

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/03/2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE ENGENHARIA - CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA

Tiago Antônio de Lima

**APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA E TITÂNIO NA
MELHORIA DAS PROPRIEDADES DE FILMES DE ALGINATO DE
SÓDIO PARA USO EM CURATIVOS**

ILHA SOLTEIRA

2018

Tiago Antônio de Lima

**APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA E TITÂNIO NA
MELHORIA DAS PROPRIEDADES DE FILMES DE ALGINATO DE
SÓDIO PARA USO EM CURATIVOS**

Qualificação apresentada à Faculdade de Engenharia
do Campus de Ilha Solteira – UNESP como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência
dos Materiais.

Área de conhecimento: Química dos Materiais.

Prof^a. Dr^a. MARCIA REGINA DE MOURA AOUADA.

Orientadora

ILHA SOLTEIRA

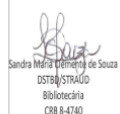
2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

L732a Lima, Tiago Antônio.
Aplicação de nanopartículas de prata e titânio na melhoria das propriedades de filmes de alginato de sódio para uso em curativos / Tiago Antônio Lima. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2018
76 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia . Área de conhecimento: Química de Materiais

Orientador: Marcia Regina de Moura Aouada
Co-orientador: Fauze Aouada
Inclui bibliografia



1. Nanopartículas de prata. 2. Alginato de sódio. 3. Bionanocompósitos.
4. Curativos.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Aplicação de nanopartículas de prata e titânio na melhoria das propriedades de filmes de alginato de sódio para uso em curativos

AUTOR: TIAGO ANTONIO DE LIMA

ORIENTADORA: MARCIA REGINA DE MOURA AOUADA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: QUÍMICA DOS MATERIAIS pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. MARCIA REGINA DE MOURA AOUADA
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. JEAN RICHARD DASNOY MARINHO

Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. CAIO GOMIDE OTONI

Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - UNICAMP - Campinas

Ilha Solteira, 28 de março de 2018

DEDICO

Este trabalho a meus pais, J. Tiago A. Lima e Regina A. Barcelos de Lima. A quem não só devo minha vida, como a capacidade de discernimento de moral, honra e lealdade. A minha filha Sophia Mariá P. Lima a quem devo a capacidade de compreensão do amor entre pais e filhos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Juvenal Tiago Antônio de Lima e Regina Aparecida Barcelos de Lima. Por nunca desistirem, mesmo quando eu já havia desistido, e por serem o maior exemplo de força dedicação e amor.

Ao meu Avô, Juvenal de Lima, por me mostrar que mesmo em situações totalmente adversas eventos exotérmicos com muito pouca probabilidade de acontecer, acontecem.

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Marcia R. de Moura Aouada, e a meu co-orientador Prof^o Dr^o Fauze Aouada. Não apenas pelo aceite da orientação, mas pelos ensinamentos científicos, e os ensinamentos de maior valor que ambos passam para toda a equipe GCNH, as lições de humildade, bondade, ética e moral.

Ao Departamento de Física e Química da UNESP de Ilha Solteira, por fornecer a estrutura mais que suficiente para a pesquisa, e pela oportunidade a mim cedida.

Ao Professor Alex Otávio Sanches, pelas informações e orientações durante a prática de algumas técnicas fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, assim como ao grupo Gpol.

A equipe da EMBRAPA instrumentação de São Carlos. Em especial aos amigos Marcos Lorevice e Juliana Reghine pela atenção e ajuda.

A toda a Equipe GCNH pela realização dos trabalhos, pelos dias de estudos e discussões científicas elegantes, pelas boas memórias que vou carregar, e por terem me concedido a honra de trabalhado ao lado deles.

Aos amigos da republica Deselegância, por compartilhar os bons momentos, e amenizar o peso das dificuldades através de bom humor e ciência.

CNPq pelo apoio financeiro.

“ Um corpo vivo e um corpo morto, possuem o mesmo número de partículas. Estruturalmente não há diferença discernível. Vida e morte são abstrações não quantificáveis “

Dr. Jonathan Osterman.

RESUMO

Os curativos são agentes que, aplicados sobre uma lesão externa, auxiliam na cicatrização e cura; geralmente são de materiais leves, ordinariamente de algodão. A ideia de um curativo inteligente é fornecer um material leve, biocompátível, biodegradável e anatômico que irá se adaptar perfeitamente para promover a cura de diferentes tipos de lesões. O objetivo deste trabalho foi melhorar as propriedades mecânicas e de barreiras em filmes de alginato de sódio. Desta forma, nanopartículas de prata com tamanho médio de 90 nm foram obtidas através de síntese química pela redução de nitrato de prata por borohidreto de sódio, e nanodispersão de dióxido de titânio obtida em equipamento de ultrassom. As nanopartículas foram inseridas na matriz de alginato juntamente com solução de sorbitol a 65%, e os filmes foram obtidos através do processo “Casting”. Posteriormente, o material foi caracterizado e os resultados das propriedades mecânicas de tensão por deformação revelaram que a presença de nanoemulsão de titânio (TiNE) e nanopartículas de prata (AgNP) na matriz de alginato aumentou a resistência à tração em aproximadamente 6,4 e 14,3%, respectivamente. Já nos filmes que tinham sorbitol, foi reduzida em 55,5%. Em contrapartida, a deformação foi aumentada em cerca de 1 a 3%. A estabilidade térmica dos filmes também sofreu um aumento (comprovada pelas técnicas de DSC e TG). Estes efeitos no aumento do alongamento e estabilidade térmica podem estar associados à formação de uma estrutura semelhante a uma micela, com regiões mais compactas em torno das NPs metálicas e regiões com espalhamento das cadeias poliméricas com predominância de monômeros M devido ao efeito de repulsão eletrostática, justificando o aumento na quantidade de poros na matriz, comprovado pelo aumento na permeabilidade ao vapor de água. Além disso, os filmes que continham AgNPs apresentaram atividade contra *E. coli* e *S. aureus*, com um pouco mais de efetividade nas amostras que continham sorbitol. Diante dos resultados apresentados, os filmes desenvolvidos neste trabalho apresentam potencial para aplicação como substitutos aos tradicionais curativos aplicados em lesões tópicas.

Palavras-chave - Alginato de sódio. Nanopartículas de prata. Dióxido de titânio. Curativos.

ABSTRACT

Dressings are agents that, applied on an external lesion, aid and healing; Usually they are of light materials, ordinarily of cotton. The idea of an intelligent dressing is to provide a light, biocompatible, biodegradable and anatomical material that will fit perfectly to promote healing of different types of lesions. The objective of this work was to improve the mechanical and barrier properties of sodium alginate films. In this way, silver nanoparticles (AgNP) with a mean size of 75-96 nm were obtained through chemical synthesis by reduction of silver nitrate by sodium borohydride, and titanium dioxide nanoemulsion (TiNE) by dispersion in ultrasonic equipment. Through the casting process, the nanoparticles were inserted into the alginate matrix together with 65% sorbitol solution. Subsequently, the material was characterized and the results of the tensile tests revealed that the presence of TiNE and AgNP in the alginate matrix increased the tensile strength by approximately 6.4 and 14.3% respectively. In the films that had sorbitol, it was reduced by 55.5%. In contrast, the elongation rate was increased about 1 to 3%. The thermal stability of the films also increased (as evidenced by DSC and TG techniques). These effects on increasing elongation and thermal stability may be associated with the formation of a spider-like structure with more compact regions around metal NPs and regions with polymer chain spreading with predominance of M monomers due to the electrostatic repulsion effect, justifying the increase in the number of pores in the matrix, evidenced by the increase in the permeability to water vapor. In addition, the films containing AgNPs showed activity against *E. coli* and *S. aureus*, with a little more effectiveness in the samples containing sorbitol. Considering the results presented, the films developed in this work have promising potential for application as substitutes for the traditional dressings applied in topical lesions.

