, as fibras liberaram cerca de 14% de cloridrato de vancomicina. Comparado com outros hidrogéis, o sistema eletrofiado apresentou uma menor percentagem de fármaco liberado, devido à presença das fibras, demonstrando maior interação fibra-fármaco. A liberação do fármaco no sistema gel/fibra foi influenciada pela degradação do polímero, intumescimento do hidrogel e natureza hidrofóbica das fibras. Os dados obtidos no estudo de liberação foram analisados por meio de modelos cinéticos, e o modelo de ordem zero foi o que melhor se ajustou aos dados, com constante de velocidade:  $k = 3,307 \text{ mol.L/h}$ ;  $R^2 = 0,98$ .

Nanofibras de hidrogel da polpa de carboximetilcelulose (CMSP) obtida a partir da palmeira sagu (*Metroxylon sago*) foram preparadas para a incorporação de azul de metileno (AM). Para isso, foi realizada a dissolução de CMSP e do poli(óxido de etileno) (PEO) em água a temperatura ambiente em diferentes proporções (CMSP/PEO na faixa de 1:0, 3:1, 1:1 e 1:3). A eletrofiação das soluções foi realizada a temperatura ambiente empregando-se uma tensão de 20 kV, 15 cm de distância entre a ponta da agulha e o coletor metálico e fluxo variando entre 0,6 e 1,2 mLh<sup>-1</sup>. A partir das condições de eletrofiação otimizadas, foram preparadas as nanofibras de CMSP/PEO para posterior obtenção de nanofibras de hidrogel. Na etapa final realizou-se a reticulação. Para isso, diferentes concentrações de ácido cítrico e diferentes temperaturas foram avaliadas.<sup>60</sup> Neste e em vários outros trabalhos reportados na literatura, o AM tem sido utilizado como um soluto modelo em processos de adsorção de corantes devido às suas características hidrofílicas/hidrofóbicas.<sup>61</sup> Os ensaios com variação de pH são importantes para simular os ambientes fisiológicos ao longo do trato gastrointestinal humano, começando com a saliva a pH 5-6, estômago a pH 1-3, intestino delgado a pH 6,6-7,5 e cólon a pH 6,4 -7,0. Nos primeiros 30 minutos do ensaio de liberação do AM, observaram-se percentuais cumulativos semelhantes (~5%) em todos os pHs. Contudo, no decorrer do ensaio foi observado que para pHs mais altos, maiores foram os percentuais acumulados da molécula modelo. Após 2880 minutos foi liberado cerca de 21% do AM em pH 8,0. Por outro lado, em pH 1,2 foi liberado apenas cerca de 9,0%. O AM, por ser catiônico, tem a sua liberação influenciada pelo pH do meio. Em meio ácido, devido à alta concentração de prótons, a tendência é ocorrer um equilíbrio entre o AM e o meio protonado, levando a uma redução na liberação de AM.<sup>60</sup> Com o aumento do pH do meio, tende a ocorrer pressão osmótica o que proporciona a liberação do AM da rede de hidrogel através dos canais e poros das nanofibras. De maneira geral, as nanofibras eletrofiadas apresentaram baixos percentuais de liberação do AM, o que pode estar associada à presença de ligações cruzadas entre as nanofibras. O material obtido apresenta potencial aplicação no prolongamento do tempo de retenção de moléculas com estruturas semelhantes, de interesse biomédico, por exemplo, bem como na redução da frequência entre as doses.<sup>60</sup>

Um sistema para a liberação da proteína albumina sérica bovina (BSA) foi desenvolvido, tendo como composição fibras eletrofiadas de PCL associadas a hidrogéis de poli(etileno glicol)-poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PEGPCL).<sup>62</sup> Nos momentos iniciais do estudo de liberação não foi observado o efeito *burst release* (liberação instantânea do soluto), sendo liberada aproximadamente 7% da BSA. Além disso, no decorrer do estudo foi observado uma liberação estável e sustentada por mais de dois meses. A redução do percentual de liberação da BSA pode estar relacionada com a barreira de difusão fornecida pelas fibras eletrofiadas. Dessa forma, o caráter hidrofóbico reduz o intumescimento do hidrogel, bem como as taxas de penetração de água, resultando em uma liberação uniforme e prolongada. Ademais, o mecanismo de liberação desses sistemas é provavelmente influenciado pela degradação do polímero, pela hidrofobicidade/hidrofilicidade, e pela difusão da proteína. Para os estudos cinéticos foi aplicada a lei de potência desenvolvido por Peppas *et al.*<sup>57</sup> para analisar os primeiros 60% da liberação do fármaco e para obter coeficientes de difusão efetivos ( $n$ ). Além disso, uma versão simplificada da Lei de Fick para difusão também foi aplicada. Logo, o uso das fibras eletrofiadas podem modular a liberação do hidrogel e fornece um método para controlar a liberação de ativos hidrofílicos.<sup>62</sup>

*Scaffolds* de nanofibras eletrofiadas de poli(ácido láctico) (PLA) e poliglicerol hiper ramificado (PHR) com alto grau de intumescimento foram produzidos para incorporar a curcumina (Cur) e obter uma liberação sustentada para aplicações na cicatrização de feridas.<sup>63</sup> Foram obtidos dois sistemas PLA/PHR/Cur e PLA/Cur. Destes, em 72 horas foi liberado cerca de 32 e 21  $\mu\text{g/mL}$  de Cur, respectivamente. O primeiro sistema apresentou maior percentual de liberação, que é atribuído ao intumescimento das fibras. Tal característica está relacionada com a solubilidade do polímero, principalmente com a hidrofilicidade e alta capacidade de retenção de água do PHR, que propicia melhores mecanismos de difusão do fármaco seguido de liberação sustentada.<sup>63</sup>

*Scaffolds* laminados foram preparados a partir de fibras eletrofiadas de PCL/gelatina e hidrogel de alginato/sulfato de alginato para o carregamento de nanopartículas de Kartogenina-PLGA (KTG-NPs).<sup>64</sup> As nanopartículas foram preparadas pelo método de evaporação da emulsão (O/W - *single oil-in-water*).<sup>65</sup> Para a obtenção das nanofibras, soluções separadas de PCL e Gelatina (70:30) em uma mistura de ácido acético/ácido fórmico (90:10) com uma concentração total de polímero de 15% (m/V) foram preparados. Os hidrogéis foram obtidos vertendo-se 75  $\mu\text{L}$  de uma solução de 2% (m/V) alginato/sulfato de alginato (1:1 m/m) contendo as KGN-NPs (0,3% m/V) em uma placa de poço de 8 mm. Após a reticulação do hidrogel, o excesso de solução de  $\text{CaCl}_2$  foi suavemente removido. Por fim, os *scaffolds* foram preparados com três (compósito 1) e cinco (compósito 2) camadas de nanofibras/hidrogéis intercalados, conforme Figura 6.4.

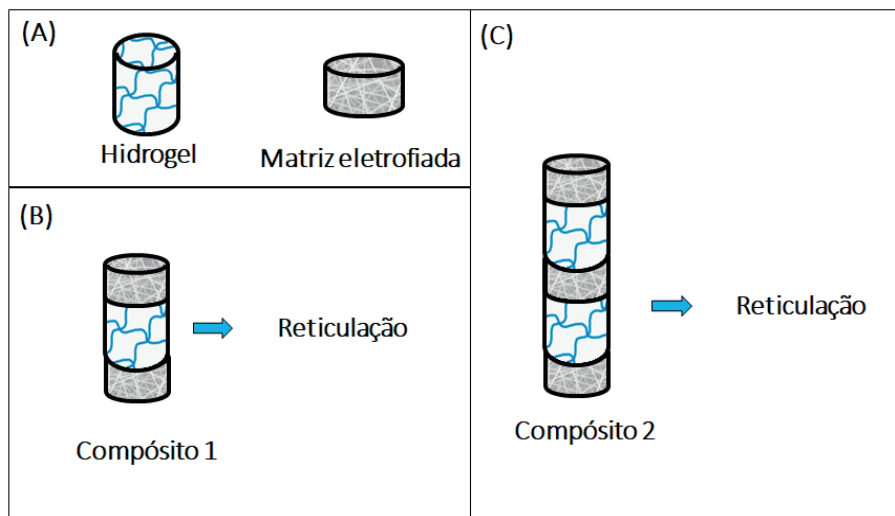


Figura 6.4. Ilustração esquemática da formação de hidrogel e compósitos com as nanofibras eletrofiadas. (A) Representação do hidrogel e da matriz eletrofiada, (B) arquitetura do compósito 1 e (C) arquitetura do compósito 2.

