



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de Ilha Solteira

RAFAELA PREDIGER DOS ANJOS

**BIOIMPRESSÃO 3D DE HIDROGÉIS BASEADOS EM ALGINATO DE
CÁLCIO/*CURCUMA LONGA* L. PARA FUTURAS APLICAÇÕES
BIOMÉDICAS**

ILHA SOLTEIRA – SP

2025



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de Ilha Solteira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

RAFAELA PREDIGER DOS ANJOS

**BIOIMPRESSÃO 3D DE HIDROGÉIS BASEADOS EM ALGINATO DE
CÁLCIO/*CURCUMA LONGA* L. PARA FUTURAS APLICAÇÕES
BIOMÉDICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira – SP, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais. Área de concentração: Química dos materiais.

Prof. Dr. Fauze Ahmad Aouada.

Orientador

Ilha Solteira – SP

Março/2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

A599b Anjos, Rafaela Prediger dos.
Bioimpressão 3D de hidrogéis baseados em alginato de cálcio/curcuma longa L. para futuras aplicações biomédicas / Rafaela Prediger dos Anjos. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2025
55 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Química dos Materiais, 2025

Orientador: Fauze Ahmad Aouada

Inclui bibliografia

1. Bioimpressão 3D. 2. Alginato. 3. Cúrcuma. 4. Hidrogéis. 5. Cicatrização de feridas. 6. Liberação controlada.


Amanda Sertori dos Santos

Bibliotecária - CRB/8-9061
Seção Técnica de Referência, Atendimento ao
Usuário e Documentação
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação

Impactos da Pesquisa

O estudo contribui para o desenvolvimento de curativos avançados, unindo biocompatibilidade do polissacarídeo alginato e ação antimicrobiana da cúrcuma. Os hidrogéis bioimpressos podem otimizar a cicatrização de feridas, impactando a saúde pública e reduzindo infecções. Além disso, esta pesquisa fomenta avanços científicos na bioimpressão e no uso sustentável de compostos naturais.

Research impact

This study contributes to the development of advanced dressings, combining the biocompatibility of the polysaccharide alginate and antimicrobial action of the turmeric. Bioprinted hydrogels may optimize the wound healing, impacting public health and reducing infections. Besides, this research raises scientific advances in bioprinting and the sustainable use of natural compounds.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: BIOIMPRESSÃO 3D DE HIDROGÉIS BASEADOS EM ALGINATO DE CÁLCIO/CURCUMA LONGA L. PARA FUTURAS APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

AUTORA: RAFAELA PREDIGER DOS ANJOS

ORIENTADOR: FAUZE AHMAD AOUADA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência dos Materiais, área: Química dos Materiais pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. FAUZE AHMAD AOUADA (Participação Presencial)

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

Documento assinado digitalmente
 **MARILIA GONCALVES CATTELAN**
Data: 26/03/2025 16:50:15-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. MARÍLIA GONÇALVES CATTELAN (Participação Virtual)

Departamento de Engenharia e Tecnologia de Alimentos / Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - UNESP

Documento assinado digitalmente
 **HERNANE DA SILVA BARUD**
Data: 26/03/2025 16:20:17-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. HERNANE DA SILVA BARUD (Participação Virtual)

Universidade de Araraquara - UNIARA

Ilha Solteira, 25 de fevereiro de 2025

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Fauze que me acalmou em meio às minhas ansiedades, apostou em mim e me deu uma chance de fazer parte de tudo que eu pude conhecer e experimentar na UNESP. E a professora Márcia, que sempre me deu bons conselhos e me ajudou a ver o lado bom de tudo...

Agradeço a todo DFQ e UNESP por me ajudar a construir minha carreira aqui, por me apoiarem e me darem suporte quando precisei. E a CAPES por me oferecer uma bolsa de suma importância!

Também as pessoas mais gentis, amorosas e engraçadas do DFQ, nosso grupo de pesquisa GCNH. Os momentos que tivemos, cada conversa, cada ajuda que tive dentro do laboratório, foram com certeza fundamentais para que eu terminasse essa pesquisa. Em principal de todos os do grupo, em destaque, agradeço ao Fabrício, Sidney e Denis, vocês foram muito importantes para que eu conseguisse aprender.

Agradeço ao professor Hernane que junto ao grupo BioPolMat de Araraquara e a Professora Marília da UNESP de São José do Rio Preto me acolheram e abriram as portas para a realização de análises em colaboração que não foram possíveis de serem realizadas na FEIS e com isso formando conexões.

Tenho que agradecer é claro aos meus amigos, que me deram muito apoio por tudo, em meio às crises existenciais, vocês me apoiaram, todos tem um espaço enorme no meu coração.

Agradeço aos meus pais, que sempre me apoiaram me fornecendo total segurança e incentivo para que eu não desistisse e seguisse o mestrado não importando o que acontecesse.

E como os últimos serão os primeiros, agradeço ao meu marido, que merecia uma página inteira de agradecimento, a pessoa mais importante da minha vida, que está lá independente de tudo e qualquer coisa, que me incentiva e deseja tudo de melhor para mim sempre, que me manteve firme nas horas que ninguém via, que me dá a vida para que eu seja feliz e cresça.

E por final gostaria de deixar registrado que tudo só foi possível com o auxílio de Deus. Ele me guiou e me cuidou em cada momento da minha vida, foi incrível a maneira em que Ele tornou tudo possível e palpável, como Ele cuidou de cada detalhe, se um dia isso tiver alguma glória, que seja dada a Ele!

O temor do Senhor é o princípio da sabedoria; todos os que cumprem os seus preceitos revelam bom senso. Ele será louvado para sempre! Salmos 111:10.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SIGLAS E ABREVIACÕES

3D - Tridimensional

AgNPs - Nanopartículas de prata

C-C - Ligação carbono-carbono

C-H - Ligação carbono-hidrogênio

cm - Centímetro

C-O - Ligação carbono-oxigênio

CO₂ - Dióxido de carbono

g - Grama

LbL - Layer by layer

m - Massa

mA - Miliampère

min - Minuto

mL - Mililitro

mm - Milímetro

MTT - 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)

Mv - Massa molar viscosimétrica média

nm - Nanômetro

°C - Graus celsius

OH - Grupos hidroxilas

pH - Potencial hidrogeniônico

s - Segundos

T₀ - Temperatura inicial

T_f - Temperatura final

T_{máx} - Temperatura máxima

U - Unidade

UV - Ultravioleta

v - Volume

θ - Theta

λ - Gama

μ - Micro

μm - Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema de classificação de curativos de pele.....	15
Figura 2 – Ilustração da estrutura molecular tridimensional do hidrogel.....	16
Figura 3 – Modelo “Egg-Box” do alginato de cálcio.....	17
Figura 4 – Estrutura moleculares dos ativos presentes na cúrcuma.	18
Figura 5 – Esquema ilustrativo das etapas que ocorrem na manufatura aditiva/ bioimpressão 3D.....	20
Figura 6 – Modelo de impressão do hidrogel no programa PronterFace.	23
Figura 7 – Fotografia digital do hidrogel intumescido em CaCl_2 (a) e após secagem (b).....	23
Figura 8 – Fotografia digital de uma solução de cúrcuma/alginato de sódio após incorporação da cúrcuma na matriz polimérica.	29
Figura 9 – Fotografia digital de um hidrogel após bioimpressão 3D segundo o modelo projetado.....	29
Figura 10 – Fotografias digitais mostrando a comparação dos hidrogéis com 0% m/v de cúrcuma seco (15,3 mm) (a) e intumescido (23,3 mm) (b); com 1,0% m/v de CR seco (18,7 mm) (c) e intumescido (23,0 mm) (d).	30
Figura 11 – Micrografias eletrônicas, obtidas por microscopia eletrônica de varredura, das superfícies das amostras sem cúrcuma (a), 0,5 (b) e 1,0% m/v de CR (c), respectivamente.	31
Figura 12 – Espectros obtidos a partir da técnica de espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier dos hidrogéis contendo 0,5 e 1,0 % m/v de cúrcuma e cúrcuma pura (CR).	33
Figura 13 – Mecanismo proposto ilustrando possíveis pontos interações entre as moléculas de cúrcuma (CR) e alginato de cálcio (AC).	34
Figura 14 – Termogramas obtidos de análise termogravimétrica (TG) (esquerda) e termogravimétrica diferencial (DTG) (direita) das amostras impressas com diferentes teores de cúrcuma, e cúrcuma pura (CR).	35
Figura 15 – Curvas cinéticas do grau de intumescimento Q (%) (a) em função do tempo (h) das amostras com concentrações 0, 0,1, 0,25, 0,5, 1,0% m/v de cúrcuma, e (b) dependência de Q (%) em 48 horas em função da percentagem de cúrcuma.	37
Figura 16 – Ciclos de grau de intumescimento no estado de equilíbrio para os diferentes hidrogéis contendo diferentes percentagens de cúrcuma.	38
Figura 17 – Dependência do grau de intumescimento no estado de equilíbrio (Q) em diferentes pHs dos hidrogéis contendo diferentes teores de cúrcuma.....	39
Figura 18 – Difrátogramas de raios-x das amostras com cúrcuma pura (CR) e com os hidrogéis de concentrações 0, 0,5, 1,0 % m/v de cúrcuma, respectivamente.....	40
Figura 19 – Dependência da absorbância em 430 nm em função do tempo para as amostras contendo (a) 0,5 %m/v e (b) 1,0 %m/v de cúrcuma.	41
Figura 20 – Curva de calibração construída para quantificação da cúrcuma (CR).	42
Figura 21 – Concentração acumulativa de cúrcuma em solução ao longo do tempo para hidrogéis contendo cúrcuma.....	43
Figura 22 – Ensaio de viabilidade celular com o reagente colorimétrico MTT. Porcentagem de viabilidade celular de células L929.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros utilizados durante a impressão 3D.	22
Tabela 2 – Atividade antibacteriana de amostras de curativos contendo cúrcuma sobre Staphylococcus aureus (ATCC 27664 e ATCC 19095).	44
Tabela 3 – Valores obtidos dos gráficos de análises de TG e DTG dos hidrogéis preparados com diferentes teores de CR.	54