Keywords - Sodium Alginate. Silver nanoparticles. Titanium dioxide. dressings.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algas pardas, de espécies diferentes, produtoras de alginato.....	6
Figura 2 - Fórmula estrutural plana da cadeia de alginato constituída na sequência de monômeros M,G,M.	7
Figura 3 - Estrutura da cadeia de AS composta por um monômero M e um G, visto em perspectiva isométrica.	8
Figura 4 - Imagens representativas das moléculas de alginato de sódio observadas em diferentes planos.....	8
Figura 5 - Representação da conformação das cadeias poliméricas de alginato, 1 para visão plano cartesiano (Y,X) e 2 para planos (Z,X).	9
Figura 6 - Modelo “egg-box”, representação das cadeias de alginato com predominância do monômero G, interagindo com cátions de cálcio.	10
Figura 7 - (A) nanobarras, (B) nanoestrutura em pirâmides, (C) nanocubos, (D) nanoestrutura em forma de flor, (E) nanofios e em (F) nanobastões.	15
Figura 8 - Preparo da solução de PVA, 1-pesagem, 2-agitação, 3-elevação da temperatura, e 4-refrigeração.....	19
Figura 9 - Etapas de preparo das soluções de nitrato de prata e borohidreto de sódio..	20
Figura 10 – Representação da etapa de reação de redução de ions de prata por borohidreto.	21
Figura 11 - Ilustração do ultrassom utilizado para dispersão de TiO ₂	22
Figura 12 - Processo de obtenção dos filmes, onde 1. Pesagem, 2. Agitação, 3. Repouso, 4. Molde. 5. Secagem e destaque do molde após 48 horas.....	24
Figura 13 - Interface do aplicativo A.Q para controle de desenvolvimento.	25
Figura 14 - Sistema de codificação das amostras.	25
Figura 15 - Ilustração de micrometro digital.	28
Figura 16 - Dimensões dos corpos de prova.	28
Figura 17 - Células de teste de WVP (ST1).	30
Figura 18 - Estufa segundo sistema (ST2).	31
Figura 19 – Exemplo de gráfico com equação de reta para resultados de teste de WVP.	32
Figura 20 - Corte da célula de WVP.	33

Figura 21 - Ilustração das panelinhas de alumínio, e da parte interna do equipamento, compartimento das amostras.	35
Figura 22 - Sistema de segmentação das amostras de filmes para análise de FT-IR.....	37
Figura 23 - modelo de interação AgNP+AS	39
Figura 24 – Curvas de tensão por deformação para um filme polimérico A e para um filme polimérico contendo plastificante B.....	41
Figura 25 – Gráfico em colunas das tensões medias no ponto de ruptura para cada amostra.	42
Figura 26 - Ilustração de modelo de nanopartícula de prata estabilizadas com PVA. ..	43
Figura 27 – Gráfico em colunas de deformação máxima até o ponto de ruptura.....	44
Figura 28 – Gráfico em colunas para valores médios de WVP para cada amostra.....	46
Figura 29 - Termograma de DSC das amostras Zero, CT10 e DAG12.	47
Figura 30 - Ampliação da região A de ocorrência da Tg da amostra zero no termograma de DSC da figura 22.	48
Figura 31 - Representação das cadeias de Alginato de sodio puro(1) e AS + nanopartículas de prata(2).	49
Figura 32 - interação NP+ AS Na ⁺	50
Figura 33 - Curvas de TG e DTG das amostras listadas.	52
Figura 34 - Ilustração do modelo de interação da matriz de AS com NP.	54
Figura 35 – placas contendo amostras de filmes da serie ZERO, em culturas de E.Coli e S. Áureos	57
Figura 36 - Placas com amostras de filmes da série C	57
Figura 37 – Placas que contem amostras dos filmes da serie D, em colônias de E. Coli e S. Áureos.	58
Figura 38 - Microscopia das amostras serie ZERO, A 500X, B 1.00KX, C 2.00KX e D 5.00KX	60
Figura 39 - Micrografias das amostras da série ZERO.S, A 100X, B 500X e C 1.00KX, D 2.00KX e 5.00KX.....	61
Figura 40 - Micrografias dos filmes da série CT10, A 100X, B 500X , C 1.00KX, D 2.00KX e E 5.00KX	62
Figura 41 - Micrografias de 100X, 500X, 1.00KX, 2.00KX e 5.00KX, da amostra CTS10.	63

Figura 42 - Micrografias 100X, 500X, 1.00KX, 2.00KX e 5.00KX, da amostra DAG12.	64
Figura 43 - Micrografias de 100X, 500X, 1.00KX, 2.00KX e 5.00KX da amostra DAGS12.	65
Figura 44 - Comparação entre as micrografias de 5.00 KX das amostras ZERO, ZERO.S,CT10, CTS10, DAG12 e DAGS12.....	66
Figura 45 - Representação dos tamanhos dos átomos da estrutura química do alginato de sódio (AS).....	67
Figura 46 – Representação da molécula de sorbitol.....	67
Figura 47 - Espectros de FTIR para as amostras de filmes de alginato de sódio e alginato de sódio e nanopartículas metálicas.	68
Figura 48 – Parte A do espectro de FTIR dos filmes de AS para análise das bandas 4000 cm^{-1} até 2500 cm^{-1}	69
Figura 49 – Parte B do espectro de FTIR dos filmes de alginato para análise das bandas de 2500 cm^{-1} até 500 cm^{-1}	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fração volumétrica de composição do alginato determinada por RMN-H ...	7
Tabela 2 - Métodos sintéticos para a obtenção de diferentes formas e tamanhos de AgNP.	14
Tabela 3 - Formulação das amostras obtidas.....	27
Tabela 4 – Tamanho médio de AgNPs.....	38
Tabela 5 - Médias das medidas de espessura dos filmes	39
Tabela 6 - Módulos de elasticidade e espessura média das amostras.....	45
Tabela 7 – Valores de entalpia e temperatura dos eventos desidratação das amostras Zero, CT10 e DAG12.....	49
Tabela 8 - Valores de entalpia de amostras que continham sorbitol.	51
Tabela 9 – Temperaturas em °C associadas aos eventos das curvas de TG e DTG.....	53
Tabela 10 -Informações referentes as amostras da Fig.2, e resultados das medias de área de inibição dos filmes.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgNP - Nanopartículas de prata

AS - Alginato de sódio

CT10 - Filme de alginato de sódio a 3% e 0,1 % de dióxido de titânio

CTS10 - Filme de alginato de sódio 3%, 2 % de solução de sorbitol e 0,1% de dióxido de titânio

DAG12 - Filme de alginato de sódio 3%, e nanopartículas de prata

DAGS12 - Filmes de alginato de sódio 3%, 2% de solução de sorbitol e nanopartículas de prata

DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial

DTG - Derivada da curva de termogravimetria

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

NE - Nanoemulsão

NP - Nanopartículas

RH - Umidade Relativa

TG - Termogravimetria

TiNE - Nanoemulsão de dióxido de titânio

TiNP - Nanopartículas de titânio

WVP - Inglês (Water Vapor Permeability) Permeabilidade ao Vapor de Água

WVTR - Inglês (Water Vapor Transmission Rate) Taxa de Transmissão de Vapor de Água

ZERO - Filme de alginato de sódio a 3%

ZERO.S - Filme de alginato de sódio a 3%, com 2% de solução de sorbitol

SUMÁRIO

RESUMO	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	13
1- INTRODUÇÃO	1
1.1 Curativos e lesões	1
1.2 Biomateriais.....	2
1.2.1 Mercado	4
1.2.2 Filmes	4
1.3 Alginato de sódio.....	5
1.3.1 Estrutura	5
1.3.2 Propriedades	9
1.3.3 Aplicação	11
1.4 Nanopartículas de titânio	12
1.5 Nanopartículas de prata	13
1.5.1 Propriedades	13
1.5.2 Síntese e morfologia	13
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
3.1 Materiais	18
3.2 Métodos	18
3.2.1 Síntese das nanopartículas de prata	18
3.2.2 Preparo de nanodispersão de titânio IV	21
3.2.3 Tamanho de partícula e potencial zeta	22

3.2.4 Confeção dos filmes.....	23
3.2.5 Medidas de Espessura dos filmes	28
3.2.6 Propriedade Mecânica: Tensão X Deformação	28
3.2.7 Permeabilidade ao vapor de água (WVP).....	30
3.2.8 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	34
3.2.9 Termogravimetria (TG e DTG)	35
3.2.10 Atividade Antibacteriana	36
3.2.11 Microscopia Eletrônica de Varredura.....	36
3.2.12 Espectroscopia do Infravermelho com Transformadas de Fourier (FT-IR)	36
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	38
4.1 Tamanho de partícula e potencial Zeta.....	38
4.2 Medidas de espessura	39
4.3 Teste de tração	40
4.3.1 Tensão.....	40
4.3.2 Deformação.	43
4.3.3 Módulo de elasticidade	45
4.4 Permeabilidade ao vapor de água (WVP).....	46
4.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	47
4.6 Termogravimetria (TG e DTG)	52
4.6.1. Primeiro evento TG/DTG	53
4.6.2 Segundo evento TG/DTG	55
4.6.3 Terceiro evento TG/DTG	55
4.7 Atividade antibacteriana	56
4.8 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	60
4.9 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	68
CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIA.....	73

1- INTRODUÇÃO

1.1 Curativos e lesões

Desde antigo Egito por volta de 2700 A.C., os curativos são compostos basicamente por tecidos de algodão devido à sua capacidade de absorção de fluidos e suavidade. Podemos considerar também o baixo custo relativo que envolvem a produção e processamento de algodão. Nos tempos atuais podemos atribuir esse custo reduzido aos chineses, líderes mundiais na cotonicultura. Nos últimos 60 anos, adotaram tecnologias agrícolas intensivas que tornaram a China responsável por 30% da produção mundial de algodão¹.