As fibras eletrofiadas carregadas com a KTG-NPs foram adicionadas ao hidrogel, o que melhorou suas características mecânicas e propiciou uma liberação linear e sustentada de KGN dentro de 30 dias com redução do *burst release* inicial (12% vs. 20%). Foi observado que 14% do KTG foi liberado nas primeiras 24 horas de ensaio, o que indica um efeito *burst release* insignificante. Em 30 dias, 42% do KTG foi liberado, associado a um perfil de liberação sustentado e linear. O modelo cinético que melhor se ajustou ao sistema foi o de Korsmeyer-Peppas,<sup>57</sup> indicando que o mecanismo de liberação é baseado na difusão de KTG e degradação da matriz, sendo que o valor do ' $n$ ' (expoente de difusão) indicou difusão Fickiana.<sup>64</sup>

Nanofibras eletrofiadas de acetato de celulose carregadas com ibuprofeno foram revestidas com hidrogel de poliacrilamida.<sup>23</sup> A vantagem do uso do hidrogel para revestir as nanofibras carregadas com ibuprofeno está relacionada com a sua capacidade de aumentar a quantidade de fármaco liberado, tendo em vista o seu potencial de intumescimento. As nanofibras de hidrogéis preparadas no referido estudo liberaram o fármaco de forma sustentada em um período de 8 horas de ensaio. Trata-se, portanto, de um intervalo de liberação significativamente superior ao observado em formulações convencionais do mesmo fármaco (2 h). O mecanismo de liberação convencional do ibuprofeno facilita a rápida absorção com uma meia-vida de eliminação relativamente curta, o que causa uma administração de três ou quatro vezes ao dia para manter as concentrações plasmáticas eficazes durante 24 horas. O perfil de liberação sustentada, apresentado pelas nanofibras carregadas com o ibuprofeno, proporciona um progresso para a entrega deste fármaco.<sup>23</sup> De fato, mesmo em estudos envolvendo apenas a incorporação do ibuprofeno em nanofibras

de dextrano e PVP observou-se uma melhoria no tempo de entrega deste fármaco que é insolúvel em água.<sup>66</sup> Dessa forma, a combinação de nanofibras e hidrogéis tende a potencializar esse efeito.

Hidrogéis de fibras reticuladas com o PVA foram eletrofiadas com a finalidade de obter um sistema de liberação sustentada do *Procion Blue* como modelo de fármaco.<sup>5</sup> Quanto aos diâmetros médios, dois tipos de fibras foram obtidas: finas e espessas. As fibras finas (com menores diâmetros) liberaram 100% do fármaco após 10 dias. Por outro lado, as fibras espessas (com diâmetros maiores) necessitaram de 20 dias. Tal efeito pode estar relacionado ao fato das fibras finas apresentarem uma maior área superficial em contato com a solução tampão, o que leva a um intumescimento mais eficiente das fibras. Para os hidrogéis de PVA compostos por fibras finas e espessas, o efeito *burst* foi observado nos primeiros 4 dias e cerca de 80% e 67% do fármaco foi liberado das fibras finas e espessas, respectivamente. A observação está relacionada à natureza hidrofílica do PVA, que mostrou alto intumescimento. Com a finalidade de reduzir o efeito *burst release*, a superfície das fibras foi fluorada a fim de aumentar a hidrofobicidade. Após o processo de fluoração, foi observada a liberação de cerca de 20 e 13% do fármaco das fibras espessas e finas, respectivamente. Comparado os sistemas sem e com a modificação por fluoração, foi observado resultado oposto. Tal resultado pode estar associado ao fato das fibras finas oferecerem mais sítios disponíveis para modificação, resultando em uma maior hidrofobicidade da superfície e, conseqüentemente, a modificação no mecanismo de liberação do soluto. A cinética de liberação do hidrogel PVA carregado com *Procion Blue* foi investigada usando a equação de Peppas *et al.*,<sup>57</sup> sendo os coeficientes de difusão calculados com base no ajuste de 20% e 60% da liberação do ativo. Quando 20% do soluto havia sido liberado, o valor de  $n$  foi 9,74, indicando transporte de caso II, situação próxima à liberação sustentada, ou seja, a taxa de fármaco liberada é praticamente constante com o decorrer do tempo (a velocidade de liberação independe da concentração). Para 60%, o valor de  $n$  foi 0,71 relacionado ao transporte não-Fickiano ou anômalo que resulta de contribuições simultâneas de difusão e relaxamento da matriz.<sup>5</sup>

Sistemas de empilhamento de hidrogéis e fibras eletrofiadas camada por camada tem sido projetados para melhorar as propriedades mecânicas de dispositivos médicos que são utilizados para carreamento de fármacos. Nanofibras de hidrogel em bicamadas de PVA/ácido poliacrílico (PVA/PAA) foram fabricadas para incorporar doxorrubicina (DOX) e claritromicina (CLA) para tratamento do osteossarcoma.<sup>67</sup> Usando apenas fibras de PAA, foi observada uma rápida liberação de CLA, atingindo 100% de liberação após 24 horas. Quando o sistema em bicamadas PAA/PVA foi utilizado, ocorreu uma redução na taxa de liberação do fármaco. Esse efeito foi atribuído à existência de ligações cruzadas entre as camadas, o que possibilitou um maior aprisionamento do CLA. Para o sistema em bicamadas contendo DOX, foi observada uma taxa de liberação muito pequena, sendo atribuída à reticulação entre as camadas que melhor aprisionaram o fármaco. Assim,

aplicação da técnica de eletrofição para produzir nanofibras, bem como o uso combinado através da reticulação e das diferenças no grau de hidrofiliabilidade dos polímeros podem modular o percentual de liberação na entrega dupla de fármacos, além de promover efeito sinérgico.<sup>67</sup>

Uma série de hidrogéis tipo IPN (rede polimérica interpenetrante) foi preparada por Zhang *et al.*<sup>68</sup> baseados em poli(acrilamida) (PAM) quimicamente reticulada e alginato fisicamente reticulado. O material resultante foi avaliado quanto à liberação de agrotóxico (acetamiprid) e de fertilizante (uréia). Os autores verificaram que os hidrogéis liberaram 34,4% do agrotóxico e 56,9% do fertilizante, durante 54 e 30,5 h, respectivamente, mostrando lenta liberação de ambos. No trabalho, os perfis de difusão do agrotóxico e do fertilizante foram avaliados utilizando o modelo de partição-difusão proposto por Reis *et al.*<sup>58</sup>, apresentando boa correlação com os dados experimentais ( $R^2 > 0,99$  para o agrotóxico; e  $R^2 > 0,95$  para o fertilizante). Valores de outros parâmetros associados ao modelo foram também obtidos, tais como a constante de velocidade de liberação ( $k_R$ ), e a medida da afinidade de cada um dos solutos com o hidrogel e o solvente, dada pelo parâmetro  $a$ , os quais foram utilizados na discussão dos resultados.