Resumo

O polissacarídeo alginato de sódio é amplamente utilizado por sua capacidade de formar hidrogéis na presença de íons cálcio, possuindo a capacidade de retenção de líquidos de diferentes características. Paralelamente, a *Curcuma Longa* L. (CR) é conhecida por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas. Considerando esses conceitos, o presente estudo teve como objetivo desenvolver um hidrogel a partir da combinação de alginato de cálcio (AC) e CR por meio da bioimpressão de hidrogel 3D. As amostras foram caracterizadas quanto às suas propriedades estruturais, espectroscópicas, morfológicas, hidrofílicas, térmicas e biológicas. Os resultados indicaram que a adição de CR influenciou na morfologia, a estabilidade térmica e a estrutura química do alginato. A análise de viabilidade celular mostrou que concentrações de até 0,5% m/v de CR obtiveram uma viabilidade celular de $\pm 50\%$. Enquanto 1,0% m/v de CR causou citotoxicidade, reduzindo a viabilidade celular para cerca de $\pm 35\%$. Além disso, os hidrogéis com 1,0% m/v de CR apresentaram atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, com halos de inibição de até 12,67 mm. A análise da liberação da CR em meio aquoso revelou que a amostra de 0,1% m/v é melhor para liberações rápidas contendo maior teor de CR, enquanto a amostra de 0,5% m/v é ideal para liberações controladas e graduais, com menor quantidade de ativo. Os resultados sugerem que os hidrogéis bioimpressos de AC/CR possuem potencial para uso como curativos avançados, combinando capacidade de intumescimento, estabilidade térmica e liberação sustentada de CR para otimizar a cicatrização de feridas. Entretanto, estudos futuros devem focar na otimização da concentração de CR para equilibrar a ação antimicrobiana e a biocompatibilidade celular, bem como na avaliação do desempenho do material em condições simuladas de feridas crônicas.

Palavras-chave: Bioimpressão 3D. Alginato. Cúrcuma. Hidrogéis. Cicatrização de feridas. Liberação controlada. Curativos bioativos.

Abstract

Sodium alginate polysaccharide is widely used for its ability to form hydrogels in the presence of calcium ions, possessing a potential retention of liquids with different characteristics. At the same time, *Curcuma Longa* L. (CR) is known for its anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial properties. Considering these concepts, the present study aimed to develop a hydrogel from the combination of calcium alginate (CA) and CR through 3D hydrogel bioprinting. The samples were characterized for their structural, spectroscopic, morphological, hydrophilic, thermal and biological properties. The results indicated that the addition of CR influenced the morphology, thermal stability and chemical structure of alginate. The cell viability analysis showed that concentrations of up to 0.5% m/v CR obtained a cell viability of 50%, while 1.0% m/v caused cytotoxicity, reducing cell viability to about 35%. In addition, the hydrogels with 1.0% m/v of CR showed antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, with inhibition halos up to 12.67 mm. The analysis of CR release in aqueous medium revealed that the sample of 0.1% m/v is better for rapid and concentrated releases, while the sample of 0.5% m/v is ideal for controlled and gradual releases with less amount of active. The results suggest that AC/CR bioprinted hydrogels have potential for use as advanced dressings, combining swelling capacity, thermal stability and sustained release of CR to optimize wound healing. However, future studies should focus on the optimization of CR concentration to balance antimicrobial action and cellular biocompatibility, as well as on the evaluation of material performance in simulated conditions of chronic wounds.

Keywords: 3D Bioprinting. Alginate. Turmeric. Hydrogels. Wound Healing. Controlled Release. Bioactive Dressings.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivos específicos	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1. Feridas e curativos	13
3.2. Hidrogéis.....	15
3.3. Alginato de cálcio	17
3.4. Cúrcuma	18
3.5. Bioimpressão 3D	20
4. JUSTIFICATIVAS	21
5. MATERIAIS E MÉTODOS	21
5.1. Materiais	21
5.2. Preparo da solução AC/CR	21
5.3. Projeção e fabricação dos hidrogéis AC/CR.....	22
5.4. Caracterização dos hidrogéis	24
5.4.1. Morfologia	24
5.4.2. Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) 24	
5.4.3. Análises termogravimétrica (TG) e termogravimétrica diferencial (DTG) ...	24
5.4.4. Difração de raios-X.....	25
5.4.5. Grau de intumescimento (Q)	25
5.4.6. Perfil de liberação de CR através de espectroscopia UV-Visível.....	26
5.5. Ensaio biológico	27
5.5.1. Atividade antimicrobiana	27
5.5.2. Viabilidade celular.....	27
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6.1. Caracterização dos hidrogéis	28
6.1.1. Morfologia	28
6.1.2. Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) 32	
6.1.3. Análises termogravimétrica (TG) e termogravimétrica diferencial (DTG) ...	34
6.1.4. Grau de intumescimento (Q)	37
6.1.5. Difração de raios-X.....	40
6.1.6. Perfil de liberação de CR através de espectroscopia UV-Visível.....	41
6.2. Ensaio biológico	43
6.2.1. Atividade antimicrobiana	43
6.2.2. Viabilidade celular.....	45

7. CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
APÊNDICE	54

1. INTRODUÇÃO

Feridas crônicas, como úlceras diabéticas e feridas por pressão, representam um desafio para a saúde pública, impactando a qualidade de vida dos pacientes e gerando altos custos para os sistemas de saúde. A cicatrização lenta e a ocorrência de complicações nessas lesões demandam buscas por novas terapias (Falanga, 2005).

A busca por novas terapias que acelerem a cicatrização, e minimizem complicações, tem impulsionado o desenvolvimento de diversos materiais e técnicas. Neste sentido, os hidrogéis são novas formas de abordagem utilizando biomateriais capazes de criar condições ideais para o tratamento de feridas e promover uma recuperação eficaz (Ho *et al.*, 2022). Os hidrogéis absorvem o exsudato da ferida e permitem a liberação controlada de agentes bioativos, otimizando a cicatrização e reduzindo o risco de infecções (Tomić *et al.*, 2023; Chelu *et al.*, 2024).

Os hidrogéis à base de alginato de cálcio (AC), polissacarídeo derivado de algas marinhas, têm sido amplamente estudados e utilizados devido às suas propriedades biocompatíveis e antimicrobianas. Eles formam uma rede tridimensional facilitando a regeneração tecidual por meio de um processo conhecido como "caixa de ovos", no qual íons cálcio se ligam aos blocos de ácido gulurônico, promovendo a formação de um gel resistente, que favorece a migração celular e a angiogênese (Tomić *et al.*, 2023). Este hidrogel é altamente eficaz na absorção de exsudato e na prevenção de infecções, características que os credenciam para serem amplamente utilizados em aplicações biomédicas, como a regeneração tecidual e o tratamento de feridas (Guo *et al.*, 2020; Farshidfar *et al.*, 2023; Tomić *et al.*, 2023).

A adição de compostos bioativos naturais, como a *Curcuma longa* L. (CR), com alto teor de curcumina, potencializa os efeitos terapêuticos do hidrogel, tornando-o um candidato promissor para o tratamento de feridas, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas. A curcumina atua modulando a resposta inflamatória, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio e inibindo a proliferação de bactérias, como o *Staphylococcus aureus*, um patógeno comum em feridas crônicas (Zorofchian Moghadamtousi *et al.*, 2014; Kumari *et al.*, 2022).

A bioimpressão 3D oferece uma ferramenta de fabricação de hidrogéis personalizados. Essa tecnologia permite a criação de estruturas porosas com propriedades mecânicas e biológicas controladas, mimetizando a matriz extracelular. Podendo ser adaptadas para se ajustarem às necessidades específicas de cada paciente e liberar agentes

bioativos de forma controlada, promovendo uma cicatrização mais rápida e eficaz (Kowalski *et al.*, 2018).

2. OBJETIVOS

Esse estudo teve como objetivo sintetizar um novo material, a partir da combinação de AC e CR por bioimpressão 3D, com propriedades físico-químicas e biológicas que o credencie para futuras aplicações.