Em toda a cronologia histórica do tratamento de lesões, alguns ativos ou métodos foram empregados de forma eficiente, como é o caso da aplicação de salgueiro e zimbro. Outros acabaram sendo removidos, como o uso de mercúrio, urina humana ou fezes de animais em meio a práticas de rituais mágicos, há mais de 1000 A.C. Até mesmo ideias filosóficas como as de Hipócrates que idealizava o tratamento em um organismo em equilíbrio físico e mental, ou os métodos do cirurgião francês Ambroise Paré, que compreendia que uma menor interferência na lesão seria mais eficiente para o processo de cicatrização. No entanto, a modificação na estrutura base dos curativos, mais significativa só ocorreu em 1920, quando o norte americano Earle Dickson apresentou sua ideia para a gigante farmacêutica Johnson & Johnson. A partir de então, os curativos tornar-se-iam mais práticos, permitindo que uma pessoa ao se ferir pudesse realizar um procedimento de contenção e proteção da lesão imediatamente sem o auxílio de terceiros. Com algumas alterações no projeto original, obviamente para que pudesse ser produzido em larga escala, o curativo adesivo foi introduzido no mercado. Aproximadamente 4 anos mais tarde, o curativo adesivo (*BAND-AID*) se tornou popular no norte da América, e em 1963 foi para o espaço com os astronautas da missão espacial Mercury².

Antes dos anos 70, curativos poliméricos foram considerados apenas materiais passivos com papel mínimo no processo de cicatrização. Em 1978, vários materiais poliméricos a base de quitina e quitosana foram utilizados como curativos, devido às suas atividades biológicas atraentes, tais como a biocompatibilidade, biodegradabilidade e por serem ativos atóxicos, mostrando que os polímeros naturais são excelentes candidatos para o desenvolvimento de materiais para curativo³.

Os curativos são essencialmente aplicados em lesões na pele, ou seja, uso tópico em contato direto com a região lesada, mais conhecida como ferida. De uma forma geral, As feridas podem ser definidos como um trauma causado na pele de forma intencional;(em procedimentos cirúrgicos, estéticos, alterações corporais e tatuagens). Ou de forma acidental (contato brusco de curto ou longo prazo com objetos cortantes, perfurantes, produtos químicos ou exposição ao calor e radiação). Algumas feridas podem ser causadas por fatores biológicos, como reações alérgicas decorrentes de contato com plantas tóxicas; insetos ou répteis peçonhentos; ou contaminação por bactérias, fungos e vírus. Estes tipos de lesões causam deformações características após o processo de cicatrização, comprometendo a integridade anatômica da pele.

Os tratamentos das lesões são realizados de formas diversas. Os fatores que influenciam nas variedades de tratamento são a formação do profissional envolvido e o tipo de evento que gerou a lesão. O procedimento de preparo do curativo envolve a descontaminação e cobertura da lesão. Além de proteger do ambiente externo tem a função de conter os fluidos gerados pelo organismo, fluidos estes importantes para a reconstrução da pele. Em geral é realizada a aplicação de um fármaco com propriedades cicatrizantes, anestésicas ou antibacterianas associado ao tecido que compõe o curativo⁴.

Durante a cicatrização, infecções causadas por contaminação de agentes biológicos atrasam a reconstrução da área afetada. Mesmo os ferimentos decorrentes de queimaduras não estão livres de possíveis contaminações biológicas, sendo qualquer lesão um ambiente favorável a proliferação de bactérias. Em geral, um fármaco é aplicado junto ao curativo para evitar a contaminação e acelerar o processo de cura. Esse fármaco é escolhido de acordo com o estágio em que se encontra a lesão: período infeccioso, período de necrose e aglutinação, período de proliferação e período de formação da epiderme⁵.

1.2 Biomateriais

Biomaterial é um termo que vem sendo definido de diferentes formas por diferentes autores ao longo dos últimos anos.

Turrer e Ferreira (2008) definem como “materiais de origem biológica ou sintética utilizados em implantes, de aparelhos ou sistemas que estarão em contato com sistemas biológicos e tecidos vivos com objetivo de reparar perdas teciduais e restaurar funções comprometidas por processos degenerativos ou traumatismos”⁶.

Drewnowska et al. (2013) definem como “substâncias ativas capazes de interação com os tecidos circundantes, sem causar uma resposta imune”⁷.

Callister e Rethwisch (1940) autores de uma das principais literaturas de ciência dos materiais, definem os biomateriais como sendo qualquer composto sintético ou não, que ao ser empregado em componentes implantados no corpo humano, não deve produzir substâncias tóxicas e deve ser compatível com os tecidos do corpo⁸.

No escopo desta revisão o termo biomaterial será definido como um material biocompatível, sintético ou natural, sólido ou em estado de fluido, que pode ser aplicado em sistemas orgânicos com a finalidade de tratar, transportar fármacos, substituir ou aumentar as capacidades do órgão, tecidos, ossos, dentes, tendões ou sistemas circulatórios.

Por volta dos anos 70, a área medica passou a aplicar biomateriais em próteses, aonde, até então, eram utilizados materiais poliméricos ou metálicos bioestáveis. Porém, há registros de aplicação de biomateriais no mundo antigo. Egípcios (2000 A.C) , maias (600 A.C), franceses, romanos, chineses e astecas (200 A.C), faziam uso de próteses confeccionadas em madeira, conchas e ouro. Com destaque para o antigo Egito e Europa da idade média, cujas próteses aplicadas apresentavam boa interação do material com a estrutura óssea dos esqueletos encontrados.

Até o século retrasado o desenvolvimento e aplicação dos biomateriais na medicina era realizada de forma totalmente arbitrária, no entanto após a segunda Grande Guerra iniciou-se os estudos sistemáticos e complexos na busca de materiais bioinertes.

Atualmente, as próteses funcionais são o principal foco de aplicação e pesquisas em biomateriais. Busca-se através da aplicação de novos conceitos, aumentar a vida útil de implantes, e aprimorar ou maximizar as funções que o organismo do hospedeiro já possui naturalmente, em outras palavras, o material teria uma atuação em nível celular⁹.

Um belo exemplo de biomateriais aplicados em próteses tem origem no Brasil, confeccionadas com um polímero obtido do óleo de mamona, as próteses apresentam ótima interação com as células do corpo evitando a rejeição. Tudo isso graças as cadeias de ácidos graxos da estrutura do material, que se assemelha às cadeias da gordura presente

no organismo humano. O composto nomeado como composto ósseo de ricinus (COR) obteve aprovação da Food and Drug Administration (FDA) em junho de 2003, e no mesmo ano na argentina já havia sido aplicado em mais de 1700 procedimentos cirúrgicos.¹⁰

1.2.1 Mercado

O mercado dos biomateriais tem uma posição eloquente, tanto para as movimentações financeiras quanto para o volume de unidades produzidas. Basicamente é dividido em dois seguimentos que seguem diferentes critérios. O primeiro está relacionado à matéria prima, extração e processamento, e o segundo critério tem por base a área de aplicação. É um mercado que vem crescendo financeiramente, por exemplo; em 2012, movimentou 44 bilhões de dólares, e é esperado para 2017- 88,4 bilhões.

Bioprodutos destinados ao tratamento de lesões apresentaram aumento na gama de produtos próximo de 25% entre os anos de 2010 e 2015. Esse seguimento deve crescer ainda mais devido ao provável aumento de procedimentos clínicos. O crescimento no mercado de produtos na biomedicina está diretamente relacionado ao aumento na expectativa de vida da população global, e a melhoria ascendente das condições financeiras do cidadão nas nações em desenvolvimento⁷.

1.2.2 Filmes

Materiais com grande área superficial e pouca espessura, inferior a 1 milímetro, são em geral, constituídos por um polímero. Filmes confeccionados a partir de biopolímeros e aplicados como embalagens de alimentos, além de serem comestíveis, vem apresentando resultados promissores graças as suas propriedades biodegradáveis. Além disso, os filmes apresentam propriedades adicionais tais como: habilidade de funcionar como suporte de substâncias ativas para liberação controlada (antioxidantes, agentes antimicrobianos, quelantes, etc) e aplicação em alimentos heterogêneos (ex: bolo com recheio, hambúrguer), tendo a função de uma barreira interna ao transporte de gases e solutos¹¹.

Com relação a embalagens de alimentos, no Brasil, de acordo com a Associação Brasileira de Embalagens (ABRE), os plásticos representam 37,47% o valor total da

produção de embalagens, o que representa, conseqüentemente, um volume semelhante em descarte inadequado. Além da emissão de gases tóxicos e poluentes, durante as etapas produtivas.