## 6.4 USO DE HIDROGÉIS BASEADOS EM FIBRAS ELETROFIADAS NA AGRICULTURA E MEIO AMBIENTE

O uso dos hidrogéis na agricultura tem-se demonstrado promissor na aplicação em sistemas solo-planta. Tal interesse está relacionado às suas características de “condicionadores do solo”,<sup>69</sup> contribuindo no aumento da capacidade de retenção de água no solo, reduzindo assim a frequência de irrigação.<sup>70</sup> A aplicação de hidrogéis superabsorventes contendo nutrientes para as plantas pode também reduzir perdas destes nutrientes por lixiviação.<sup>69</sup>

Baseando-se nas diversas abordagens tecnológicas, e na necessidade do mercado agrícola atual, diversos modelos de dispositivos de liberação baseados em hidrogéis têm sido avaliados. As condições reacionais, os diversos graus de reticulação, as adições de cargas aniônicas e catiônicas, e ainda as assimilações destes hidrogéis com mantas eletrofiadas, podem proporcionar melhorias na eficácia como transportadores de água e de nutrientes às plantas. Um dos pontos mais importantes e avaliados como limitante para o uso de hidrogéis em aplicações agrícolas é a baixa resistência mecânica destes materiais.<sup>69</sup> Quaisquer pressões exercidas, seja pela planta, pela camada de solo ou ação mecânica sobre o hidrogel, irá influenciar a taxa de liberação, assim como a capacidade de dilatação, elasticidade e rigidez.<sup>71</sup> Para tentar evitar estas alterações nas propriedades mecânicas dos hidrogéis, faz-se necessária a inserção de estruturas com alta razão de aspecto (razão entre comprimento e o diâmetro) e uma reticulação adequada para dissipar a energia mecânica, que é causada pela pressão exercida sobre o hidrogel.<sup>72</sup>

No que concerne às aplicações em agricultura, estudos recentes têm demonstrado o potencial da combinação entre as tecnologias de hidrogéis e nanofibras. Nanofibras eletrofiadas tem sido empregadas na incorporação e entrega de agrotóxicos, encapsulamento de agentes de biocontrole e fabricação de biossensores.<sup>73</sup> Além disso, bactérias não probióticas também têm sido incorporadas às nanofibras e, além de serem utilizadas para fins terapêuticos, também têm sido aplicadas como biossensores e biocatalisadores, e para fins alimentares e agrícolas.<sup>74</sup> Além do emprego na agricultura, estes materiais podem ser utilizados na remoção de contaminantes ambientais.

Neste sentido, hidrogéis à base de polissacarídeos derivados de celulose foram preparados e usados na remoção de azul de metileno. Para melhorar a eficiência de purificação, nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  foram encapsuladas em nanofibras de celulose, que foram posteriormente modificados para produzir nanofibras de hidrogéis com propriedades sinérgicas. Como esperado, os hidrogéis à base de polissacarídeo exibiram um bom desempenho de remoção (por volta de 70%), devido aos seus efeitos sinérgicos de adsorção e degradação fotocatalítica. Além disso, testes de citotoxicidade mostraram que os hidrogéis à base de polissacarídeos foram biocompatíveis.<sup>75</sup>

Outros polímeros também poder ser empregados com a mesma função, um exemplo é o hidrogel a base de PVA e glutaraldeído, o qual foi usado para rápida absorção de poluentes aniônicos e catiônicos.<sup>76</sup> Partículas de  $\text{TiO}_2$  foram imobilizadas em fibras de hidrogel pelo método de eletrofição para a fácil recuperação de  $\text{TiO}_2$ . O material compósito hidrogel/ $\text{TiO}_2$  pode atuar na remoção de corantes por dois mecanismos: (1) adsorção pelo hidrogel e (2) degradação pelo  $\text{TiO}_2$ . Constatou-se que o corante foi efetivamente adsorvido pelas fibras de hidrogel, conforme demonstrado pelo comportamento de dilatação do hidrogel e os efeitos associados à elevada área superficial dos materiais obtidos em escala nanométrica. Em seguida, os corantes azul da prússia e laranja de acridina (10 ppm) foram colocados em um béquer de vidro com 100 mg do fotocatalisador para degradação.<sup>76</sup> De acordo com o resultados obtidos, após 80 minutos praticamente todo o corante (azul da prússia ou laranja de acridina) foi degradado.

Uma forma interessante de se obter hidrogel constituído de nanofibras de PVA enxertado com grafeno foi desenvolvido por In *et al.*<sup>77</sup> A inclusão do grafeno está diretamente associada à sua porosidade e elevada área de superficial. As nanofibras foram preparadas a partir de uma solução de PVA-grafeno preparada por sonicação do polímero e partículas de grafite (30 minutos com uma amplitude de 60%), suficiente para a obtenção do grafeno. Após o processo de eletrofição, as nanofibras foram reticuladas com vapor de glutaraldeído (50 °C). Os materiais obtidos neste trabalho foram utilizados para remoção seletiva dos corantes AM e cristal violeta a partir de solução contendo quatro tipos de corantes. A presença do grafeno na estrutura 3D do hidrogel permitiu obter tal seletividade. A adsorção seletiva pode ser explicada em termos da carga superficial. Dessa forma, a adsorção de corantes catiônicos indica que o grafeno incorporado seria carregado negativamente.

Uma outra aplicação para as membranas de hidrogel contendo nanofibras é como sensor colorimétrico. Isso se deve, principalmente, à elevada área de superfície dos materiais obtidos, tornando-os substratos sólidos ideais para tal aplicação. No estudo, os autores aproveitaram a excelente capacidade de adsorção de íons metálicos pelo poli(ácido aspártico) (PASP), além da alta área de superfície específica de nanofibras, para a obtenção de um sensor colorimétrico reutilizável. Neste caso, o projeto baseou-se na detecção de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  em solução aquosa com filtração simples. Desta forma, pode-se verificar que estes íons se encontram em concentrações que evitam a contaminação do meio ambiente.<sup>78</sup>

Fibras *core-shell* de PVA e PLA foram fabricadas usando eletrofição coaxial para a encapsulação do fertilizante com os nutrientes N, P e K. No estudo cinético foi observada uma liberação lenta e sustentada dos nutrientes. Tal aspecto está relacionado com o processo empregado que não utiliza agentes de reticulação para as fibras. Assim, são obtidas fibras com elevada estabilidade estrutural e capazes de liberar os nutrientes em um período mais longo, viabilizando o crescimento efetivo da planta.<sup>79</sup> Em resumo, a incorporação de nanofibras aos hidrogéis trazem diversos benefícios ao compósito final, sendo uma estratégia promissora em diferentes vertentes ambientais.

## 6.5 USO DE HIDROGÉIS BASEADOS EM FIBRAS ELETROFIADAS NA BIOMEDICINA

Hidrogéis baseados em fibras eletrofiadas ou contendo fibras eletrofiadas têm sido aplicados em biomedicina. Nestes estudos, geralmente, o hidrogel funcional é formado por quitosana, gelatina ou colágeno recoberto por camada de polímero sintético, por exemplo, PVA, poliuretano (PU), policaprolactona (PCL), entre outros<sup>80</sup> (Tabela 6.1), em forma de nanofibras e, em certas situações, formando multicamadas. Entre as aplicações mais estudadas estão a liberação sustentada de medicamentos,<sup>81</sup> curativos,<sup>82</sup> engenharia de tecidos<sup>83</sup> e cultura de células.<sup>84</sup> Devido às características tais como natureza hidratada, boa biocompatibilidade, respostas celulares favoráveis (aumento da adesão e proliferação) e propriedades mecânicas semelhantes às do tecido mole, os hidrogéis têm sido utilizados como suporte (*scaffolds*) na engenharia de tecidos.<sup>83,85</sup> Além disso, os hidrogéis podem ser reforçados com *scaffolds* fibrosos eletrofiados, melhorando suas propriedades mecânicas e estrutura porosa interconectada, tornando-os aplicáveis na engenharia de cartilagem, osso e tecido osteocondral.<sup>86,87</sup> No entanto, algumas das fibras produzidas por eletrofição podem conter pequenas quantidades de solventes orgânicos tóxicos usados na solubilização de polímeros, o que restringe seu uso em aplicações biomédicas.<sup>88</sup>

A busca por solventes atóxicos foi estudada no trabalho de Daelemans *et al.*<sup>89</sup> Os autores obtiveram um hidrogel nanoestruturado fisicamente reforçado com nanofibras de PCL e gelatina. Eles relataram que a toxicidade da mistura de ácido acético/ácido fórmico,



usada como solvente, foi significativamente reduzida em comparação com os solventes usados tradicionalmente, tais como dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) e triclorometano (TCM), tornando-os favoráveis para aplicações biomédicas. Outro desafio na área biomédica é a adesão de proteínas e células sanguíneas à superfície do material implantado, o que pode causar coágulos sanguíneos ou trombose.<sup>90</sup> Para evitar esse problema, Xu *et al.*<sup>90</sup> desenvolveram mantas eletrofiadas hidrofóbicas de poliestireno (PS) e tubos com hidrogéis zwitteriônicos anti-incrustantes. Para isso, primeiramente foram obtidas as nanofibras eletrofiadas de PS a partir de uma solução 30% (m/V) em dimetilformamida. Paralelamente, foi preparada a solução precursora do hidrogel, a partir do carboxibetaina acrilamida (CBAA) em 0,1 mol L<sup>-1</sup> de NaCl. O fotoiniciador, 2-hidroxi-2-metilpropiofenona (HMPF) foi adicionado a 1% (m/m) à solução precursora e misturado em banho de gelo. As nanofibras de PS foram primeiramente imersas em etanol por 5 min, depois imersas na solução precursora por um período de 10 min. Na sequência, as estruturas foram polimerizadas sob luz UV com comprimento de onda máximo em 362 nm por um período de 20 min. As amostras finais foram lavadas e mantidas em PBS por 3 dias.