2.1. Objetivos específicos

- As propriedades espectroscópicas e estruturais das matrizes foram estudadas em relação à sua caracterização por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios-X, respectivamente.
- O efeito da CR na estabilidade térmica foi analisado por análise termogravimétrica (TG) e análise termogravimétrica diferencial (DTG).
- As propriedades hidrofílicas foram investigadas determinando o grau de intumescimento em água (ciclos de intumescimento) e em diferentes valores de pH (2, 4, 6, 8 e 10).
- A liberação de CR em solução foi analisada por meio de espectroscopia de UV-visível.
- A morfologia foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV).
- Os ensaios microbiológicos foram analisados pelo estudo de difusão de disco e de viabilidade celular.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Feridas e curativos

As feridas crônicas, como as úlceras do pé diabético, representam um grave problema de saúde pública devido aos seus impactos físicos, psicológicos e sociais. A redução da qualidade de vida dos pacientes e o alto custo do tratamento proveniente das complicações, como as amputações, evidenciam a importância de intervenções acessíveis e eficazes. A saúde pública para detecção precoce e a promoção de tratamentos que acelerem a cicatrização podem não apenas melhorar a recuperação individual, mas

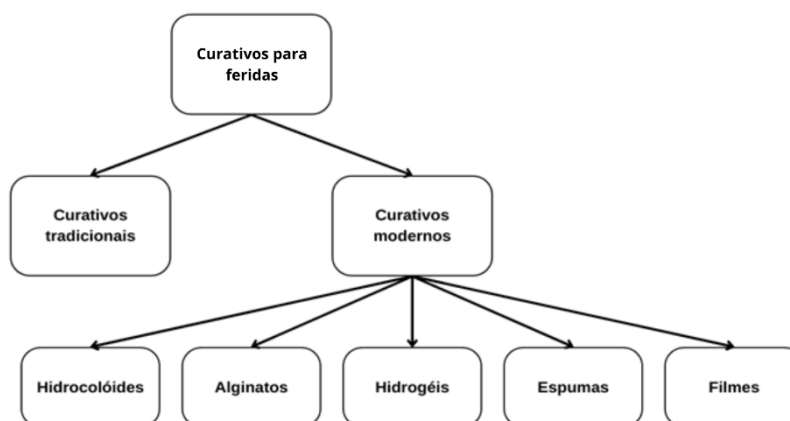
também reduzir o ônus social e econômico associado a essas condições (Jayalakshmi *et al.*, 2020). Feridas são lesões que comprometem a integridade da pele e dos tecidos subjacentes, podendo ser agudas ou crônicas, conforme o tempo de cicatrização. Feridas agudas, como cortes e queimaduras, cicatrizam rapidamente com tratamento adequado, enquanto feridas crônicas, como úlceras diabéticas, são de cicatrização lenta e complexa (Yang *et al.*, 2018). O processo de cicatrização envolve quatro fases: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação, com cada fase desempenhando papel fundamental na recuperação e reorganização do tecido (Park; Park, 1996).

A primeira fase da cicatrização envolve a formação de um tampão de fibrina para hemostasia e proteção contra bactérias, servindo também como matriz para migração celular e liberação de fatores de crescimento. Na fase inflamatória, proteínas vasculares fazem com que leucócitos se movam para o tecido lesionado, onde neutrófilos e macrófagos eliminam detritos e promovem a migração de fibroblastos. A hipóxia inicial desencadeia várias atividades celulares incluindo angiogênese. O tecido de granulação formado depois auxilia na contração da ferida e na restauração tecidual, culminando na remodelação da cicatriz, com ajustes na matriz extracelular e vascularização (Martin, 1997; Singer; Clark, 1999; Falanga, 2004; Topman *et al.*, 2013). A inflamação em feridas crônicas envolve uma transição dos macrófagos de um estado pró-inflamatório para um estado anti-inflamatório, crucial para o fechamento da ferida. Eles são essenciais para a fagocitose, a resolução da inflamação e a secreção de fatores que estimulam a proliferação celular e a síntese de colágeno (Hassanshahi *et al.*, 2022).

Curativos são essenciais para a proteção de feridas, promovendo um ambiente úmido que auxilia na cicatrização e no conforto do paciente. Enquanto curativos tradicionais, como gaze, tendem a aderir às feridas e falham em manter a umidade adequada. Além disso, os curativos modernos, como os hidrogéis e alginatos, podem oferecer vantagens como liberação controlada de medicamentos, propriedades antimicrobianas, melhor biocompatibilidade e eficácia na retenção de umidade, facilitando assim a cicatrização eficiente e aliviando a dor (Nguyen *et al.*, 2023; Vivcharenko *et al.*, 2023; Yousefian *et al.*, 2023).

A Figura 1 apresenta um esquema detalhando a classificação de curativos de pele.

Figura 1 – Esquema de classificação de curativos de pele.



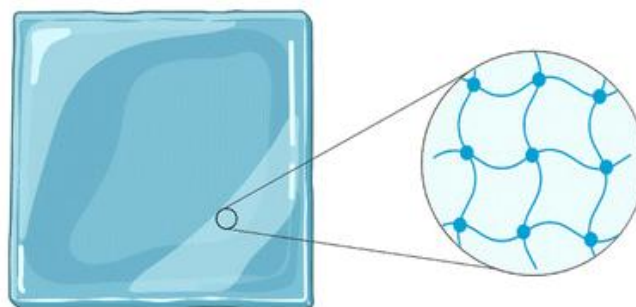
Fonte: Adaptado de Nguyen *et al.*, 2023.

O desenvolvimento de novos medicamentos e curativos antimicrobianos tem foco na melhoria e aceleração da cicatrização de lesões cutâneas, oferecendo propriedades antimicrobianas a custos acessíveis para atender as necessidades dos pacientes (Pacheco *et al.*, 2023). Tais curativos são essenciais para controlar infecções que retardam a cicatrização, reduzindo a biocarga e impedindo colonização bacteriana (Vivcharenko *et al.*, 2023; Yousefian *et al.*, 2023). Neste sentido, hidrogéis são destacados por absorver exsudato, reter umidade, prevenir infecções, e facilitar a remoção de tecido necrótico, sendo amplamente utilizados no tratamento de feridas (Ninan *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2023).

3.2. Hidrogéis

Hidrogéis são formados por redes poliméricas tridimensionais hidrofílicas, compostas por polímeros naturais ou sintéticos, capazes de reter grandes quantidades de água em relação à sua massa seca, Figura 2. Devido à sua biocompatibilidade, flexibilidade e capacidade de difusão de moléculas, estes são amplamente utilizados em aplicações biomédicas. Inicialmente, o foco da pesquisa estava principalmente relacionado à alta capacidade de intumescimento dos hidrogéis, mas avanços recentes, levaram ao desenvolvimento de novas matrizes, como hidrogéis sensíveis ao ambiente, e reversíveis em fase sol-gel (Park; Park, 1996).

Figura 2 – Ilustração da estrutura molecular tridimensional do hidrogel.



Fonte: Nguyen *et al.*, 2023.

A obtenção de hidrogéis avançou significativamente com a impressão tridimensional (3D) e a montagem camada a camada (LbL), permitindo a criação de estruturas complexas para regeneração de tecidos e outras terapias (Yang *et al.*, 2018). Hidrogéis obtidos a partir de polímeros naturais ou semissintéticos, como celulose, quitosana e colágeno têm mostrado grande potencial na regeneração tecidual e entrega de medicamentos, devido à sua biodegradabilidade e biocompatibilidade (Del Valle; Díaz; Puiggali, 2017).

Além de serem projetados para mimetizar a pele com propriedades bioquímicas e mecânicas controláveis, os hidrogéis utilizados como curativos ou hidrogéis devem apresentar resistência mecânica adequada para manter a integridade estrutural frente a forças externas (Ninan *et al.*, 2015). Um exemplo são os hidrogéis carregados com íons zinco (Zn^{2+}), como os de poli(2-hidroxietil acrilato/ácido itacônico), que demonstram atividade antibacteriana e cicatrização, devido ao seu comportamento sensível ao pH (Vuković *et al.*, 2024).

Para superar as limitações dos hidrogéis oriundos de polímeros sintéticos, compósitos à base de polissacarídeos naturais foram desenvolvidos, incorporando partículas e fibras que melhoram suas propriedades antioxidantes e antimicrobianas, promovendo uma cicatrização mais eficiente (Lee *et al.*, 2023). Além disso, hidrogéis multifuncionais provaram sua eficácia em estudos *in vivo*, acelerando a cicatrização e minimizando a formação de cicatrizes (Mir Hosseini *et al.*, 2023).

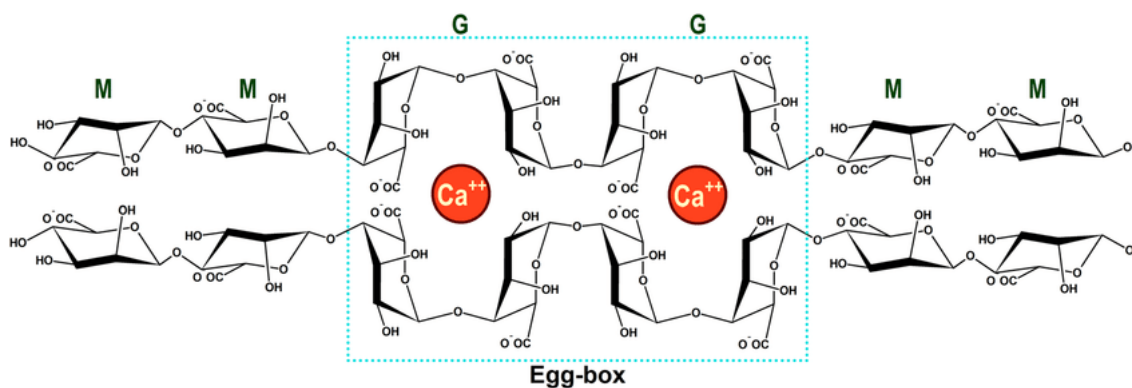
Um dos desafios remanescentes no uso de hidrogéis em aplicações biomédicas é garantir sua biocompatibilidade a longo prazo e a eficácia na incorporação de fatores de crescimento para promover a regeneração tecidual. Embora muitos hidrogéis ofereçam vantagens iniciais na cicatrização, ainda há questões relacionadas à cinética de degradação e à manutenção da atividade biológica desses materiais ao longo do tempo. Pesquisas recentes sugerem que a modificação dos hidrogéis com biomoléculas

específicas pode melhorar esses fatores, permitindo uma regeneração mais eficiente e segura (Lee; Mooney, 2001).