Porém, devido à diversidade e versatilidade, os polímeros derivados de petróleo proporcionam avanços tecnológicos, economia de energia e diversos outros benefícios para a sociedade por meio da produção de uma variedade de produtos. O maior problema vinculado à produção de embalagens plásticas, não é a questão ambiental, na verdade é à migração de componentes do polímero para o alimento¹². Por este motivo os bioplásticos, como os filmes comestíveis desenvolvidos a partir de biopolímeros, como o hidroxipropil metilcelulose (HPMC), ou a quitosana, são alternativas naturais atóxicas e solúveis em água, extremamente promissoras para substituir as embalagens convencionais, além de serem fontes abundantes e com ação antimicrobiana¹³.

Com base nas propriedades adicionais, e a já conhecida ação pro-cicatrizante de alguns biopolímeros, estes materiais podem substituir os tecidos de algodão usados como gazes, solucionando um problema comum de contaminação e melhorando a aplicabilidade e manuseio dos curativos.

1.3 Alginato de sódio

1.3.1 Estrutura

O alginato de sódio (AS) foi descrito pela primeira vez pelo químico britânico EEC Stanford em 1881¹⁴. É o sal dos ácidos α -L-gulurônico e β -D-manurônico, um copolímero de ocorrência natural extraído em geral de algas pardas (Phaeophyceae), porém pode ser produzido por *Azotobacter* (*A. vinelandii* TL, *A. vinelandii* IV) e *Pseudomonas* (*P. fluorescens*, *P. mendocina*, *P. putida*, *P. aeruginosa*), portanto é um biopolímero¹⁵. Este trabalho, em específico este subtítulo, versará sobre as informações respectivas às propriedades do alginato extraído de algas marrons. A tabela 1 apresenta as frações de monômeros e blocos formados de acordo com a espécie de alga de onde é extraído o AS¹⁶.

O alginato é um carboidrato de fórmula molecular $(C_6H_8O_6)_n$ possui apenas ligações glicosídicas do tipo α 1-4 e β 1-4 (Figura 1). Devido às ligações do tipo (1-4), a cadeia do alginato de sódio é linear.

O AS é composto por dois isômeros óticos o ácido 1,4- α -L-gulurônico (G) e o ácido 1,4- β -D-manurônico (M), cujas letras “L” e “D” representam respectivamente levogiro (giro anti-horário, carbono assimétrico é S ou L) e dextrogiro (giro é horário, carbono assimétrico é R ou D) os blocos das cadeias de AS podem ser formados somente por monômeros do tipo G ou M, ou um misto formado pelos dois monômeros (bloco MG ou GM) com posições alternadas cuja estrutura e sequência vão depender do tipo e origem da alga (figura 1) que foi extraído. Nas algas, o alginato constitui sua estrutura, e não tem a função energética, portanto é denominado um carboidrato estrutural ¹⁷.

Figura 1 - Algas pardas, de espécies diferentes, produtoras de alginato.



1 *Ascophyllum*, 2 *Himanthalia*, 3 *Rais de Laminaria digitata*, 4 *Laminaria digitata*, 5 *Laminaria hyperborea*, 6 *Macrocystis pyrifera*.

Fonte: <http://www.seaweed.ie/algae/phaeophyta.php>

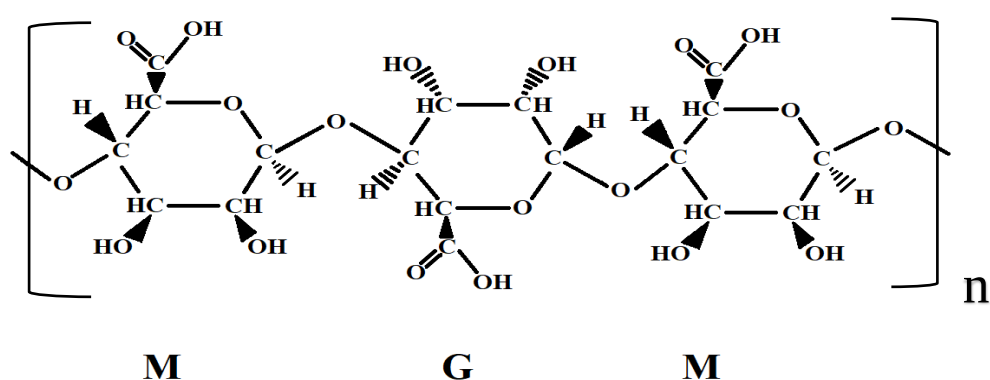
A diferença na sequência e no conteúdo dos blocos determinará a flexibilidade da cadeia, influenciando na solubilidade e estabilidade da matriz que será formada. Blocos MG, por exemplo, formam cadeias mais flexíveis e mais solúveis em pHs baixos e a estabilidade da matriz está diretamente relacionada ao conteúdo de blocos G¹⁸.

Tabela 1 – Fração volumétrica de composição do alginato determinada por RMN-H

Espécies de Algas	F _G	F _M	F _{GG}	F _{MM}	F _{MG}	F _{GM}
<i>Laminaria digitata</i>	0,42	0,58	0,27	0,43	0,15	0,15
<i>Laminaria hyperborea</i>	0,70	0,33	0,60	0,20	0,10	0,10
<i>Macrocystis pyrifera</i>	0,39	0,61	0,21	0,43	0,18	0,18
<i>Ascophyllum nodosum</i>	0,43	0,57	0,18	0,32	0,25	0,25

Fonte: Gacesa. (1988)¹⁶

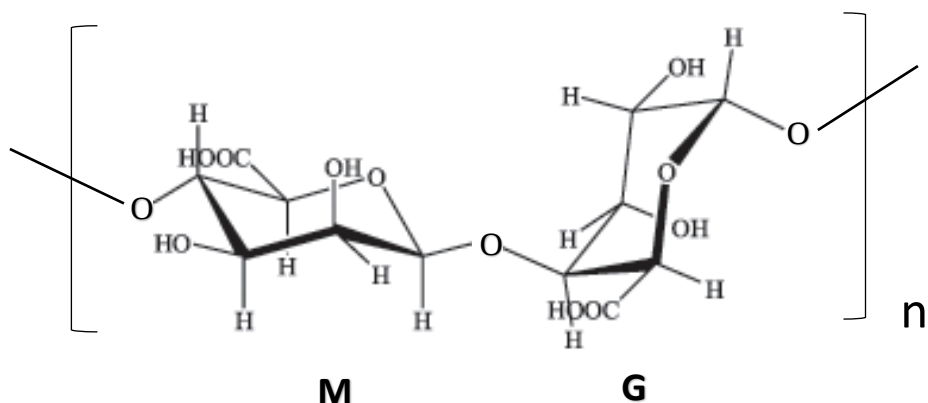
Figura 2 - Fórmula estrutural plana da cadeia de alginato constituída na sequência de monômeros M,G,M.



Fonte: adaptado de Kawaguti e Sato (2008)¹⁹

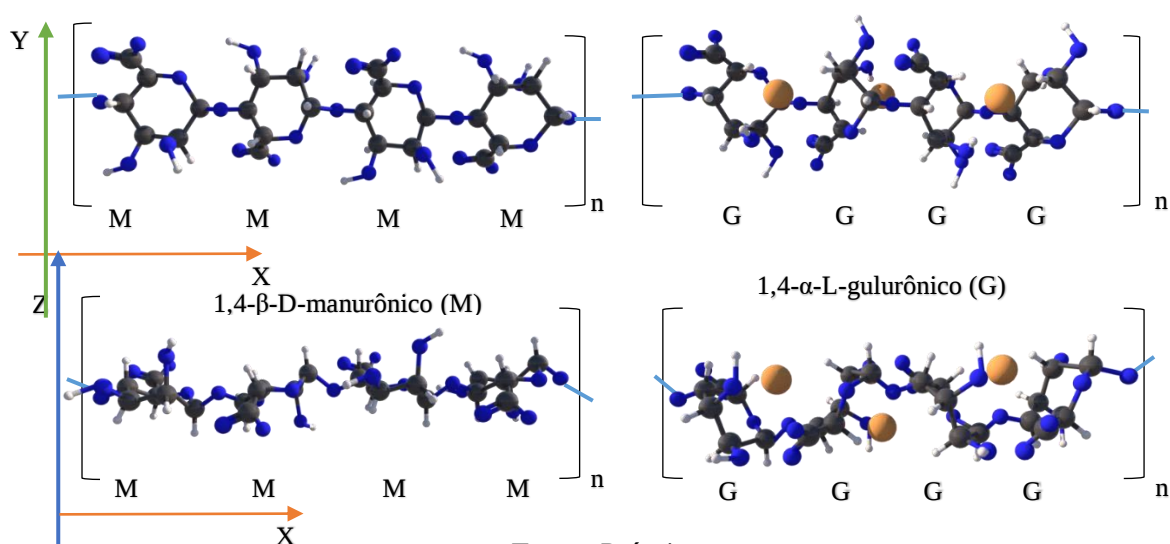
É importante citar que os carbonos da cadeia cíclica do AS possuem orbitais híbridos sp^3 , por esse motivo as ligações entre eles têm um ângulo de $109,28^\circ$, fazendo com que as ligações realizadas por esses carbonos tenham forma tetraédrica. Sendo assim, representar a estrutura do AS por uma perspectiva isométrica é mais adequado para se compreender a estrutura (figuras 3 e 4).