As estruturas fibrosas eletrofiadas revestidas exibiram excelentes propriedades anti-incrustantes e estabilidade, mantendo a resistência mecânica e a morfologia das fibras originais. Na engenharia de tecidos, a combinação de estabilidade mecânica e estrutura porosa interconectada é um fator relevante, principalmente para a aplicação em ossos.<sup>91</sup> O controle da estrutura interna dos hidrogéis é essencial para uma aplicação bem localizada.<sup>92</sup> Sadat-Shojai, Khorasani e Jamshidi<sup>91</sup> conseguiram combinar as características das fibras biodegradáveis de polihidroxibutirato (PHB) e hidroxiapatita (HAp) com um hidrogel à base de gelatina, que possibilitou o encapsulamento de células, necessário para a regeneração óssea *in vivo*. Além do encapsulamento celular, os hidrogéis podem auxiliar na migração celular, conter alto teor de água, favorecer a angiogênese e apresentar rápida difusão de nutrientes. Ademais, um aumento em estudos de hidrogéis na engenharia de tecidos conjuntivos tem sido observado, devido à similaridade bioquímica dos hidrogéis com alguns componentes altamente hidratados do tecido conjuntivo.<sup>93</sup>

Outras aplicações comumente estudadas de hidrogéis na área biomédica são a fabricação de curativos e a administração sustentada de medicamentos, como discutido na seção 6.3. Na liberação sustentada de medicamentos, o uso de hidrogéis auxilia na liberação mais lenta do fármaco.<sup>93</sup> Além disso, é possível adaptar o perfil de liberação às condições de tratamento médico alterando a concentração do polímero e a proporção de monômeros no hidrogel, o que afeta o coeficiente de difusão.<sup>94</sup> Xu *et al.*<sup>92</sup> mostraram que a alteração morfológica e de tamanho dos *scaffolds* permitiu o controle da proliferação celular e da cinética de liberação de proteínas. Isso possibilitou uma fácil customização das propriedades de suporte para aplicações direcionadas sem alterar a viabilidade celular. Assim, a simples manipulação das condições de eletrofiação e a capacidade de introduzir nanoestruturas em redes de hidrogéis macroporosas degradáveis tornam-as potenciais na

engenharia de tecidos e na distribuição de fármacos.

Um dos polímeros estudados na produção de curativos é a poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP). Em um estudo realizado por Fogaça e Catalani,<sup>95</sup> uma membrana de hidrogel de PVP foi produzida por eletrofição. A membrana mostrou-se eficaz na aplicação como curativo com atividade desbridante enzimática, avaliada na liberação de colagenase e sua atividade enzimática.<sup>95</sup> Em um outro estudo, soluções etanólicas de PVP contendo dois derivados do ácido hidroxicinâmico foram submetidas a eletrofição e posteriormente tratadas para a formação de fibras funcionais de hidrogel para aplicação como curativos. Os resultados biológicos mostraram que o material produzido foi eficiente na regeneração da pele e no controle da inflamação.<sup>96</sup>

A adição de certas substâncias, como Cu, Ag, Fe e TiO<sub>2</sub>, pode funcionalizar e melhorar os hidrogéis para uso na cicatrização de feridas. Lemraski *et al.*<sup>97</sup> prepararam hidrogéis de quitosana/PVA com partículas de Cu incorporadas e com uma camada adicional de PVP. Os testes mostraram a eficácia da adição de Cu nas propriedades antimicrobianas, testadas para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Nguyen *et al.*<sup>80</sup> estudaram nanofibras de PCL eletrofiadas, multirrevestidas com nanopartículas de gelatina/Ag para a cicatrização de feridas. Eles mostraram que as membranas revestidas apresentaram capacidade antibacteriana, enquanto nas não revestidas não foi observada zona de inibição das cepas bacterianas. Os estudos mencionados nesta seção comprovam que a combinação dos hidrogéis com a técnica de eletrofição é eficaz na produção de novas tecnologias na área biomédica, principalmente em cicatrização, liberação sustentada e engenharia de tecidos.

## 6.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Sem dúvidas, o desenvolvimento de hidrogéis contendo fibras eletrofiadas tem crescido amplamente nos últimos anos, tornando-se o alvo de muitos centros de pesquisas. A grande vantagem proporcionada por este tipo de material é a possibilidade de associação das principais características dos hidrogéis às nanofibras.<sup>30</sup> Dessa forma, a flexibilidade, maciez, elasticidade, reversibilidade, biocompatibilidade e intumescimento dos hidrogéis combinam-se com a grande área superficial, baixa densidade, porosidade, alta rigidez, resistência à tração e funcionalidade superficial conferida por materiais nanofibrosos. Nesse cenário, os hidrogéis contendo fibras eletrofiadas são projetados para a obtenção de materiais multifuncionais, cujas propriedades devem ser superiores às de cada componente isolado. Conforme discutido ao longo deste capítulo, esta combinação leva a uma ampla gama de aplicações, dentre as quais destacam-se os materiais destinados à incorporação e liberação de fármacos, obtenção de curativos para o tratamento de lesões e infecções na engenharia tecidual.<sup>30,51,98</sup> Outro campo de aplicação que vem crescendo relaciona-se ao desenvolvimento de materiais aplicáveis à agricultura voltados não somente ao tratamento de água, mas também na detecção e adsorção de íons metálicos e outras

aplicações de maior especificidade pautadas ao meio ambiente. Um outro ponto importante a ser destacado é a versatilidade e simplicidade dos métodos de obtenção dos sistemas híbridos. Em geral, os hidrogéis contendo fibras eletrofiadas são obtidos pela técnica de eletrofiação que agrega potencial para uso na indústria.<sup>99</sup>

Como discutido ao longo deste capítulo, os estudos pioneiros para obtenção dos hidrogéis contendo fibras eletrofiadas investigaram a otimização dos parâmetros de eletrofiação, a escolha de materiais poliméricos, os agentes de reticulação e, principalmente, o melhoramento das propriedades mecânicas dos hidrogéis. Por outro lado, os estudos mais recentes têm focado sua atenção na avaliação do potencial dos novos materiais para os diferentes campos de aplicação, com ênfase nas áreas biomédica e ambiental.<sup>30</sup> Com relação às aplicações biomédicas, os hidrogéis contendo fibras eletrofiadas capazes responder a estímulos externos, tais como, pH, temperatura e radiação, tem impulsionado o desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada de fármacos mais eficazes e específicos, apropriados para a redução dos efeitos sistêmicos. Além disso, a combinação das propriedades intrínsecas de hidrogéis e das nanofibras permite a obtenção de materiais altamente compatíveis com a matriz extracelular, candidatos adequados para *scaffolds* aplicáveis na engenharia de tecidos. Por outro lado, as aplicações baseadas no meio ambiente estão voltadas principalmente para a descontaminação da água, um tema que se tornou um fator significativo em todo o mundo nos últimos anos. Nesse caso, destacam-se os hidrogéis eletrofiados, projetados para remoção de poluentes continuamente emitidos em grandes quantidades e muitas vezes não biodegradáveis, mas tóxicos e cancerígenos, que representam um risco não somente para o meio ambiente, mas também para a saúde humana.