3.3. Alginato de cálcio

O alginato de cálcio (AC) é um polissacarídeo extraído de algas marinhas, sendo constituído por unidades de ácido manurônico e gulurônico. Ao interagir com íons cálcio, o alginato forma uma estrutura tridimensional característica, conhecida como "egg-box", conforme demonstrado na Figura 3. Essa estrutura confere ao material propriedades únicas, como biocompatibilidade, biodegradabilidade e alta capacidade de absorção de líquidos de diferentes características (Makarova *et al.*, 2023). Sua natureza não tóxica e sua capacidade de inibir o crescimento bacteriano contribuem para a prevenção de infecções (Li, 2011; Cattelan *et al.*, 2020). A formação de hidrogéis de alginato ocorre através da gelificação ionotrópica, um processo que envolve a interação entre os grupos carboxílicos do alginato e cátions metálicos di ou trivalentes (Nayak; Pal, 2011). Essa estrutura tridimensional proporciona ao alginato uma ampla gama de aplicações, incluindo a indústria alimentícia, a proteção corporal e a entrega de fármacos (Seo; Kim, 2013).

Figura 3 – Modelo “Egg-Box” do alginato de cálcio.



Fonte: Lee *et al.*, 2019.

Devido a essas propriedades, o AC tem sido amplamente utilizado em aplicações biomédicas, especialmente na cicatrização de feridas. A matriz de alginato interage com fatores de crescimento e células, estimulando a proliferação celular e a formação de novo tecido (Seo; Kim, 2013).

Além de suas aplicações na cicatrização de feridas, onde regula a inflamação e promove a regeneração tecidual, o AC também é utilizado em diversas outras áreas, como engenharia de tecidos, entrega de fármacos (incluindo nanopartículas lipídicas e

adenovírus), adsorção de proteínas e liberação controlada de substâncias (Li, 2011; Park, 2012; Wang *et al.*, 2014).

Segundo o estudo de Apte *et al.* (2023), o AC promove a cicatrização de feridas ao regular quimiocinas anti-inflamatórias e suprimir quimiocinas pró-inflamatórias. Curativos de AC absorvem o exsudato, mantêm a umidade, prevenindo infecções, e promovem o desbridamento autolisado da ferida. Ao se expandirem após a absorção dos exsudatos, também ajudam a promover a hemostasia (Kulkarni *et al.*, 2000; Park, 2012; Asadi *et al.*, 2021).

3.4. Cúrcuma

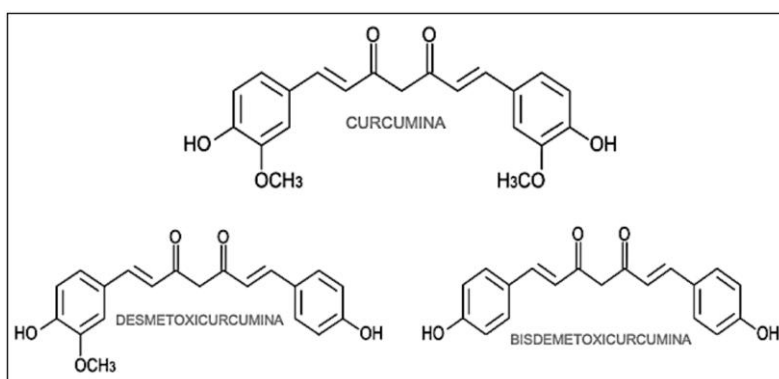
A *Curcuma Longa* L. (CR) é uma planta nativa da Ásia, que pertence à família *Zingiberaceae* e é comumente utilizada para fins medicinais por suas propriedades anti-inflamatórias, antitumorais, antivirais, antifúngicas, anticancerígenas, antibacterianas, hepatoprotetoras, entre outras (Hamed *et al.*, 2024).

A CR é classificada como um membro da subclasse dos curcuminóides, que são derivados de flavonóides. Os pigmentos curcuminóides predominantes no rizoma da planta são a curcumina (77%), a desmetoxicurcumina (17%) e a bisdemetozicurcumina (3%). Esses compostos são estruturalmente semelhantes, diferindo apenas no número de grupos metoxila (OCH₃) em sua estrutura química (Sueth-Santiago *et al.*, 2015).

A curcumina é o pigmento mais ativo e o mais abundante na CR. Com a fórmula molecular C₂₁H₂₀O₆, a curcumina pode existir em duas formas tautoméricas, a forma cetônica e a forma enólica. A forma enólica é mais estável tanto em estado sólido quanto em solução. Em condições de pH básico, a forma enólica predomina, atuando principalmente como um doador de elétrons, o que demonstra sua atividade antioxidante (Anjomshoa *et al.*, 2016).

A Figura 4 apresenta as estruturas moleculares dos ativos presentes na CR.

Figura 4 – Estrutura moleculares dos ativos presentes na cúrcuma.



Fonte: Banik *et al.* 2017.

A curcumina é estável em sua forma natural, apresentando coloração amarela que se torna vermelha em pH básico. Em soluções aquosas e aquoso-orgânicas, ela se degrada rapidamente, especialmente com o aumento do pH e exposição à luz. A degradação ocorre na porção β -diceto α , β -insaturada, não no grupo fenólico, e é mais intensa em soluções diluídas. Os principais produtos da degradação incluem feruloilmetano e vanilina. No entanto, a degradação é reduzida quando a curcumina está associada a substâncias como lipídios, albuminas e polímeros (Priyadarsini, 2014).

Apesar desses desafios relacionados à sua estabilidade, a curcumina tem se destacado por sua eficácia na erradicação de espécies reativas de oxigênio, o que promove a deposição de colágeno e acelera a formação do tecido de granulação, resultando na cicatrização mais rápida de feridas (Kumari *et al.*, 2022). Além disso, pesquisas realizadas em ambiente controlado indicam que a curcumina exerce uma ação supressora sobre a bactéria *Staphylococcus aureus*, uma bactéria Gram-positiva, incluindo cepas resistentes à meticilina (MRSA). Sua eficácia foi observada tanto quando utilizada isoladamente quanto em combinação com antibióticos tradicionais, ressaltando seu potencial terapêutico como um agente antibacteriano complementar no combate a infecções resistentes (Moghadamtousi *et al.*, 2014).

Estudos experimentais em ratos diabéticos reforçam os benefícios da curcumina na cicatrização de feridas. A aplicação de curcuminoides, como a curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina, resultou em uma cicatrização mais rápida, com menor inflamação e aumento na deposição de colágeno, bem como na formação de tecido de granulação (Kumari *et al.*, 2022; Islam *et al.*, 2024).

Outro mecanismo relevante é a capacidade da curcumina de reduzir a atividade do miR-152-3p, uma molécula que inibe a expressão de genes fundamentais para a cicatrização. Simultaneamente, a curcumina ativa a via FBN1/TGF- β , crucial para a regeneração tecidual, promovendo maior produção de colágeno e melhor organização do tecido cicatricial. Isso é particularmente relevante no tratamento de úlceras diabéticas, onde a cicatrização eficiente é um desafio clínico significativo (Cao *et al.*, 2024).

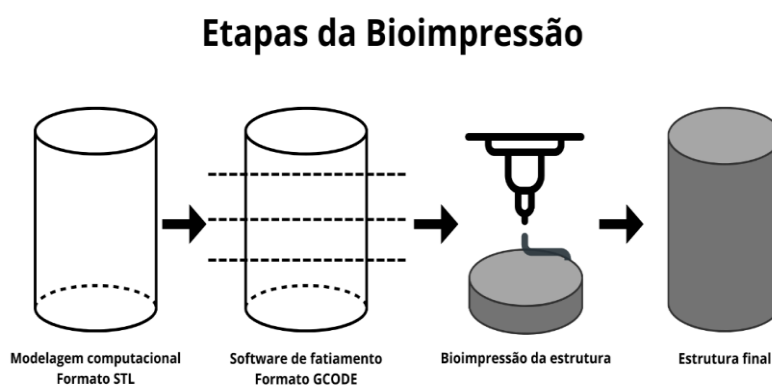
Os efeitos terapêuticos da curcumina são atribuídos, em grande parte, às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que desempenham um papel fundamental na proteção contra danos induzidos por espécies reativas de oxigênio, além de promoverem uma regeneração tecidual mais eficiente (Kumari *et al.*, 2022; Cao *et al.*, 2024; Vuković *et al.*, 2024).