Figura 3 - Estrutura da cadeia de AS composta por um monômero M e um G, visto em perspectiva isométrica.



Fonte: adaptado Kawaguti e Sato (2008)¹⁹

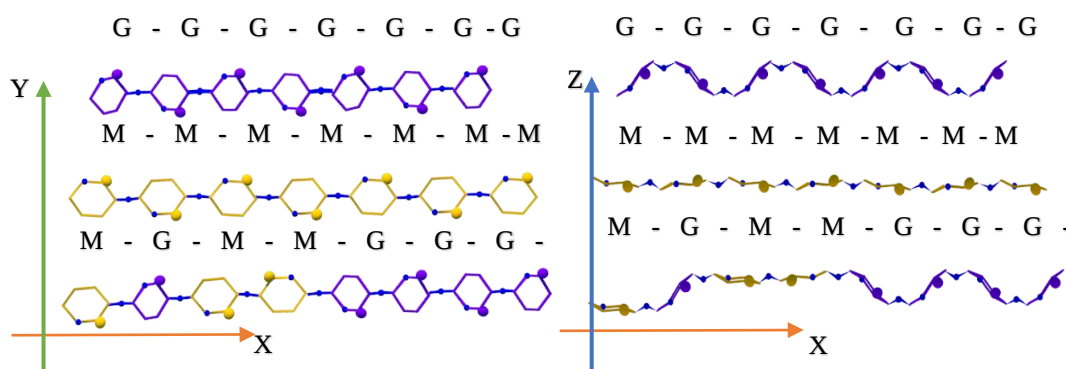
Figura 4 - Imagens representativas das moléculas de alginato de sódio observadas em diferentes planos.



Fonte: Próprio autor

Considerando um plano cartesiano 3D, a conformação das cadeias de alginato observadas no plano (Y,X) apresenta certa lineariedade, mas é difícil distinguir entre as regiões predominantes de monômeros G ou M. Já em plano lateral (Y,Z), as regiões onde predominam os monômeros G apresentam uma formação ondulada. Já nas cadeias de blocos M, pode-se observar uma estrutura com menos irregularidades (figura 5) ²⁰.

Figura 5- Representação da conformação das cadeias poliméricas de alginato, 1 para visão plano cartesiano (Y,X) e 2 para planos (Z,X).



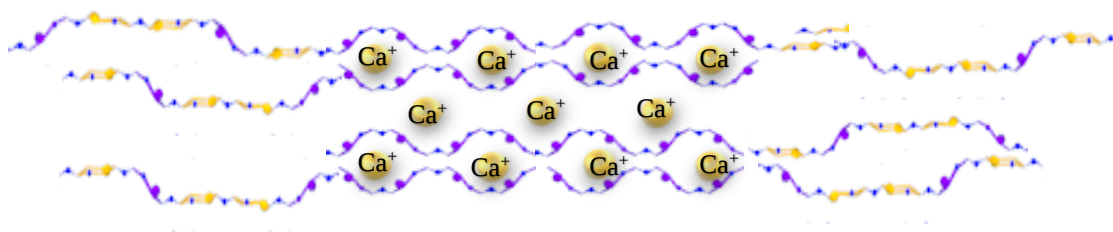
Fonte: Próprio autor

1.3.2 Propriedades

Estruturas poliméricas do alginato são hidrofílicas devido à presença em grande quantidade de radicais polares, hidroxilas (OH). No entanto, a reticulação com cátions polivalentes, especialmente o cálcio, pode melhorar as propriedades de resistência à umidade e resistência mecânica, diminuindo sua solubilidade em água²¹.

A inflexibilidade que é inerente nas moléculas de alginato em solução aumenta de acordo com a sequência de blocos de monômeros MG < MM < GG. Já a viscosidade é uma função do tamanho molecular/concentração. A seletividade para ligação de cátions e as propriedades formadoras de gel variam muito dependendo da composição e sequência dos monômeros. Os cátions de metais alcalinos terrosos, ligam-se seletivamente aos blocos G de uma maneira altamente cooperativa, segundo o modelo “egg-box”(figura 6). O tamanho das unidades cooperativas é descrito como sendo composta por mais de 20 monômeros G. A afinidade dos blocos G pelos íons metálicos divalentes aumenta na seguinte disposição, $Mg^{2+} / Ca^{2+} / Sr^{2+} / Ba^{2+}$, uma propriedade única para os alginatos em comparação com outros poliânions¹¹.

Figura 6 - Modelo “egg-box”, representação das cadeias de alginato com predominância do monômero G, interagindo com cátions de cálcio.



Fonte: próprio autor

As ligações α e β (1-4) são as principais responsáveis pela biodegradabilidade do AS, pois as quebras dessas ligações podem ser catalisadas por oxidação ácida ou alcalina, ou por enzimas hidrolíticas denominadas carboidrases ou liases, ou ainda alginato liases. A alginato-liase catalisa a degradação de alginato por β -eliminação das ligações glicosídicas e produz oligossacarídeos insaturados.

De acordo com a especificidade do substrato, a alginato-liase é geralmente classificada como poliamase (EC 4.2.2.3) e poliglicase (EC 4.2.2.11), que rompem preferencialmente os blocos M e G, respectivamente²². As alginato-liases estão presentes numa grande diversidade de organismos como bactérias, fungos, algas pardas, moluscos marinhos herbívoros e vírus *Chlorella*^{16, 23, 24, 25}.

O alginato não apresenta atividade contra micro-organismos, muito pelo contrário, como demonstrado anteriormente alguns micro-organismos podem degradar o alginato. No entanto ele apresenta ação pró-cicatrizante, biocompatibilidade, atoxicidade e tem potencial antioxidante²⁶. O mecanismo de ação que determina a atividade pró-cicatrizante do alginato ainda vem sendo discutida na literatura, mas em 2000, Thomas²⁷ demonstrou que curativos contendo alginato de sódio são potencialmente capazes de ativar macrófagos presentes na área lesada, por meio do estímulo à liberação da proteína TNF- α , gerando um sinal pró-inflamatório capaz de promover incremento da fagocitose de micro-organismos e restos necróticos e, portanto, favorecendo o processo cicatricial.

1.3.3 Aplicação

Um dos primeiros trabalhos reportados descreve a aplicação de soluções de alginato de sódio/cálcio contendo fármacos com ação antibacteriana em fissuras no canal auditivo, substituindo os curativos pós cirurgia endaural²⁸.

Nas últimas décadas os sais de alginato foram aplicados na modificação superficial de implantes biomédicos e encapsulamento de fármacos, células e enzimas, e na obtenção de compósitos²⁹.

No Brasil, as indústrias de alimentos e bebidas são as maiores consumidoras de alginato, fazendo uso da matéria prima para melhorar as características sensoriais dos produtos. Em destaque a aplicação em sorvetes, produtos lácteos, misturas para bolos, espessantes para sucos e para estabilizar a espuma em cervejas³⁰.

Pesquisas para aplicação de alginatos em membranas e filmes carregados com nanopartículas têm se concentrado no objetivo de desenvolver materiais biodegradáveis para aplicação em embalagens comestíveis, filmes destinados à aplicação como curativos, esferas para liberação parenteral de fármacos e na agricultura para liberação controlada de água e defensivos agrícolas³¹.

As propriedades do alginato são extremamente convidativas à aplicação como curativos pois têm potencial para tratamento em áreas queimadas e em áreas doadoras de enxertos. As membranas de alginato podem facilitar a remoção do curativo sem muito trauma e diminuir a dor durante as trocas, além de promover um ambiente propício à reepitelização do tecido danificado^{32, 33}.

Criar filmes de alginato no lugar de membranas ou géis para aplicar em lesões é uma vantagem tanto estrutural quanto operacional. Na questão estrutural, a principal vantagem se deve à matriz dos filmes ser composta por longos planos poliméricos sobrepostos, que interagem fisicamente através dos grupos hidrofílicos dos monômeros. Essa interação ocorre, pois, devido à uma diminuição considerável de moléculas de água na matriz, condição essa resultante da evaporação da água durante o processo de secagem da solução para se tornar um filme. O processo de secagem é realizado expondo a solução a condições ambientes, proporcionando a troca de umidade com o meio. Esse processo é denominado casting. Devido a este fator, os filmes de alginato apresentam excelentes propriedades mecânicas, físicas e de barreira, além de sua superfície ser suave e uniforme.