Conforme relatado, os trabalhos publicados até então fornecem uma excelente perspectiva na obtenção estratégica de materiais com formatos e dimensões específicas, projetados para aumentar seu desempenho nos diversos campos de aplicação supracitados. Contudo, apesar do grande desenvolvimento dos hidrogéis contendo fibras eletrofiadas, muito ainda pode e deve ser feito nos próximos anos. Em primeiro lugar, visando atingir o nível de produção, a principal preocupação a ser resolvida é a comercialização do processo, a sua reprodutibilidade à escala industrial e o aumento da produtividade. Dentre os problemas gerais a serem solucionados, há ainda desafios na etapa de reticulação dos novos materiais que certamente serão solucionados em breve. Além disso, considerando a liberação sustentada de fármacos, os mecanismos de liberação destes a partir dos materiais/nanomateriais emergentes precisam ser mais bem compreendidos e descritos a partir de modelos pré-existentes ou de novos modelos que serão desenvolvidos/modificados especificamente para agregar características específicas dos hidrogéis contendo fibras eletrofiadas.

Diante do exposto, espera-se nos próximos anos um avanço exponencial no número de trabalhos científicos voltados ao aprimoramento dos hidrogéis eletrofiados, visando

o refinamento de suas propriedades e a possibilidade de novas linhas de aplicação. Utilizando como exemplo as aplicações biomédicas, a aprovação de novos medicamentos é um processo lento e que deve levar em consideração o potencial de citotoxicidade *in vivo*. Assim, a realização de todas as etapas dos ensaios clínicos é imprescindível, pois os estímulos endógenos de uma dada formulação podem diferir de uma pessoa para outra. Esse aspecto dificulta a criação de um produto comercial padronizado. Tendo isso em vista, uma pesquisa realizada em outubro de 2022 nas plataformas *PUBMED* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e *US National Library of Medicine* (<https://clinicaltrials.gov/>) mostrou a inexistência de ensaios clínicos sobre o uso de hidrogéis contendo fibras eletrofiadas no campo da administração e liberação sustentada de fármacos. Assim, nos próximos anos espera-se o surgimento de estudos clínicos incluindo as fases I, II e III voltados à compreensão dos mecanismos de liberação, farmacocinética e farmacodinâmica. Sendo assim, muito embora os conceitos de nanofibras inteligentes para liberação sustentada de fármacos e outros aditivos tenham sido demonstrados em alguns estudos, a concretização dessas nanofibras inteligentes em aplicações clínicas ainda terá um longo caminho a percorrer. Esforços futuros podem ser dedicados também ao desenvolvimento de hidrogéis contendo fibras eletrofiadas capazes de responder a vários estímulos em condições fisiológicas normais e anormais. Além disso, o uso de terapias combinadas incluindo dois ou mais medicamentos na Terapia Multimodal também deve ser desenvolvida e aprimorada. Outro campo que deve se desenvolver ainda mais rapidamente nos anos vindouros relaciona-se à aplicação de hidrogéis contendo nanofibras no tratamento de água voltados à obtenção de materiais multifuncionais de rápida absorção ao nível de produção industrial e comercialização. Nesse sentido, espera-se o desenvolvimento de materiais capazes de responder às mudanças térmicas, mecânicas, químicas, elétricas, magnéticas e ópticas.

Em resumo, é previsível que os hidrogéis contendo fibras eletrofiadas sejam amplamente estudados e modificados daqui por diante. Com uma ampla seleção de materiais disponíveis, juntamente com a capacidade de adaptação e modificação, os pesquisadores serão capazes de projetar os novos hidrogéis para atender aos requisitos de inúmeras aplicações, configurando-os em breve como um dos materiais mais promissores. Dessa forma, materiais responsivos a estímulos, nanoplataformas multifuncionais e multimodais são opções valiosas para a produção e inserção no mercado nos próximos dez anos.

## REFERÊNCIAS

1. Wichterle, O.; Lím, D. ;*Nature* **1960**, *185*, 117.
2. Ghosal, K.; Agatemor, C.; Tucker, N.; Kny, E.; Thomas, S. In *Electrospinning: From Basic Research to Commercialization*; The Royal Society of Chemistry, 2018; pp. 1–23.
3. Billiet, T.; Vandehaute, M.; Schelfhout, J.; Van Vlierberghe, S.; Dubruel, P. ;*Biomaterials* **2012**, *33*, 6020.

4. Meraz-Dávila, S.; Pérez-García, C. E.; Feregrino-Perez, A. A. ;*Mater. Res. Express* **2021**, *8*, 042001.
5. Im, J. S.; Yun, J.; Lim, Y.-M.; Kim, H.-I.; Lee, Y.-S. ;*Acta Biomater.* **2010**, *6*, 102.
6. Liu, H.; Zhen, M.; Wu, R. ;*Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 874.
7. Zhang, C.; Wu, S.; Wu, J.; Wu, D.; Qin, X. ;*J. Porous Mater.* **2017**, *24*, 75.
8. Miranda, D. O.; Dorneles, M. F.; Oréfice, R. L. ;*Polymer (Guildf).* **2020**, *200*, 122590.
9. Ullah, F.; Othman, M. B. H.; Javed, F.; Ahmad, Z.; Akil, H. M. ;*Mater. Sci. Eng. C* **2015**, *57*, 414.
10. Li, J.; Mooney, D. J. ;*Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 16071.
11. Rizwan, M.; Yahya, R.; Hassan, A.; Yar, M.; Azzahari, A.; Selvanathan, V.; Sonsudin, F.; Abouloula, C. ;*Polymers (Basel).* **2017**, *9*, 137.
12. Nie, J.; Lu, W.; Ma, J.; Yang, L.; Wang, Z.; Qin, A.; Hu, Q. ;*Sci. Rep.* **2015**, *5*, 7635.
13. Hu, J.; Chen, Y.; Lu, J.; Fan, X.; Li, J.; Li, Z.; Zeng, G.; Liu, W. ;*Polymer (Guildf).* **2020**, *201*, 122531.
14. Shin, B. Y.; Kim, J. ;*Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 914.
15. Ghorbani, M.; Roshangar, L.; Soleimani Rad, J. ;*Eur. Polym. J.* **2020**, *130*, 109697.
16. Butcher, A. L.; Offeddu, G. S.; Oyen, M. L. ;*Trends Biotechnol.* **2014**, *32*, 564.
17. Sudhakar, C. K.; Upadhyay, N.; Jain, A.; Verma, A.; Narayana Charyulu, R.; Jain, S. In *Nanotechnology Applications for Tissue Engineering*; Elsevier, 2015; pp. 77–94.
18. Muniz, E. C.; Geuskens, G. ;*Macromolecules* **2001**, *34*, 4480.
19. Xue, J.; Xie, J.; Liu, W.; Xia, Y. ;*Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1976.
20. Gugulothu, D.; Barhoum, A.; Nerella, R.; Ajmer, R.; Bechlany, M. In *Handbook of Nanofibers*; Barhoum, A.; Bechelany, M.; Makhlof, A., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2018; pp. 1–34.
21. Xue, J.; Wu, T.; Dai, Y.; Xia, Y. ;*Chem. Rev.* **2019**, *119*, 5298.
22. Dou, X. Q.; Zhang, D.; Feng, C. L. ;*Langmuir* **2013**, *29*, 15359.
23. Attia, M. F.; Montaser, A. S.; Arifuzzaman, M.; Pitz, M.; Jlassi, K.; Alexander-Bryant, A.; Kelly, S. S.; Alexis, F.; Whitehead, D. C. ;*Polymers (Basel).* **2021**, *13*, 1.
24. Xu, S.; Deng, L.; Zhang, J.; Yin, L.; Dong, A. ;*J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **2016**, *104*, 640.