3.5. Bioimpressão 3D

Hidrogéis de alginato são amplamente utilizados na bioimpressão 3D, permitindo a criação precisa de estruturas tridimensionais com economia de material, algo difícil de atingir com técnicas tradicionais (Alexa *et al.*, 2021). A tecnologia de manufatura aditiva tem ganhado destaque por reduzir custos e ampliar possibilidades de aplicação, especialmente no setor de saúde, onde é considerada revolucionária. A bioimpressão 3D pode ser utilizada na criação de órgãos e tecidos, desenvolvimento de próteses e implantes, modelos anatômicos e pesquisas de medicamentos (Schubert *et al.*, 2014; Randazzo *et al.*, 2016).

O processo de bioimpressão envolve a modelagem CAD, fatiamento do modelo e parametrização adequada para geração do produto. Na Figura 5 são apresentadas as principais etapas de biompressão.

Figura 5 – Esquema ilustrativo das etapas que ocorrem na manufatura aditiva/bioimpressão 3D.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Estudos recentes exploram o uso de hidrogéis bioimpressos em engenharia de tecidos. Por exemplo, na Universidade de Sydney, pesquisadores desenvolveram hidrogéis baseados em alginato e gelatina metacrilada (GelMA) para regeneração de tecidos osteocondrais, observando aumento da proliferação celular e formação de matriz extracelular. No Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), fatores de crescimento mostraram que hidrogéis à base de polietilenoglicol (PEG) apresentam potencial para regeneração de tecidos vasculares, promovendo a formação de vasos sanguíneos (Ding *et al.*, 2023; Nguyen *et al.*, 2023).

Uma das maiores vantagens dos curativos bioimpressos é a personalização, permitindo que cada curativo seja adaptado à ferida específica do paciente, o que melhora a eficácia do tratamento e acelera a cicatrização (Umur *et al.*, 2023). Além disso, esses curativos podem ser associados com medicamentos de liberação controlada, promovendo

uma cicatrização mais rápida e reduzindo o risco de infecção. Biomateriais como alginato, colágeno e quitosana mimetizam a matriz extracelular natural, favorecendo a regeneração tecidual, sendo biocompatíveis e biodegradáveis, o que minimiza reações adversas (Kowalski *et al.*, 2018).

4. JUSTIFICATIVAS

Diante do apresentado, os hidrogéis baseados em alginato de cálcio e cúrcuma podem potencializar o processo de cicatrização por suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, o que motivou o interesse dos autores desta dissertação em desenvolver este tema atual e inovador. A pesquisa está diretamente associada às áreas prioritárias definidas pelo MCTI (Portaria MCTIC nº 1.122/2020, com texto alterado pela Portaria MCTIC nº 1.329/2020), mais especificamente na área de Tecnologia para Qualidade de Vida (Saúde), sobrepondo com o setor de Biotecnologia dentro de Tecnologias Habilitadoras. Está também relacionado com o objetivo 3 – Saúde e Bem-Estar dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU (ONU, 2015).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Materiais

O alginato de sódio (AS) (Mv: 85.000 g/mol) foi obtido junto a Cromoline Química Fina. A cúrcuma utilizada foi comprada na farmácia de manipulação Phormula Ativa na cidade de Ilha Solteira, São Paulo, Brasil. O cloreto de cálcio anidro foi adquirido junto a Vetec (Química Fina). Brometo de Potássio (KBr) foi obtido junto Sigma-Aldrich. Já o álcool etílico Absoluto P.A. foi adquirido junto a Êxodo Científica Química Fina. Cloranfenicol foi obtido junto a empresa Laborcin. O Ágar Müller-Hinton, junto a empresa HiMedia Laboratories. Os reagentes foram utilizados como recebidos, sem qualquer purificação.

5.2. Preparo da solução AC/CR

Inicialmente, a CR foi dispersa em solução etanol/água nas seguintes proporções: 1:9, 2:8, 3:7, 6:4, 7:3 e 1:9 (% v/v). Nenhuma destas dispersões foram estáveis, ou seja, foram observadas precipitações da CR em todas as proporções citadas.

Para garantir a estabilidade e prevenir a precipitação durante a formação do hidrogel, foi utilizada uma solução viscosa contendo os compostos. Para preparar a solução, dissolveu-se o alginato de sódio em água deionizada sob agitação constante entre

1500 a 2000 rpm até obter uma solução homogênea. Em seguida, adicionou-se a CR lentamente, na solução contendo a metade da quantidade total de alginato de sódio, mantendo a agitação contínua para garantir a dispersão uniforme das partículas. Nesta solução, adicionou-se o restante do AS e manteve-se a agitação até a completa solubilização. A alta viscosidade proporcionada pelo AS, associada as interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio entre eles, mantêm as partículas de CR dispersas, prevenindo a formação de precipitados e favorecendo a formação uniforme do hidrogel.

Para a solução AS/CR foram preparadas cinco concentrações diferentes (0,1, 0,25, 0,5, 0,75 e 1,0% m/v de CR). A adição da CR em AS foi baseada em conceitos abordados por TANAKA *et al.* (2018).

5.3. Projeção e fabricação dos hidrogéis AC/CR

Para a modelagem e fatiamento dos hidrogéis utilizou-se o programa UltiMaker Cura. Para a impressão, o programa PronterFace instalado na impressora 3D Creality Ender 3, permitindo o controle dos processos de impressão como a velocidade, força de extrusão, preenchimento interno, padrão de preenchimento do modelo, etc. Na Tabela 1 são descritos os principais parâmetros utilizados neste trabalho.

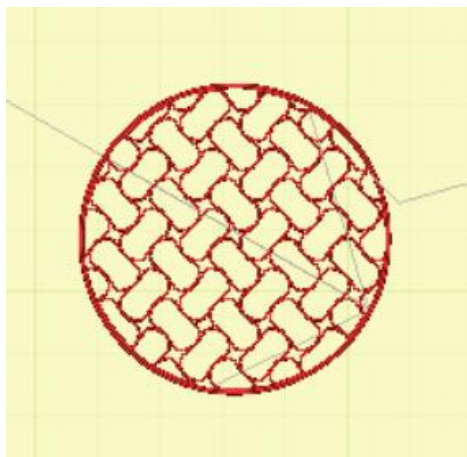
Tabela 1 – Parâmetros utilizados durante a impressão 3D.

Parâmetros de impressão	
Velocidade de extrusão (mm/s)	30
Velocidade do percurso (mm/s)	150
Velocidade da parede (mm/s)	15
Fluxo (%)	58
Altura da camada (mm)	0.6
Altura da primeira camada (mm)	1
Número de filete de parede	2
Largura da extrusão (mm)	0.4
Espessura da camada de preenchimento (mm)	0.6
Diâmetro do bico (mm)	0.4
Densidade de preenchimento (%)	10
Multiplicador de extrusão	1
Velocidade de retração (mm/s)	60
Espessura superior/inferior (mm)	2.8

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Os modelos foram desenvolvidos baseando-se na literatura (Alves *et al.*, 2023). Após os testes iniciais, o padrão de preenchimento foi escolhido pela estabilidade demonstrada pelo material com esse formato. Modelou-se o hidrogel com duas camadas aleatórias em formato giróide com 0,4 mm de extrusão (Figura 6).

Figura 6 – Modelo de impressão do hidrogel no programa PronterFace.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Para o processo de reticulação, foi depositado o hidrogel lentamente na placa de Petri contendo solução de cloreto de cálcio 1,0% m/v, permanecendo por 24 horas (Figura 7a). Teve uma área de 49 mm² e média de 0,3 g de solução. Após 24 horas de reticulação, o hidrogel foi colocado em H₂O deionizada por 24 horas para diálise. Para a secagem foi colocado na estufa a 40 °C por 24 horas (Figura 7b).

Figura 7 – Fotografia digital do hidrogel intumescido em CaCl₂ (a) e após secagem (b).



(a)



(b)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

5.4. Caracterização dos hidrogéis

5.4.1. Morfologia

Para o estudo da morfologia da superfície dos hidrogéis, utilizou-se a técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV) em um microscópio eletrônico ZEISS (modelo EVO LS15). As amostras foram preparadas seguindo protocolos padrão de preparação de amostras, sendo congeladas em nitrogênio líquido e liofilizadas em um liofilizador Enterprise 2 Terroni a -55°C. Após essa etapa, as amostras foram revestidas com uma fina camada de ouro para aumentar a condutividade elétrica. A técnica de MEV foi operada em modo de alta resolução para capturar imagens detalhadas da morfologia superficial das amostras. Com os parâmetros operacionais de voltagem de aceleração em 7 KeV e ampliações de 10.000 X, as quais foram ajustadas para otimizar a qualidade das imagens obtidas.

5.4.2. Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi empregada para analisar os grupos funcionais e possíveis interações entre materiais formadores dos hidrogéis. Os grânulos dos hidrogéis foram triturados, misturados com KBr e prensados para formar pastilhas. Os espectros foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Nicolet - NEXUS 670 FTIR, abrangendo a faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} . Foram realizadas 124 varreduras nesse intervalo, obtendo resolução de 2 cm^{-1} .