No entanto as propriedades dos filmes de alginato podem ser modificadas através da inserção de agentes plastificantes ou nanopartículas, ambos interagindo com os radicais hidrofílicos da matriz durante o processo “casting”, tomando posições ocupadas por moléculas de água. O resultado dessa recombinação é o afastamento ou compactação dos planos da matriz polimérica²⁶

1.4 Nanopartículas de titânio

TiO₂ em escala nanométrica é estudado como agente antimicrobiano e já é comercializado em produtos cosméticos, dentre outros. As nanopartículas de TiO₂ além do baixo custo, são atóxicas, estáveis (não coalescem) e o mecanismo de ação antimicrobiana é ativado pela radiação UV³⁴.

O mecanismo do TiO₂ contra bactérias é a fotocatalise heterogênea por luz solar ou artificial. Isso ocorre pois o TiO₂ é um semicondutor, sendo assim, é caracterizado por bandas de valência (BV) e bandas de condução (BC), sendo, a região entre elas, chamada de “bandgap”. A absorção de fótons com energia superior à energia de “bandgap” resulta na promoção de um elétron da banda de valência para a banda de condução com geração concomitante de uma lacuna (h⁺) na banda de valência. Essa lacuna gera um potencial bastante positivo, que é suficiente para quebrar ligações primárias de materiais que estejam em contato com a superfície do TiO₂.

Uma grande variedade de classes de compostos orgânicos tóxicos é passível de degradação por fotocatalise heterogênea. Na maior parte, a fotodegradação leva à total mineralização dos poluentes, gerando CO₂, H₂O e íons do heteroátomo presente. Algumas classes de compostos passíveis de degradação por fotocatalise são alcanos, cloroalifáticos, álcoois, ácidos carboxílicos, fenóis, clorofenóis, herbicidas, surfactantes e corantes.

Além das classes de compostos orgânicos acima citados, os radicais hidroxila, gerados durante a irradiação do TiO₂, são capazes também de reagir com a maioria das moléculas biológicas, resultando numa atividade bactericida. O poder bactericida do TiO₂ foi comprovado na inativação de micro-organismos tais como *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Escherichia coli*³⁵.

Apesar do potencial terapêutico de algumas nanopartículas metálicas, não se pode ignorar o possível efeito deletério, isto é, citotóxico, resultante de contacto impróprio com

seres vivos, quer durante a produção, manuseamento, utilização ou eliminação inadequada no ambiente.

1.5 Nanopartículas de prata

1.5.1 Propriedades

Nanopartículas são estruturas que possuem pelo menos uma de suas dimensões na ordem de 1 – 100 nm. Representam um potente e quase invisível aliado no combate à atividade de algumas bactérias. Podem ser aplicadas em diferentes campos devido às suas propriedades óticas, elétricas e magnéticas³⁶. As nanopartículas de prata (AgNP), em especial, são reconhecidas principalmente por sua ação antimicrobiana, o que as torna atrativas na fabricação de dispositivos biomédicos³⁷.

Várias propostas foram desenvolvidas para explicar os efeitos inibidores dos íons de prata e prata metálica sobre as bactérias. Acredita-se que os metais pesados reagem com as proteínas combinando-se com os grupos tiol (SH), o que leva à inativação das proteínas. É com base nesses fatos que recentes experimentos microbiológicos e químicos indicaram que íons liberados pelas AgNP interagem com grupos tiol desempenhando um papel essencial na inativação bacteriana³⁸. Além da lise celular, em outras palavras, a ruptura da membrana celular, um possível mecanismo proposto é de que as AgNP podem modular a transdução do sinal em células de bactérias por desfosforilação de substratos peptídicos chave putativos nos resíduos de tirosina, porém há a necessidade de um estudo mais profundo³⁹.

1.5.2 Síntese e morfologia

As AgNP podem ser sintetizadas de diferentes formas por diferentes meios, tais como químico, físico, físico-químico ou biológico. A tabela 2 apresenta algumas informações sobre as sínteses de AgNP reportadas na literatura. A formação de nanopartículas durante a síntese consiste em três etapas: nucleação, semeadura e crescimento. Variações termodinâmicas e cinéticas nos estágios da síntese causam alterações nas formas, tamanhos e na estabilidade das nanopartículas. O tamanho e a forma influenciará diretamente nas propriedades óticas, elétricas, magnéticas,

antimicrobianas e catalíticas das AgNP⁴⁰. Quanto às formas, as AgNP podem ser esféricas, triangulares, cúbicas, piramidais, polígonos com bases de 5 ou 6 lados, em forma de bastões ou até mesmo com formas irregulares com definição morfológica figurada ⁴¹.

Tabela 2 - Métodos sintéticos para a obtenção de diferentes formas e tamanhos de AgNP.

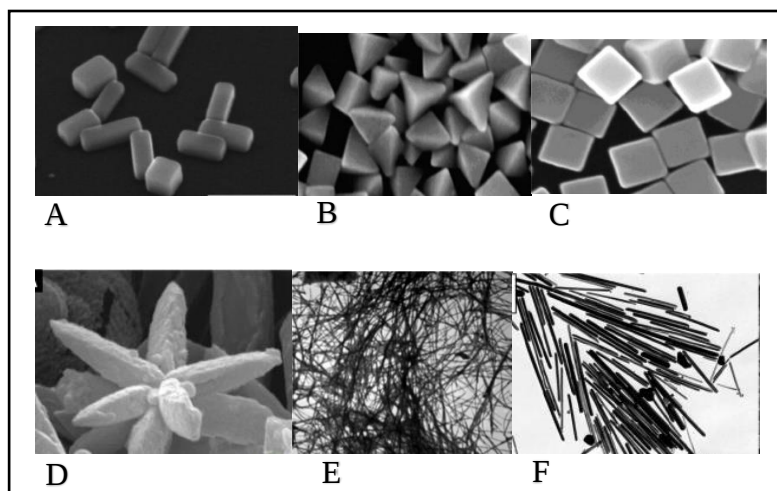
Método	Descrição	Forma
Químico	Crescimento de partículas coloidais de sementes obtidas por redução química de nitrato de prata com citrato trisódico.	Esférico
Químico	Nitrato de prata como um precursor de prata, n-butilamina como um sal de prata de dissolução de meios, ácido dodecanóico como molécula de tampão, tolueno como solvente e borohidreto de sódio como reagente redutor.	Esférica
Físico-químico	Foto redução de AgNO ₃ na presença de citrato de sódio por irradiação com diferentes fontes de luz (UV, branco, azul, ciano, verde e laranja) à temperatura ambiente.	Esférica
Físico-químico	Radiólise da água induzida por raios X em solução aquosa de sulfato de prata + etanol, borbulhada com argônio, Resultando na redução dos íons de prata e formação de nanopartículas.	Esférica
Físico	Descarga de arco elétrico entre eletrodos de titânio em solução de nitrato de prata, gerando nanopartículas estabilizadas com citrato de sódio.	Esférica
Física	TX-100, UV	Esférica
Biológico	<i>Bacillus sp.</i>	Esférica
Biológico	<i>Lactobacillus</i>	Esférica
Biológico	<i>Shewanella oneidensis</i>	Esférica
Biológico	Fungo <i>T. viride</i>	Esférica
Biológico	<i>Cassia angustifolia</i>	Esférica
Biológico	<i>Daucus carota</i>	Esférica
Biológico	Estirpe <i>Bacillus</i> CS 11	Esférica
Biológico	<i>Aspergillus niger</i>	Esférica
Biológico	<i>Arbutus unedo</i> folha extrato	Esférica
Químico	Etilenoglicol	Cúbica
Químico	Pentanodiol (H-1,5 DOP)	Cúbica
Químico	Etilenoglicol	Cúbica
Físico-químico	Quitonasa carboximetilada (CMCTS)	Cúbica
Biológico	Extratos foliares de <i>Eucalyptus macrocarpa</i>	Cúbica
Químico	Borohidreto de sódio na presença de citrato de sódio	Nanobarras

Químico	Tartarato de potássio	Nanobarras
Químico	Etilenoglicol	Nanofio
Químico	Ácido ascórbico	Nanofio
Físico-químico	Etilenoglicol	Nanofio
Químico	Etilenoglicol	Nanofio
Química	Hidrato de hidrazina	Triangular
Físico	Éteres monoalquílicos de etilenoglicol	Nanoprisma

Fonte: BAHARET, et al. (2015)

Com relação à morfologia das AgNP, são descritas rotas sintéticas para obtenção das mais variadas estruturas como, nanocubos, nanofios, nanobastões, nanoprismas, nanoestrutura em formas de flor e pirâmides. A Figura 7 apresenta micrografias de algumas dessas estruturas^{42, 43, 44, 45}.