25. Xu, J.; Liu, S.; Chen, G.; Chen, T.; Song, T.; Wu, J.; Shi, C.; He, M.; Tian, J. ;*J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 935.
26. Kim, T. G.; Park, T. G. ;*Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1231.
27. Stojilkovic, A.; Agarwal, S. ;*Macromol. Mater. Eng.* **2008**, *293*, 895.
28. Lee, K. J.; Yoon, J.; Rahmani, S.; Hwang, S.; Bhaskar, S.; Mitragotri, S.; Lahann, J. ;*Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 16057.
29. Ghaderinejad, P.; Najmoddin, N.; Bagher, Z.; Saeed, M.; Karimi, S.; Simorgh, S.; Pezeshki-Modaress, M. ;*Chem. Eng. J.* **2021**, *420*, 130465.
30. Ghosh, T.; Das, T.; Purwar, R. ;*Polym. Eng. Sci.* **2021**, *61*, 1887.
31. Zhang, Z.; Yu, J.; Zhou, Y.; Zhang, R.; Song, Q.; Lei, L.; Li, X. ;*Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2018**, *164*, 436.
32. Shefa, A. A.; Sultana, T.; Park, M. K.; Lee, S. Y.; Gwon, J.-G.; Lee, B.-T. ;*Mater. Des.* **2020**, *186*, 108313.
33. Karavasili, C.; Panteris, E.; Vizirianakis, I. S.; Koutsopoulos, S.; Fatouros, D. G. ;*Pharm. Res.* **2018**, *35*, 166.
34. Oladosu, Y.; Rafii, M. Y.; Arolu, F.; Chukwu, S. C.; Salisu, M. A.; Fagbohun, I. K.; Muftaudeen, T. K.; Swaray, S.; Haliru, B. S. ;*Horticulturae* **2022**, *8*, 605.
35. Seida, Y.; Tokuyama, H. ;*Gels* **2022**, *8*, 220.
36. Kim, W. H.; Han, Y.; Lee, I. S.; Won, N.-I.; Na, Y. H. ;*Polymer (Guildf)*. **2022**, *255*, 125112.
37. Rahman, M. O.; Halim, M. A.; Deb, A.; Ahmed, S.; Rahman, M. W.; Dafader, N. C.; Alam, S. M. N.; Khandaker, S.; Alam, M. J. ;*Adv. Polym. Technol.* **2022**, *2022*, 1.
38. Hasturk, O.; Jordan, K. E.; Choi, J.; Kaplan, D. L. ;*Biomaterials* **2020**, *232*, 119720.
39. Barkoula, N. M.; Alcock, B.; Cabrera, N. O.; Peijs, T. ;*Polym. Polym. Compos.* **2008**, *16*, 101.
40. Si, Y.; Wang, L.; Wang, X.; Tang, N.; Yu, J.; Ding, B. ;*Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1700339.
41. Zhao, W.; Shi, Z.; Chen, X.; Yang, G.; Lenardi, C.; Liu, C. ;*Compos. Part B Eng.* **2015**, *76*, 292.
42. Xu, W.; Ma, J.; Jabbari, E. ;*Acta Biomater.* **2010**, *6*, 1992.
43. Yang, G.; Lin, H.; Rothrauff, B. B.; Yu, S.; Tuan, R. S. ;*Acta Biomater.* **2016**, *35*, 68.
44. Wakuda, Y.; Nishimoto, S.; Suye, S.; Fujita, S. ;*Sci. Rep.* **2018**, *8*, 6248.

45. Bürck, J.; Heissler, S.; Geckle, U.; Ardakani, M. F.; Schneider, R.; Ulrich, A. S.; Kazanci, M. ;*Langmuir* **2013**, *29*, 1562.
46. Zeugolis, D. I.; Khew, S. T.; Yew, E. S. Y.; Ekaputra, A. K.; Tong, Y. W.; Yung, L.-Y. L.; Hutmacher, D. W.; Sheppard, C.; Raghunath, M. ;*Biomaterials* **2008**, *29*, 2293.
47. Zhong, S.; Teo, W. E.; Zhu, X.; Beuerman, R. W.; Ramakrishna, S.; Yung, L. Y. L. ;*J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2006**, *79A*, 456.
48. Xing, Q.; Yates, K.; Vogt, C.; Qian, Z.; Frost, M. C.; Zhao, F. ;*Sci. Rep.* **2015**, *4*, 4706.
49. Hu, X.; Liu, S.; Zhou, G.; Huang, Y.; Xie, Z.; Jing, X. ;*J. Control. Release* **2014**, *185*, 12.
50. Chou, S.-F.; Carson, D.; Woodrow, K. A. ;*J. Control. Release* **2015**, *220*, 584.
51. Li, Y.; Wang, J.; Wang, Y.; Cui, W. ;*Compos. Part B Eng.* **2021**, *223*, 109101.
52. Gruppuso, M.; Turco, G.; Marsich, E.; Porrelli, D. ;*Appl. Mater. Today* **2021**, *24*, 101148.
53. Paarakh, M. P.; Jose, P. A. N. I.; Setty, C. M.; Peter, G. V ;*Int. J. Pharm. Res. Technol.* **2019**, *8*, 12.
54. Caccavo, D. ;*Int. J. Pharm.* **2019**, *560*, 175.
55. Laracuenta, M.-L.; Yu, M. H.; McHugh, K. J. ;*J. Control. Release* **2020**, *327*, 834.
56. Desai, S. J.; Singh, P.; Simonelli, A. P.; Higuchi, W. I. ;*J. Pharm. Sci.* **1966**, *55*, 1230.
57. Korsmeyer, R. W.; Gurny, R.; Doelker, E.; Buri, P.; Peppas, N. A. ;*Int. J. Pharm.* **1983**, *15*, 25.
58. Reis, A. V.; Guilherme, M. R.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C. ;*J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *310*, 128.
59. Ahadi, F.; Khorshidi, S.; Karkhaneh, A. ;*Eur. Polym. J.* **2019**, *118*, 265.
60. Mohd Kanafi, N.; Abdul Rahman, N.; Rosdi, N. H.; Bahruji, H.; Maarof, H. ;*Fibers* **2019**, *7*, 56.
61. Paulino, A. T.; Guilherme, M. R.; Reis, A. V.; Campese, G. M.; Muniz, E. C.; Nozaki, J. ;*J. Colloid Interface Sci.* **2006**, *301*, 55.
62. Han, N.; Johnson, J.; Lannutti, J. J.; Winter, J. O. ;*J. Control. Release* **2012**, *158*, 165.
63. Perumal, G.; Pappuru, S.; Chakraborty, D.; Maya Nandkumar, A.; Chand, D. K.; Doble, M. ;*Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *76*, 1196.
64. Zare, P.; Pezeshki-Modaress, M.; Davachi, S. M.; Zare, P.; Yazdian, F.; Simorgh, S.; Ghanbari, H.; Rashedi, H.; Bagher, Z. ;*Carbohydr. Polym.* **2021**, *266*, 118123.
65. Shi, D.; Xu, X.; Ye, Y.; Song, K.; Cheng, Y.; Di, J.; Hu, Q.; Li, J.; Ju, H.; Jiang, Q.; Gu, Z. ;*ACS Nano* **2016**, *10*, 1292.