5.4.3. Análises termogravimétrica (TG) e termogravimétrica diferencial (DTG)

A termogravimetria é uma técnica utilizada para medir a perda de massa de um material em função da temperatura. Os experimentos de TG foram realizados utilizando um analisador térmico TA Instruments SDT Q600. Aproximadamente 8 mg do material foram colocados em um porta amostras de platina e aquecidos entre temperatura ambiente e 900°C, sob uma atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL/min. Todos os ensaios foram conduzidos com uma taxa de aquecimento de 10°C/min.

5.4.4. Difração de raios-X

Os hidrogéis foram macerados, colocados em suportes de vidro, e posicionados no equipamento para análise. As curvas obtidas foram geradas por um difratômetro de raios-X da Shimadzu, modelo XRD-6000. Os parâmetros de análise incluíram: fonte de raios-X de Cu; comprimento de onda $\lambda = 0,154$ nm; voltagem de 30 kV; corrente de 40 mA; faixa angular 2θ de 5 a 50° , e uma velocidade de varredura de 2° por minuto.

5.4.5. Grau de intumescimento (Q)

A capacidade de absorção de água pelos hidrogéis foi estudada através da determinação do grau de intumescimento (Q) (Equação 1). Inicialmente, os hidrogéis secos foram pesados e, em seguida, colocados em um béquer com 50 mL de água. Antes de cada pesagem, as amostras foram ligeiramente secas com papel filtro para remover o excesso de água na superfície. Foram utilizados os tempos de pesagens de 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 e 72 horas. O estudo foi feito com as concentrações 0,1, 0,25, 0,5 e 1,0 % m/v de CR, todos em triplicata.

O ciclo de intumescimento do hidrogel é composto basicamente de três etapas principais: i) difusão de água para o interior do hidrogel; ii) expansão volumétrica do hidrogel, e iii) alcance do equilíbrio de intumescimento. O ciclo de intumescimento foi feito sete vezes, realizando a pesagem dos hidrogéis secos e intumescidos para verificar a capacidade hidrofílica do material durante o intumescimento (Vuković *et al.*, 2024). Após cada ciclo, os hidrogéis foram secos a 40°C por no mínimo 24 h.

Dando continuidade ao estudo, também foi realizado um experimento adicional para avaliar a influência do pH na capacidade de absorção de água pelos hidrogéis. Para isso, as amostras foram submetidas a diferentes valores de pH: 2, 4, 6, 8 e 10. O procedimento experimental seguiu o mesmo procedimento descrito anteriormente, onde os hidrogéis secos foram imersos em 50 mL de solução aquosa ajustada ao pH específico. Cada experimento foi repetido em triplicata para garantir a confiabilidade dos dados.

$$Q\% = \left(\frac{\text{Massa intumescida} - \text{Massa seca}}{\text{Massa seca}} \right) \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

5.4.6. Perfil de liberação de CR através de espectroscopia UV-Visível

A espectroscopia UV-Visível foi utilizada neste estudo para avaliar o processo de liberação da CR a partir das matrizes estudadas. O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro UV-2600 *Spectrophotometer Shimadzu*, calibrado com solvente (50% água deionizada e 50% álcool etílico absoluto v/v) como referência. A análise foi realizada na faixa de comprimento de onda de 190 a 750 nm. O espectrofotômetro estava equipado com uma lâmpada de deutério para a faixa ultravioleta e uma lâmpada de tungstênio para a faixa visível, garantindo uma ampla cobertura do espectro de absorção.

Os hidrogéis foram colocados em 50 mL de solução referência e as bandas de absorção da CR foram verificadas em 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 horas. Quando a alíquota a ser analisada era retirada, agitava-se a solução contendo a amostra. A quantidade de CR liberada foi quantificada utilizando uma curva de calibração previamente construída.

Para determinar as concentrações das amostras baseou-se na construção de uma curva de calibração que relaciona a absorbância medida em 430 nm com concentrações padrão conhecidas, no intervalo de 0,00015 mg/L a 0,0037 mg/L. Inicialmente, para os valores de absorbância que se situaram dentro do intervalo da curva de calibração, utilizou-se a interpolação linear, assumindo-se a relação direta e proporcional entre a absorbância e a concentração, conforme descrito pela Lei de Lambert-Beer. No entanto, como algumas absorbâncias das amostras (0,5 e 1,0% m/v) ultrapassaram o limite superior da curva de calibração ($Abs = 0,939$), foi necessário realizar uma extrapolação linear. Para isso, ajustou-se uma equação por regressão linear a partir dos dados da curva original, obtendo-se a relação matemática que permite estimar concentrações para absorbâncias além do intervalo calibrado. Embora essa abordagem amplie a aplicabilidade dos dados, reconhece-se que as estimativas extrapoladas estão sujeitas a maior incerteza, já que a linearidade da relação entre absorbância e concentração pode não se manter em valores extremos.

As concentrações das amostras foram então calculadas a partir dessa abordagem combinada, considerando a interpolação para absorbâncias dentro do intervalo da curva e a extrapolação para valores superiores. Essa metodologia garante rigor científico ao lidar com os dados disponíveis, oferecendo uma estimativa confiável dentro das limitações experimentais.

5.5. Ensaios biológicos

5.5.1. Atividade antimicrobiana

As análises microbiológicas foram feitas no Departamento de Engenharia e Tecnologia de Alimentos – DETA, IBILCE/UNESP.

O ensaio de difusão de disco dos hidrogéis sobre *Staphylococcus aureus* (ATCC 27664 e ATCC 19095) foi avaliado por meio do teste de difusão em ágar por disco, de acordo com metodologia preconizada pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2015), com algumas adaptações. As suspensões bacterianas foram preparadas na concentração de 10^8 UFC/mL. O meio de cultura utilizado foi Ágar Müller-Hinton, HiMedia Laboratories. No meio previamente inoculado por superfície, foram inseridos discos de 7 mm de diâmetro das amostras contendo 0,5 e 1,0% m/v de CR. As amostras foram previamente intumescidas com água destilada estéril por 24 horas. O controle positivo foi o meio de cultura contendo discos de cloranfenicol 30 mg obtidos da empresa Laborcin e o controle negativo com meio de cultura contendo discos referentes ao tratamento controle (sem CR). Como padrão, foram empregados hidrogéis em formato de discos sem a CR. As placas de Petri foram incubadas a 37°C por 24 h. Posteriormente, os diâmetros das zonas de inibição formadas foram mensurados e expressos em milímetros. O teste foi conduzido em triplicata.

5.5.2. Viabilidade celular

O ensaio foi realizado junto ao grupo BioPolMat da Uniarara de Araraquara – SP. Utilizaram-se fibroblastos murino derivados de tecido conjuntivo (L929) adquiridos da ATCC (*American Type Culture Collection*), que foram gentilmente cedidas pelo laboratório da Prof^a. Dr^a. Gisele Faria da Faculdade de Odontologia de Araraquara/UNESP.

Inicialmente, as células foram cultivadas em meio de cultura Dulbecco's *Modified Eagle's Medium* (DMEM) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (SFB) e antibióticos (penicilina 100 U/mL; estreptomicina 0,1 mg/mL), com posterior incubação em estufa a 37°C e 5% de CO₂. Após 2 repiques consecutivos, iniciou-se o ensaio de citotoxicidade, empregando uma concentração de 2×10^4 células/poço, que foram incubadas em placa de 96 poços. A placa foi mantida por 24 h em incubadora, respeitando os mesmos parâmetros de temperatura e porcentagem de CO₂ descritos anteriormente.

Paralelamente ao plaqueio das células, os tratamentos (0, 0,5 e 1,0% m/v de CR) foram preparados de acordo com a ISO 10993-12. Para tal, 1 cm² de cada material foi disposto em tubo cônico com posterior esterilização em radiação UV por 30 minutos. Em seguida, foi feita a adição de 3 mL de meio de cultura (DMEM + 10% de soro fetal bovino). Os filmes em contato com o meio foram deixados sob agitação por 24 horas a 37°C. Com o término das 24 h de plaqueamento das células, avaliou-se o estabelecimento da monocamada com o auxílio de microscópio, e em seguida, o meio de cultura foi retirado e os eluatos oriundos de cada amostra foram adicionados sobre a monocamada celular, respeitando o volume de 200 uL/poço, seguido da incubação em estufa de CO₂ por mais 24 h. Decorrido as 24 h de tratamento, os eluatos foram removidos, seguido da lavagem com Phosphate Buffer Saline (PBS) por duas vezes consecutivas. Finalizado essa etapa, 100 µL de MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) previamente diluído na concentração de 1 mg/mL foram adicionados em cada poço. A placa foi novamente incubada a 37°C, ao abrigo da luz, até a observação da formação dos cristais violeta de formazana (3 horas). Finalizado o período de incubação, o MTT foi retirado dos poços e os cristais de formazana formados foram dissolvidos adicionando-se 50 µL de álcool isopropílico absoluto.