Figura 7 - (A) nanobarras, (B) nanoestrutura em pirâmides, (C) nanocubos, (D) nanoestrutura em forma de flor, (E) nanofios e em (F) nanobastões.



Fonte: Wang et al. (2010) e BAHARET, et al. (2015)

Devido à pesquisas destinadas ao desenvolvimento de embalagens feitas com biopolímeros, algumas propriedades adicionais mostraram que os biopolímeros têm potencial para aplicação na área biomédica.

Os registros históricos reforçam a ideia de que os materiais utilizados na confecção de gazes para tratamento de lesões não tiveram melhorias significativas há pelo

menos desde o século passado. São muitas vantagens que os filmes à base de alginato de sódio oferecem em relação aos tecidos de algodão, porém, a fragilidade estrutural dos filmes e membranas obtidos ainda são uma barreira na continuidade das pesquisas.

CONCLUSÃO

Ao fim da aplicação das técnicas, e a cada etapa de análise dos dados do material, o modelo de interação NP metálica-matriz (forma de aranha), foi ganhando resolução. A construção deste modelo foi se tornando a peça fundamental para justificar os eventos sofridos pela estrutura do material diante das condições impostas por cada procedimento de caracterização.

O principal objetivo do trabalho era apresentar os efeitos da inserção de nanopartículas metálicas e sorbitol na matriz dos filmes. Todos os filmes contendo NPs metálicas apresentam uma melhor resistência à tração em relação aos filmes de referência. Além disso, apresentam melhores propriedades de barreira, de acordo com o esperado para um material para uso como curativo, atingindo um dos objetivos do trabalho no quesito propriedades mecânicas e de barreira.

Com relação a propriedades adicionais, o trabalho teve o objetivo de criar um material que não apenas seja capaz de substituir um curativo convencional, mas que também tenha funcionalidade. Os testes microbiológicos apresentaram a capacidade que os filmes DAG12 e DAGS12 têm de inibir a atividade das bactérias *E. coli* e *S. aureus*, semelhante ao efeito da sulfadiazina de prata. Desta forma, estes filmes são materiais com potencial para aplicação no tratamento de lesões decorrentes de queimaduras.

Os filmes foram facilmente preparados, não apresentando quaisquer dificuldades nas etapas de confecção. As microscopias de todos os filmes proporcionaram visualizar as superfícies, onde foi possível constatar que não ocorreu uma mudança significativa na morfologia da superfície dos filmes. Quanto à manuseabilidade, não foram constatados pontos negativos. É de certa relevância ressaltar que os filmes que continham AgNP e TiNE, além de espessuras maiores, apresentavam coloração característica. Desta forma deve-se considerar a aplicação de técnica UV-vis em trabalhos futuros, uma vez que a luz visível tem impacto no tratamento de algumas lesões e pode ativar a ação fotocatalítica do TiO₂ presente nos filmes CT10 e CTS10.

Ao término do trabalho, o material se mostrou um substituto promissor para as ataduras ou gazes usadas como curativos, uma vez que testes biológicos mostraram a eficiência do material.

REFERÊNCIA

-
- ¹ **DAI, Jianlong; DONG, Hezhong.** Intensive cotton farming technologies in China: Achievements, challenges and countermeasures. **Field Crops Research**, [s.l.], v. 155, p.99-110, jan. 2014
- ² **Guimarães, Marcio Cesar.** Feridas e curativos: uma forma simples e prática de tratar. Rio de Janeiro. Editora Rubio, 2011.
- ³ **Elbadawy A. Kamoun, El-Refaie S. Kenawy, Xin Chen.** A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings Review Article. *Journal of Advanced Research*, Volume 8, Issue 3, May 2017, Pages 217-233.
- ⁴ **PEREIRA, Ângela Lima; BACHION, Maria Márcia.** Tratamento de feridas: análise da produção científica publicada na Revista Brasileira de Enfermagem de 1970-2003. **Rev. bras. enferm.**, Brasília , v. 58, n. 2, p. 208-213, Apr. 2005.
- ⁵ **EL-FEKY, Gina S. et al.** Using chitosan nanoparticles as drug carriers for the development of a silver sulfadiazine wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 158, p.11-19, fev. 2017.
- ⁶ **TURRER, Clarissa Leite; FERREIRA, Felipe Pacheco Martins.** Biomateriais em Cirurgia Craniomaxilofacial: princípios básicos e aplicações - revisão de literatura. **Rev. Bras. Cir. Plást**, Belo Horizonte, Mg., v. 23, n. 3, p.234-239, fev. 2008. Disponível em: <<http://www.rbcp.org.br/details/419/pt-BR>>. Acesso em: 24 ago. 2017.
- ⁷ **DREWNOWSKA, O. et al.** Chitosan – a promising biomaterial in veterinary medicine. **Polish Journal Of Veterinary Sciences**, [s.l.], v. 16, n. 4, p.843-848, 1 jan. 2013.
- ⁸ **CALLISTER, William D.; RETHWISCH, David G.** **Ciência e Engenharia de Materiais: Materiais Avançados.** 8. ed. Rio de Janeiro: Gen, 2012. 10 p. Tradução de: *Materials science and engineering: an introduction*, 8th ed.
- ⁹ **PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa C. K.; MORAES, Ângela M.** BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 38, n. 7, p. 957-971, Aug. 2015.
- ¹⁰ **PESQUISA FAPESP: Próteses de mamona.** São Paulo: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (fapesp), n. 91, set. 2003. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/quem-somos/>>. Acesso em: 23 ago. 2017.
- ¹¹ **HAN, J. H.** Antimicrobial food packaging. *Food Technology Chicago*, v.54, n. 1, 56-65p. 2000.

-
- ¹² **LANDIM, ANA PAULA.** Sustentabilidade quanto às embalagens de alimentos no Brasil. Departamento de Tecnologia de Alimentos – DTA, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil, 2015.
- ¹³ **LOREVICE, Marcos V.; MOURA, Marcia R. de; MATTOSO, Luiz H. C..** NANOCOMPOSITE OF PAPAYA PUREE AND CHITOSAN NANOPARTICLES FOR APPLICATION IN PACKAGING. *Química Nova*, p.931-936, 2014.
- ¹⁴ **B. Thu, O. Smidsrød, G. Skjåk-Bræk.** Alginate gels some structure-function correlations relevant to their use as immobilization matrix for cells. R.H. Wijffels, R.M. Buitelaar, C. Bucke, J. Tramper (Eds.), *Progress in biotechnology*, Elsevier (1996).
- ¹⁵ **MULLER, José Miguel; SANTOS, Renata Lopes dos; BRIGIDO, Rivelí Vieira.** Produção de alginato por microrganismos. *Polímeros*, São Carlos, v. 21, n. 4, p. 305-310, 2011.
- ¹⁶ **GACESA, Peter.** Alginates. *Carbohydrate Polymers*, [s.l.], v. 8, n. 3, p.161-182, jan. 1988.
- ¹⁷ **ST Moe, KI Draget, G. Skjåk-Bræk, O. Smidsrød.** Alginato Stephen (Ed.), *Food polysaccharides and their applications*, Marcel Dekker, Nova Iorque, pp. 245-286, 1995.
- ¹⁸ **ERTESVÁG, H., VALLA, S.** Biosynthesis and applications of alginates, *Polymer Degradation and Stability*, v. 59, p. 85-91, 1998.
- ¹⁹ **KAWAGUTI, Haroldo Yukio; SATO, Hélia Harumi.** Produção de isomaltulose, um substituto da sacarose, utilizando glicosiltransferase microbiana. *Química Nova*, [s.l.], v. 31, n. 1, p.134-143, 2008.
- ²⁰ **Atkins, E. D. T., Niedusynski, I. A., Mackie, W., Parker, D. K. & Smolko, E.** (1973). *Biopolymers*, 12, 1879.
- ²¹ **TURBIANI, Franciele Rezende Barbosa; KIECKBUSCH, Theo Guenter.** Propriedades mecânicas e de barreira de filmes de alginato de sódio reticulados com benzoato de cálcio e/ou cloreto de cálcio. *Brazilian Journal Of Food Technology*, [s.l.], v. 14, n. 02, p.82-90, 10 maio 2011.
- ²² **ZHU, Yanbing et al.** Characterization of an extracellular biofunctional alginate lyase from marine *Microbulbifer* sp. ALW1 and antioxidant activity of enzymatic hydrolysates. *Microbiological Research*, v. 182, p.49-58, jan. 2016.
- ²³ **J. Preiss, G. Ashwell.** *J Biol Chem*, 237 (1962), págs. 309-316
- ²⁴ **H.K. Holme, L. Davidsen, A. Kristiansen, O. Smidsrød.** *Kinetics and mechanisms of depolymerization of alginate and chitosan in aqueous solution.* *Carbohydr. Polym*, 73, pp. 656–664, 2008.
- ²⁵ **GUPTA, V., JHA, B., KUMARI, P., KUMAR, M., REDDY, C. R. K., PRASAD, K., SINGH R. P.** Purification and partial characterization of an extracellular alginate lyase from *Aspergillus oryzae* isolated from brown seaweed. *J Appl Phycol.* v.23,

p.755–762., 2011.