66. Maslakci, N. N.; Ulusoy, S.; Uygun, E.; Çevikbaş, H.; Oksuz, L.; Can, H. K.; Uygun Oksuz, A. ;*Polym. Bull.* **2017**, *74*, 3283.
67. Chee, B. S.; de Lima, G. G.; de Lima, T. A. M.; Seba, V.; Lemarquís, C.; Pereira, B. L.; Bandeira, M.; Cao, Z.; Nugent, M. ;*Mater. Today Chem.* **2021**, *22*, 100549.
68. Zhang, Q.; Yu, G.; Zhou, Q.; Li, J.; Feng, Y.; Wang, L.; Tang, Y.; Peng, Y. ;*J. Clean. Prod.* **2020**, *269*, 122060.
69. Guilherme, M. R.; Aouada, F. A.; Fajardo, A. R.; Martins, A. F.; Paulino, A. T.; Davi, M. F. T.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C. ;*Eur. Polym. J.* **2015**, *72*, 365.
70. Fábio Venturoli In *Ateliê Geográfico*; 2011; pp. 183–195.
71. Feng, H.; Li, J.; Wang, L. ;*BioResources* **2010**, *5*, 1484.
72. Sannino, A.; Demitri, C.; Madaghiele, M. ;*Materials (Basel)*. **2009**, *2*, 353.
73. Shangguan, W.; Li, S.; Cao, L.; Wei, M.; Wang, Z.; Xu, H. ;*Mater. Today Commun.* **2022**, *33*, 104399.
74. De Gregorio, P. R.; Michavila, G.; Ricciardi Muller, L.; de Souza Borges, C.; Pomares, M. F.; Saccol de Sá, E. L.; Pereira, C.; Vincent, P. A. ;*PLoS One* **2017**, *12*, e0176930.
75. Cai, J.; Zhang, D.; Xu, W.; Ding, W.-P.; Zhu, Z.-Z.; He, J.-R.; Cheng, S.-Y. ;*J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 9725.
76. Im, J. S.; Bai, B. C.; In, S. J.; Lee, Y.-S. ;*J. Colloid Interface Sci.* **2010**, *346*, 216.
77. Im, K.; Nguyen, D. N.; Kim, S.; Kong, H. J.; Kim, Y.; Park, C. S.; Kwon, O. S.; Yoon, H. ;*ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 10768.
78. Zhang, C.; Li, H.; Yu, Q.; Jia, L.; Wan, L. Y. ;*ACS Omega* **2019**, *4*, 14633.
79. Nooeaid, P.; Chuysinuan, P.; Pitakdantham, W.; Aryuwananon, D.; Techasakul, S.; Dechtrirat, D. ;*J. Polym. Environ.* **2021**, *29*, 552.
80. Nguyen, T. N.; Do, T. B.; Ho, M. H.; Tran, N. M.; Dang, N. N.-T.; Do, T. M.; Nguyen, H. T.; Phan, T. B.; Tran, Q. N.; Van Vo, T.; Nguyen, H. T. ;*J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2021**, *109*, 2414.
81. Liu, G.; Ding, Z.; Yuan, Q.; Xie, H.; Gu, Z. ;*Front. Chem.* **2018**, *6*, 1.
82. Ndlovu, S. P.; Ngece, K.; Alven, S.; Aderibigbe, B. A. ;*Polymers (Basel)*. **2021**, *13*, 2959.
83. Guo, B.; Lei, B.; Li, P.; Ma, P. X. ;*Regen. Biomater.* **2015**, *2*, 47.
84. Taemeh, M. A.; Shiravandi, A.; Korayem, M. A.; Daemi, H. ;*Carbohydr. Polym.* **2020**, *228*, 115419.
85. Walker, B. W.; Portillo Lara, R.; Mogadam, E.; Hsiang Yu, C.; Kimball, W.; Annabi, N. ;*Prog. Polym. Sci.* **2019**, *92*, 135.



86. Beckett, L. E.; Lewis, J. T.; Tonge, T. K.; Korley, L. T. J. ;*ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6*, 5453.
87. De Mori, A.; Peña Fernández, M.; Blunn, G.; Tozzi, G.; Roldo, M. ;*Polymers (Basel)*. **2018**, *10*, 285.
88. Souza, P. R.; de Oliveira, A. C.; Vilsinski, B. H.; Kipper, M. J.; Martins, A. F. ;*Pharmaceutics* **2021**, *13*, 621.
89. Daelemans, L.; Steyaert, I.; Schoolaert, E.; Goudenhoofd, C.; Rahier, H.; De Clerck, K. ;*Nanomaterials* **2018**, *8*, 1.
90. Xu, T.; Yang, J.; Zhang, J.; Zhu, Y.; Li, Q.; Pan, C.; Zhang, L. ;*Biomed. Mater.* **2017**, *13*, 015021.
91. Sadat-Shojai, M.; Khorasani, M.-T.; Jamshidi, A. ;*Chem. Eng. J.* **2016**, *289*, 38.
92. Xu, F.; Gough, I.; Dorogin, J.; Sheardown, H.; Hoare, T. ;*Acta Biomater.* **2020**, *104*, 135.
93. Toledano, M.; Toledano-Osorio, M.; Carrasco-Carmona, Á.; Vallecillo, C.; Lynch, C. D.; Osorio, M. T.; Osorio, R. ;*Polymers (Basel)*. **2020**, *12*, 1850.
94. Nakielski, P.; Pawłowska, S.; Pierini, F.; Liwińska, W.; Hejduk, P.; Zembrzycki, K.; Zabost, E.; Kowalewski, T. A. ;*PLoS One* **2015**, *10*, e0129816.
95. Fogaça, R.; Catalani, L. H. ;*Soft Mater.* **2013**, *11*, 61.
96. Contardi, M.; Kossyvaki, D.; Picone, P.; Summa, M.; Guo, X.; Heredia-Guerrero, J. A.; Giacomazza, D.; Carzino, R.; Goldoni, L.; Scoponi, G.; Rancan, F.; Bertorelli, R.; Di Carlo, M.; Athanassiou, A.; Bayer, I. S. ;*Chem. Eng. J.* **2021**, *409*, 128144.
97. Lemraski, E. G.; Jahangirian, H.; Dashti, M.; Khajehali, E.; Sharafinia, S.; Moghaddam, R. R.; Webster, T. J. ;*Int. J. Nanomedicine* **2021**, *16*, 223.
98. Weng, L.; Xie, J. ;*Curr. Pharm. Des.* **2015**, *21*, 1944.
99. Persano, L.; Camposeo, A.; Tekmen, C.; Pisignano, D. ;*Macromol. Mater. Eng.* **2013**, *298*, 504.

## SOBRE OS AUTORES



**CAMILA FABIANO DE FREITAS:** Possui graduação em química/licenciatura (2012) pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Mestre em química pela UEM (2014), atuando na modificação de um fármaco fotoativo e sua incorporação em micelas copoliméricas para aplicações em Terapia Fotodinâmica. Doutora em Ciências também pela UEM (2018), atuando no desenvolvimento de um processo ultrarrápido de formação de lipossomas de longa-circulação e sua interação com fármacos fotoativos. Possui pós-doutorado pela mesma instituição, desenvolvendo pesquisas na área de Química de Materiais, principalmente no que concerne à preparação de complexos polieletrólíticos na presença de líquidos iônicos, síntese de nanopartículas metálicas e obtenção de nanofibras eletrofiadas. Atualmente é professora adjunta (temporária) na UEM. Possui conhecimentos nas áreas de: nanotecnologia, micelas copoliméricas, lipossomas revestidos/vetorizados, hidrogéis, nanofibras eletrofiadas, liberação controlada, síntese e caracterização de nanopartículas metálicas, Teranóstica, Terapia Fotodinâmica e Terapia Fototérmica.

<http://lattes.cnpq.br/7557883753104667>



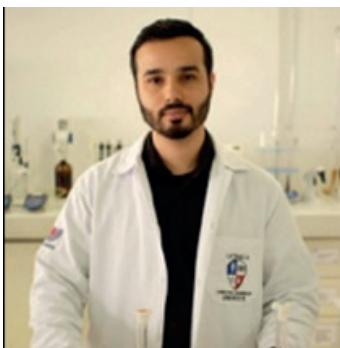
**MARIA LUIZA BORGES SANTOS:** Graduanda em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia na Universidade Tecnológica Federal do Paraná no Campus Dois Vizinhos. Tem interesses na área de polímeros e no desenvolvimento de nanomateriais pela técnica de electrospinning. Participou do programa de iniciação científica nos anos de 2018, 2019 e 2021, atuou no projeto de extensão Escola Piloto de Engenharia desde 2019 e cofundou o coletivo feminista do Campus Dois Vizinhos. Trabalhou entre 2016 e 2017 como aprendiz industrial na BP biocombustíveis.

<http://lattes.cnpq.br/3822842883566571>



**GABRIELA BRAGA GOMES CÂNDIDO:** Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, pós-graduada em Planejamento e Gestão da Qualidade pela Faculdade Assis Gurgaz – FAG. Possui experiência em indústria farmacêutica na área de estabilidade de produtos farmacêuticos e em análises de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC e UPLC), assim como análises físico-químicas de produtos acabados. Participação em programa *trainee* pela empresa Prati Donaduzzi em parceria com o hospital oncológico Erasto Gaertner. Atualmente integrante da equipe de pesquisadores da área farmacotécnica da indústria farmacêutica Prati Donaduzzi, no qual desenvolve atividades pertinentes aos processos produtivos de medicamentos genéricos. Aluna do Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, Toledo-PR, atuando na linha de pesquisa em eletrofiação como sistema de liberação de fármacos.