Os valores de absorbância (Abs) foram obtidos em espectrofotômetro de microplacas (SoftMax[®] Pro 5), com leitura em comprimento de onda a 570 nm. Como controle de sobrevivência (controle negativo), as células foram tratadas com DMEM + 10% SFB. Os experimentos foram conduzidos em triplicata, em três ensaios independentes, incluindo os controles (Mosmann, 1983). Com os valores de absorbância, calculou-se a média da porcentagem de viabilidade celular em relação ao controle de sobrevivência (100%), conforme apresentado pela Equação 2 (norma ISO 10993-5):

$$\text{Viabilidade celular} = \frac{\text{Abs da amostra} - \text{Abs branco}}{\text{Abs do controle de sobrevivência} - \text{Abs branco}} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Caracterização dos hidrogéis

6.1.1. Morfologia

Na solução AS/CR formada foi possível verificar que houve sucesso na incorporação da CR durante o processo de reticulação do AS, sem que houvesse precipitação ou separação de fases. Além disso, após os estudos preliminares, foi possível

obter condições ideais de viscosidade para impressão (Figura 8). Foi possível observar também durante o processo a mudança de coloração da solução, e esta sofreu variação conforme as concentrações de CR adicionadas, demonstrando a solubilização da CR na matriz polimérica.

Após o procedimento de reticulação, verificou-se que a estrutura do modelo impresso permaneceu inalterada, mesmo após o processo de intumescimento (Figura 9). Os hidrogéis apresentaram expansão com o progresso do intumescimento, como era esperado. Foram observados para os hidrogéis sem CR (Figuras 10 a e b) um aumento de aproximadamente 8,0 mm após o processo de intumescimento. Foi observado também que os hidrogéis com 1,0% m/v de CR (Figuras 10c-d) apresentaram menor expansão, em torno de 4,3 mm. O que comprova o efeito da CR na matriz polimérica.

Figura 8 – Fotografia digital de uma solução de cúrcuma/alginato de sódio após incorporação da cúrcuma na matriz polimérica.



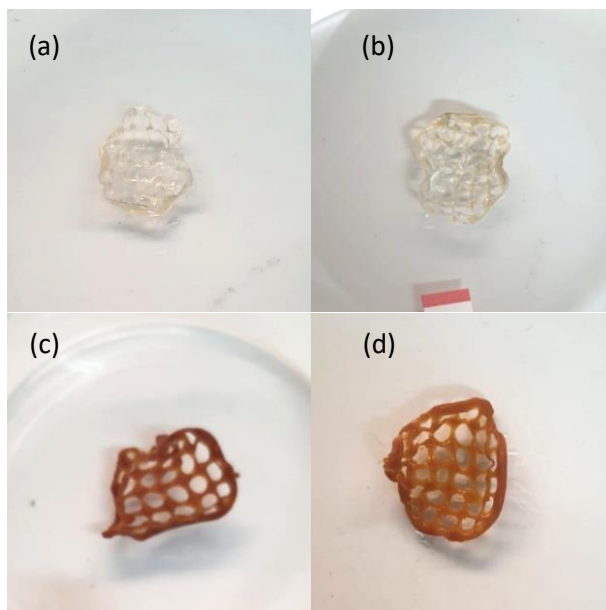
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 9 – Fotografia digital de um hidrogel após bioimpressão 3D segundo o modelo projetado.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 10 – Fotografias digitais mostrando a comparação dos hidrogéis com 0% m/v de cúrcuma seco (15,3 mm) (a) e intumescido (23,3 mm) (b); com 1,0% m/v de CR seco (18,7 mm) (c) e intumescido (23,0 mm) (d).

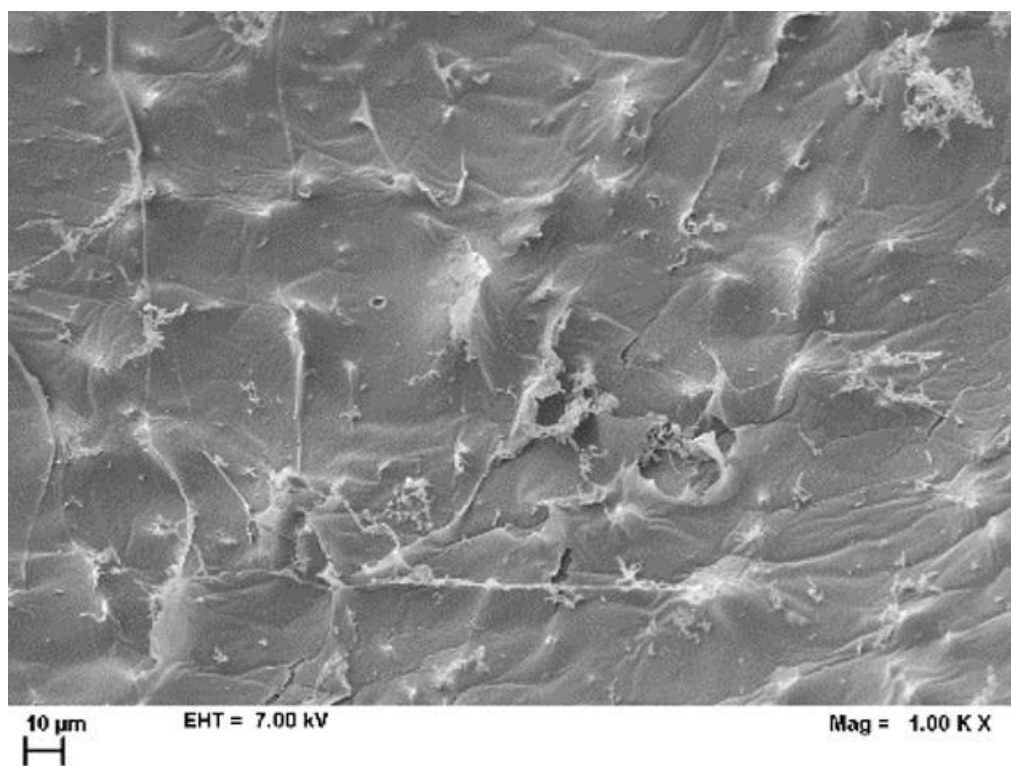


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

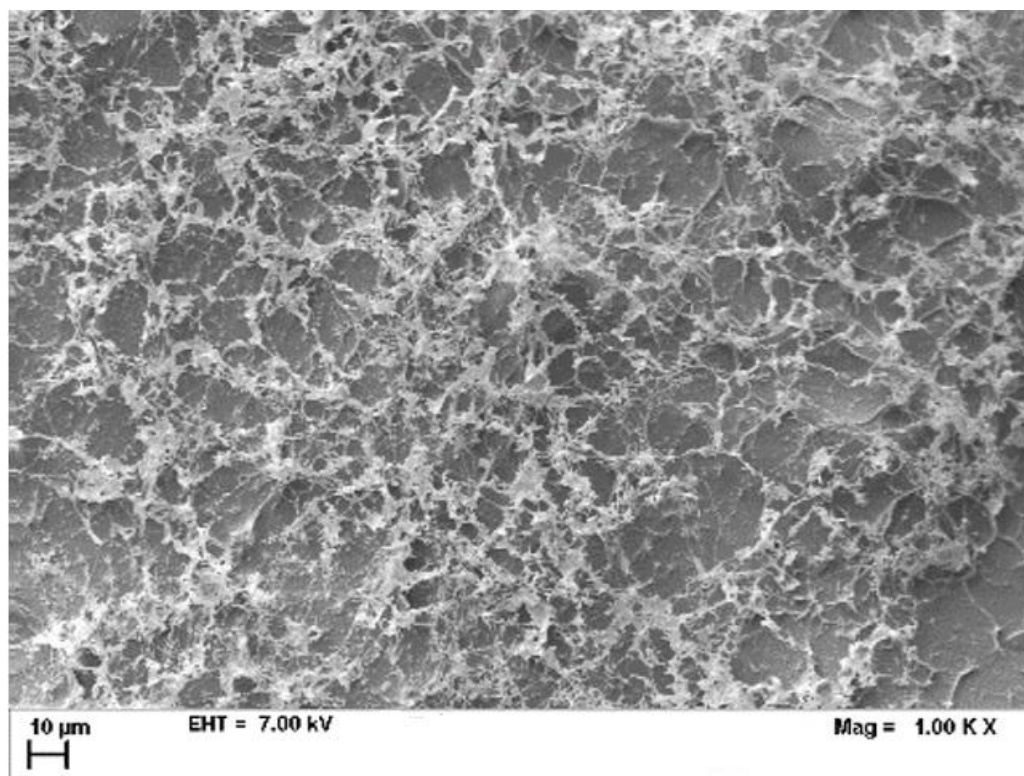
Como mencionado anteriormente, a incorporação da CR nas amostras resultou em mudanças visíveis de tamanho e coloração, sugerindo que a adição foi bem-sucedida. À medida que a concentração da CR aumentou, observou-se uma diminuição nas medidas de comprimento e largura dos hidrogéis, o que pode ser explicado pela maior interação entre as moléculas da matriz. Como hidrogéis com poros menores apresentam uma menor área de superfície (por poro) em contato com a água, isso reduz a hidrofiliabilidade da estrutura, o que limitará sua capacidade de absorção de água (Aouada, 2009).

Apesar de ser observado que as superfícies dos hidrogéis ficaram mais rugosas (Figura 11), isto não está associado diretamente à capacidade de absorção de água pela matriz. Pois como será discutido na seção 6.1.4, o grau de intumescimento não sofre influência quando a concentração de CR foi variada.