²⁶ **PIRES, Viviane; MOURA, Márcia.** Preparação de novos filmes poliméricos contendo nanoemulsões do óleo de melaleuca, copaíba e limão para aplicação como biomaterial. **Química Nova**, p.1-5, 20 jul. 2016.

²⁷ **A THOMAS,.** Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor- α . **Biomaterials**, v. 21, n. 17, p.1797-1802, set. 2000.

²⁸ **PASSE, E.r. Garnett; BLAINE, George.** ALGINATES IN ENDAURAL WOUND DRESSING. **The Lancet**, v. 252, n. 6530, p.651-651, out. 1948.

²⁹ **CHEONG, M.; ZHITOMIRSKY, I.** Electrodeposition of alginic acid and composite films. **Colloids And Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 328, n. 1-3, p.73-78, out. 2008.

³⁰ **ALGINATOS: OS ALGINATOS E SUAS MÚLTIPLAS APLICAÇÕES. OS ALGINATOS E SUAS MÚLTIPLAS APLICAÇÕES.** **Food Ingredients Brasil**, São Paulo, Sp - Brasil, n. 26, p.34-38, 2013. Disponível em: <http://revista-fi.com.br/upload_arquivos/201606/2016060847415001464961683.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2017.

³¹ **FERNANDES, Renan da Silva; MOURA, Marcia R. de; AOUADA, Fauze Ahmad.** Otimização da síntese de hidrogéis nanocompósitos intercalados para possível aplicação na área médica. **Química Nova**, p.60-67, 15 ago. 2016.

³² **NICOLOSI, J.G; MORAIS, A. M.** Biomateriais destinados à terapia de queimaduras: Estudo entre o custo e o potencial de efetividade de curativos avançados. Campinas, jul. 2005. VI Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica. Disponível em: < <http://www.feq.unicamp.br/~cobeqic/tBT42.pdf>>. Acesso em: 17 de julho. 2017.

³³ **KIM, Jong Oh et al.** Development of polyvinyl alcohol–sodium alginate gel-matrix-based wound dressing system containing nitrofurazone. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1-2, p.79-86, jul. 2008.

³⁴ **TONG, Tiezheng et al.** Effects of Material Morphology on the Phototoxicity of Nano-TiO₂ to Bacteria. **Environmental Science & Technology**, v. 47, n. 21, p.12486-12495, 5 nov. 2013.

³⁵ **NOGUEIRA, Raquel F.p.; JARDIM, Wilson F..** A fotocatalise heterogênea e sua aplicação ambiental. **Química Nova**, São Paulo, Sp - Brasil, v. 1, n. 21, p.69-72, 1998.

³⁶ **YAN, Jinhua et al.** Antibacterial activity of silver nanoparticles synthesized In-situ by solution spraying onto cellulose. **Carbohydrate Polymers**, v. 147, p.500-508, ago. 2016.

³⁷ **PAULA, Marcos Marques da Silva et al.** Evaluation of the permeability of silver nanoparticles in polymer films of sulfonated polystyrene-co-acrylic acid. **Colloids And Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 520, p.78-84, maio 2017.

-
- ³⁸ **CHO, Kyung-hwan et al.** The study of antimicrobial activity and preservative effects of nanosilver ingredient. **Electrochimica Acta**, v. 51, n. 5, p.956-960, nov. 2005.
- ³⁹ **SHRIVASTAVA, Siddhartha et al.** Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. **Nanotechnology**, v. 18, n. 22, p.1-9, 4 maio 2007.
- ⁴⁰ **KHODASHENAS, Bahareh; GHORBANI, Hamid Reza.** Synthesis of silver nanoparticles with different shapes. **Arabian Journal Of Chemistry**, p.1-16, jan. 2015.
- ⁴¹ **KUMARI, Madhuree et al.** Tailoring shape and size of biogenic silver nanoparticles to enhance antimicrobial efficacy against MDR bacteria. **Microbial Pathogenesis**, v. 105, p.346-355, abr. 2017.
- ⁴² **XU, Jie; CHENG, Guo-an; ZHENG, Rui-ting.** Controllable synthesis of highly ordered Ag nanorod arrays by chemical deposition method. **Applied Surface Science**, v. 256, n. 16, p.5006-5010, jun. 2010.
- ⁴³ **Y. Chang, Y. Lu, K. Chou.** Diameter control of silver nanowires by chloride ions and its application as transparent conductive coating. *Chem. Lett.*, 40, pp. 1352–1353, 2011.
- ⁴⁴ **AHERNE, Damian et al.** Optical Properties and Growth Aspects of Silver Nanoprisms Produced by a Highly Reproducible and Rapid Synthesis at Room Temperature. **Advanced Functional Materials**, v. 18, n. 14, p.2005-2016, 23 jul. 2008.
- ⁴⁵ **WILEY, Benjamin J. et al.** Maneuvering the Surface Plasmon Resonance of Silver Nanostructures through Shape-Controlled Synthesis. **The Journal Of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 32, p.15666-15675, ago. 2006.
- ⁴⁶ **NEUMANN, Miguel G.; QUINA, Frank H..** A fotoquímica no Brasil. **Química Nova**, [s.l.], v. 25, p.32-38, maio 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422002000800007>.
- ⁴⁷ **ASTM-** Standard test method for tensile properties of thin plastic sheeting (1997). D882-97. In Annual book of American Standard Testing Methods. Philadelphia, USA, PA: ASTM.
- ⁴⁸ **ASTM -** Standard test method for water vapor transmission of materials (1980). E96-80. In: Annual Book of American Standard Testing Methods. Philadelphia, USA, PA: ASTM.
- ⁴⁹ **GENNADIOS, Aristippos; WELLER, Curtis L.; GOODING, Charles H..** Measurement errors in water vapor permeability of highly permeable, hydrophilic edible films. **Journal Of Food Engineering**, v. 21, n. 4, p.395-409, jan. 1994.
- ⁵⁰ **Hatakeyama, T. e Quinn, F. X. –** “Thermal Analysis: Fundamentals and Applications to Polymer Science”, John Wiley & Sons Ltd, New York, 1994.
- ⁵¹ **CANEVAROLO JÚNIOR, S. C.** Ciência dos polímeros: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros. São Carlos: Artliber, 2006. 174 p.

-
- ⁵² **OTONI, Caio G. et al.** Antimicrobial and physical-mechanical properties of pectin/papaya puree/cinnamaldehyde nanoemulsion edible composite films. *Food Hydrocolloids*, [s.l.], v. 41, p.188-194, dez. 2014.
- ⁵³ **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2012).** Performance standards for antimicrobial disk Susceptibility tests; approved standard (11th ed). Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI document M02eA11www.clsi.org
- ⁵⁴ **LIMA, Aline Margarete Furuyama et al.** Influência da adição de plastificante do processo de reticulação na morfologia, absorção de água e propriedades mecânicas de filmes de alginato de sódio. *Química Nova*, v. 30, n. 4, p.832-837, ago. 2007.
- ⁵⁵ **LIMA, Aline Margarete Furuyama et al.** Influência da adição de plastificante do processo de reticulação na morfologia, absorção de água e propriedades mecânicas de filmes de alginato de sódio. *Química Nova*, [s.l.], v. 30, n. 4, p.832-837, ago. 2007. FapUNIFESP (SciELO).
- ⁵⁶ **MOURA, Márcia R de et al.** Efficiency Improvement of Cellulose Derivative Nanocomposite Using Titanium Dioxide Nanoparticles. *Journal Of Nanoscience And Nanotechnology*, [s.l.], v. 17, n. 3, p.2206-2211, 1 mar. 2017.
- ⁵⁷ **EGHBALIFAM, Naeimeh; FROUNCHI, Masoud; DADBİN, Susan.** Antibacterial silver nanoparticles in polyvinyl alcohol/sodium alginate blend produced by gamma irradiation. *International Journal Of Biological Macromolecules*, [s.l.], v. 80, p.170-176, set. 2015.
- ⁵⁸ **MONTANHERA, Maykon André.** Atividade fotocatalítica de pó de TiO₂ obtido por uma nova rota sintética. 2017. 76 f. Dissert (Mestrado) - Curso de Ciência do Materiais, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Ilha Solteira, 2017.
- ⁵⁹ **SELLIMI, Sabrine et al.** Structural, physicochemical and antioxidant properties of sodium alginate isolated from a Tunisian brown seaweed. *International Journal Of Biological Macromolecules*, [s.l.], v. 72, p.1358-1367, jan. 2015. Elsevier BV.