<http://lattes.cnpq.br/8349607112596630>



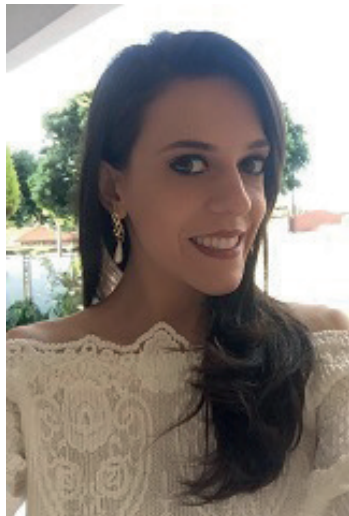
**JEAN COLOMBARI NETO:** Bacharel em Química pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (2018) e Mestre em Química pela mesma universidade (2021), atuando na linha de Obtenção e Aplicação de Materiais. Pós-graduado em Docência do Ensino Superior pela Universidade do Norte do Paraná (2021). Integrante do Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em Fotoquímica e Eletroquímica Ambiental (GIPeFEA). Desenvolve, ainda, atividades complementares no laboratório de Qualidade de Água do Instituto Neotropical de Pesquisas Ambientais - INEO.

<http://lattes.cnpq.br/5630907289051627>



**ANTÔNIA CARLA DE JESUS OLIVEIRA:** Possui graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí (2016), mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí (2017) e doutorado em Inovação Terapêutica, na área de fármacos, medicamentos e insumos essenciais para saúde na Universidade Federal de Pernambuco (2021). Atualmente é bolsista de Pós-doutorado Júnior – PDJ/CNPq. Possui experiência na área de biopolímeros aplicados a sistemas de liberação de fármacos.

<http://lattes.cnpq.br/0320191151647686>



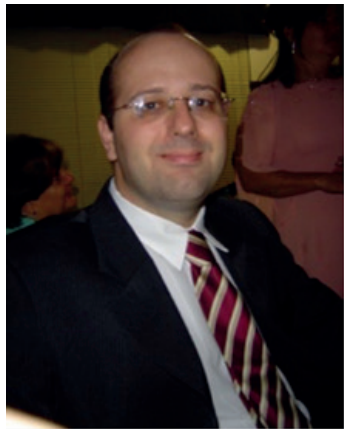
**GABRIELA BRUNOSI MEDEIROS:** Graduada em Engenharia Química pela Universidade Estadual de Maringá (2015). Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná (2018). Atualmente é doutoranda em Engenharia Química pela Universidade Federal de São Carlos. Tem experiência na produção de nanofibras pela técnica de eletrofiação, com a utilização de polímeros naturais para fabricação de biomateriais e também polímeros sintéticos para a produção de meios filtrantes aplicados no controle e poluição do ar.

<http://lattes.cnpq.br/3084506818989306>



**ANTONIO GUILHERME BASSO PEREIRA:** Docente efetivo da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, campus Dois Vizinhos (UTFPR-DV) desde 2014. É licenciado e bacharel em Química pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), Mestre e Doutor (2013) pelo Programa de Pós-Graduação em Química da UEM, sob orientação do Dr. Edvani Curti Muniz. Participou do programa de Doutorado sanduíche na Universidade da Califórnia, sob supervisão da Dra. You-Lo Hsieh. Atua na valorização de biomassa e desenvolvimento de novos materiais poliméricos, principalmente blendas poliméricas, nanofibras, a partir da técnica de electrospinning, nanocristais de polissacarídeos, hidrogéis e nanocompósitos. É revisor de periódicos incluindo Carbohydrate Polymers, Journal of Cleaner Production, Journal of Hazardous Materials, Express Polymer Letters, International Journal of Biological Macromolecules, Arabian Journal of Chemistry, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Bioresource e Journal of Microencapsulation. É coautor de 40 publicações científicas, possui fator h 25 e 1680 citações.

<http://lattes.cnpq.br/3100468619688208>



**DOUGLAS CARDOSO DRAGUNSKI:** Possui graduação em Química Bacharelado pela Universidade Estadual de Maringá (1996), mestrado em Química pela Universidade Estadual de Maringá (1999) e doutorado no Programa de pós-graduação em Físico-Química/IQSC/Universidade de São Paulo (2003). Atualmente é bolsista Produtividade em Pesquisa nível 2 do CNPq. Professor Adjunto C da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Possui experiência na área de Química, atuando principalmente nos seguintes temas: biossorção utilizando resíduos agroindustriais; utilização de biofilmes a base de amido e produção de nanofios utilizando eletrofiacção.  
<http://lattes.cnpq.br/0612112281360342>



**JOSIANE CAETANO DRAGUNSKI:** Possui graduação em Química Bacharelado pela Universidade Estadual de Maringá (2000), mestrado em Ciências pela Universidade de São Paulo-Instituto de Química de São Carlos (2003) e doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo-Instituto de Química de São Carlos (2007). Atualmente é Professora Associada da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Tem experiência na área de Química, com ênfase em Química Analítica.  
<http://lattes.cnpq.br/9812601801979283>



**EDSON CAVALCANTI DA SILVA FILHO:** Possui graduação em Química (2003) pela Universidade Estadual da Paraíba, Mestrado em Química (2005) pela Universidade Federal da Paraíba e Doutorado em Ciências (2008) pela Universidade Estadual de Campinas. É professor do Departamento de Química da Universidade Federal de Piau, desde 2006, estando no nível Associado III. É bolsista de Produtividade em Pesquisa pelo CNPq, nível 1D. É membro afiliado da Academia Brasileira de Ciências (2020-2024) e membro titular da Academia de Ciências do Piau (cadeira 43). É membro permanente dos Programas de Pós-Graduação em Química e em Ciências e Engenharia dos Materiais, ambos da UFOI. Orientou 12 teses de doutorado e 24 dissertações de mestrado, além de ter supervisionado 5 pós-doutorandos e mais de 50 graduandos (TCC e IC). Já publicou mais de 200 artigos e mais 300 trabalhos apresentados em congressos. Possui 6 patentes depositadas e 1 concedida.  
<http://lattes.cnpq.br/7892423373858047>



**ELISÂNGELA CORRADINI:** Possui Graduação em Química pela Universidade Estadual de Maringá. Doutorado em Ciências e Engenharia de Materiais pela Universidade de São Paulo. Professora Associada do Departamento de Engenharia de Materiais. Realizou pós-doutorado pelo Departamento de Engenharia de Materiais da UFSCar e pela Embrapa Instrumentação Agropecuária. Atualmente é Professora Associada do Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Londrina. Tem experiência na área de materiais poliméricos, atuando principalmente nos seguintes temas: i) Embalagens ativas; ii) Compósitos e nanocompósitos a partir de polímeros biodegradáveis e fibras naturais; iii) Síntese de nanofibras de polímeros biodegradáveis por *electrospinning*.

<http://lattes.cnpq.br/1145425960313431>



**EDVANI CURTI MUNIZ:** Licenciado em Química pela Universidade Estadual de Maringá (UEM) em 1982. Mestre em Engenharia e Ciência dos Materiais pela UFRGS em 1986. Doutor em Ciências (Físico-Química) pela UNICAMP 1993. Possui pós-doutorado (1998-2000) pela Université Libre de Bruxelles (ULB), Bélgica. Professor Titular, área de Físico-Química e dos Dep. de Química da UEM (Maringá-PR) e UFPI (Teresina-PI). Docente permanente nos seguintes programas de pós-graduação: Química da UEM; Ciência e Engenharia dos Materiais (PPGCEM) da UTFPR, Londrina-PR; Química da UFPI. Possui fator  $h = 48$  (Web of Science) e cerca de 280 artigos em periódicos publicados. Possui mais de 8000 citações no ISI, o que equivale a média de cerca de 30 citações por artigo publicado. Temas de interesse: hidrogéis, blendas poliméricas, análise térmica, miscibilidade de polímeros, eletrofiação.

<http://lattes.cnpq.br/4370780178813575>