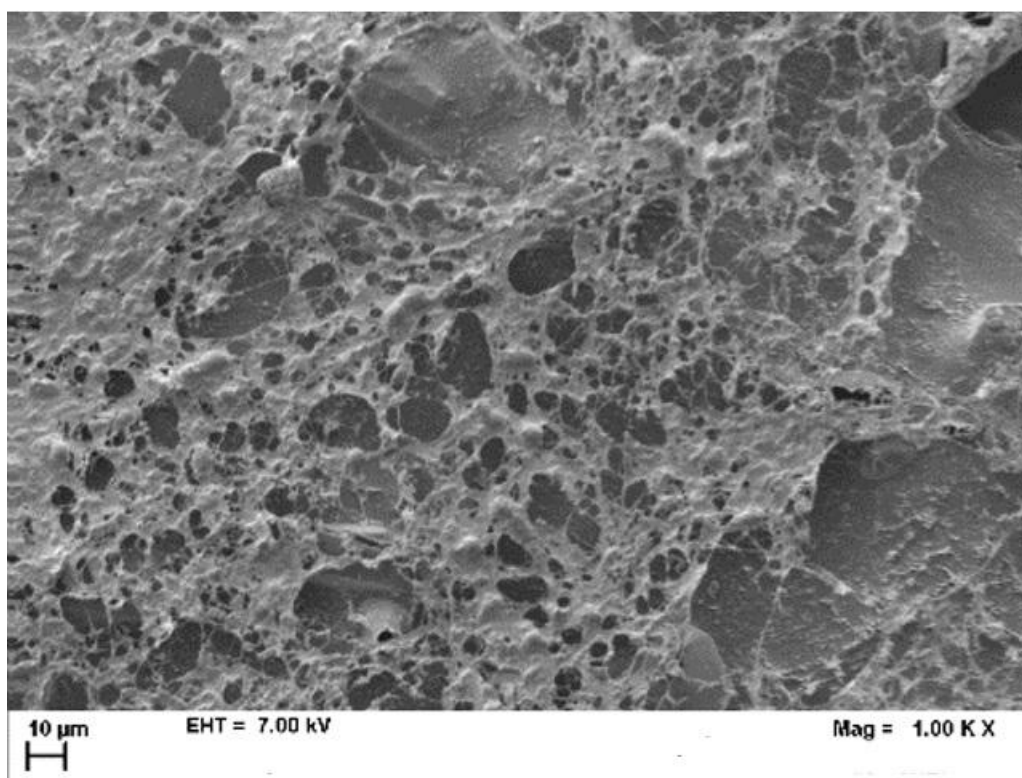
Figura 11 – Micrografias eletrônicas, obtidas por microscopia eletrônica de varredura, das superfícies das amostras sem cúrcuma (a), 0,5 (b) e 1,0% m/v de CR (c), respectivamente.



(a)



(b)



(c)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

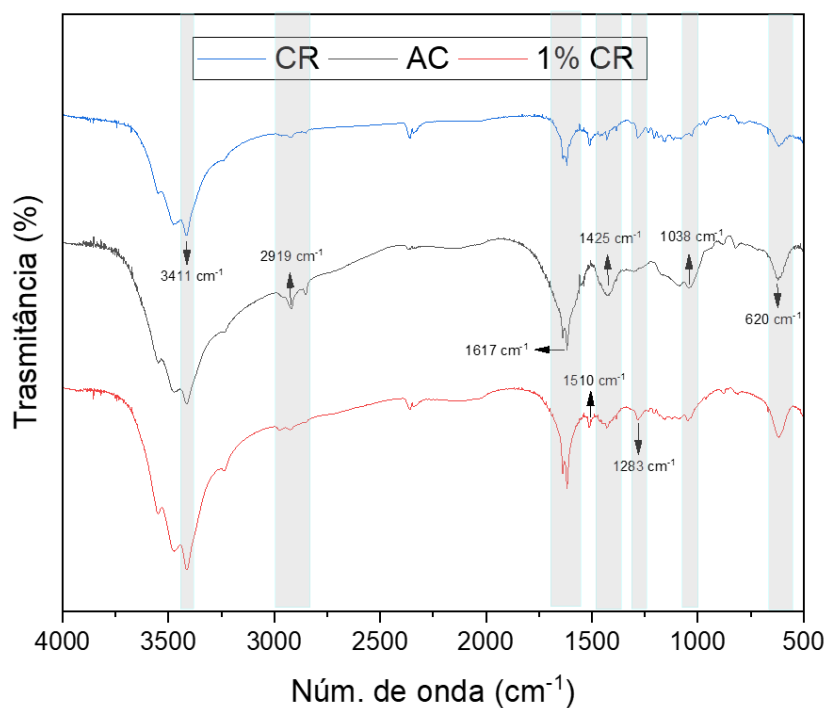
6.1.2. Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de FTIR é amplamente utilizada para identificar a energia de vibrações de grupos funcionais presentes em uma molécula, permitindo, dentre outras observações, a análise das interações entre os compósitos formados, como no caso da CR e do AC.

Na Figura 12, a banda espectroscópica em 3411 cm^{-1} observada nos três espectros corresponde às vibrações de estiramento de grupos OH em álcoois e fenóis (Suprpto; Baroroh, 2024). No espectro de AC, picos intensos em 2919 cm^{-1} indicam as vibrações de estiramento de ligações CH (Vidal Urquiza *et al.*, 2011). A banda espectroscópica em 1617 cm^{-1} também é comum aos três espectros. Esta região espectroscópica está relacionada à vibração simétrica de estiramento de íon carboxilato, indicando uma interação dos íons Ca^{2+} durante a reticulação do alginato, e a vibração do grupo -OH dos fenóis no CR (Wong, 1984). Já a banda em 1425 cm^{-1} sugere a presença de vibrações de grupos C-O (éteres, álcoois, ácidos carboxílicos) e C-C (estruturas de anéis aromáticos ou cadeias alifáticas), perceptível nos três espectros analisados com acentuação nas amostras com AC (Suprpto; Baroroh, 2024).

Por fim, a banda 1038 cm^{-1} , encontrada em AC, é atribuída às vibrações de estiramento das ligações C-O em funções éter (C-O-C), característica das unidades de ácido gulurônico e ácido manurônico presentes na estrutura do alginato (SILVA *et al.*, 2008). E a banda em 620 cm^{-1} , igualmente presente em todos os espectros, intensificada nas amostras com CR, está relacionada às vibrações fora do plano CH para o espectro da CR, ou para os movimentos associados com as ligações Ca-O- para os hidrogéis com AC (Soleimani *et al.*, 2023; Suprpto; Baroroh, 2024).

Figura 12 – Espectros obtidos a partir da técnica de espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier dos hidrogéis contendo 0,5 e 1,0 % m/v de cúrcuma e cúrcuma pura (CR).

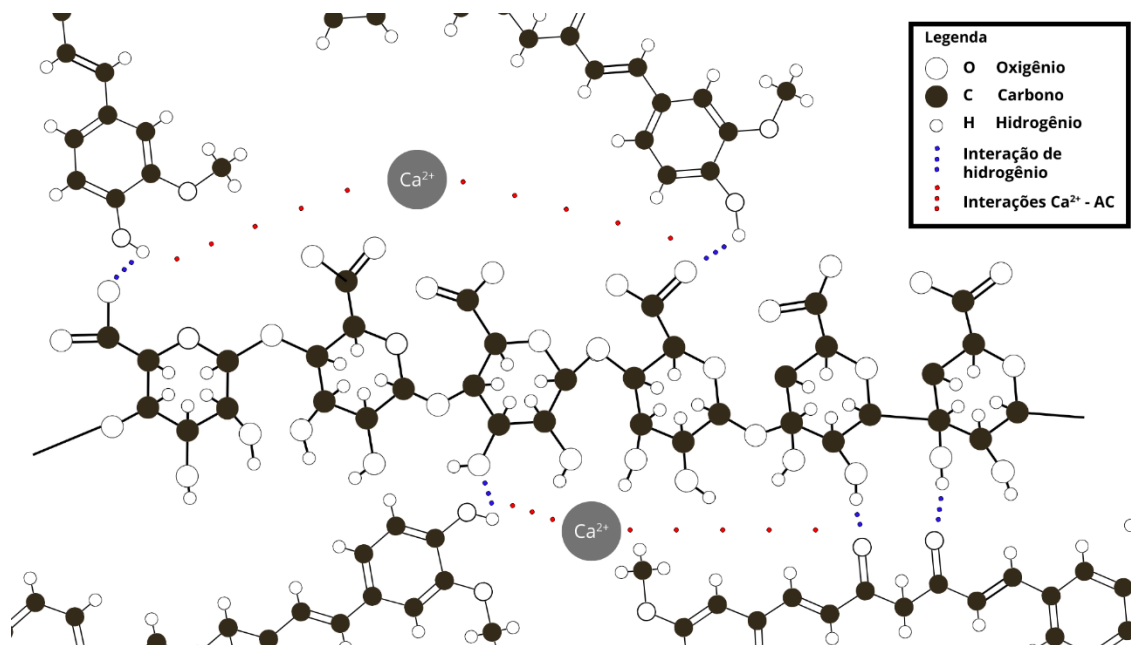


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

A técnica de FTIR revelou bandas distintas associadas aos grupos funcionais presentes na CR e no CA. Como já esperado, o espectro de 1,0% m/v de CR apresenta as mesmas bandas observadas no espectro do hidrogel sem CR. Entretanto, a presença das bandas em 1283 cm^{-1} , característica dos movimentos de vibração de alongamento aromático C-O, e a banda 1510 cm^{-1} , associada a vibração de estiramento de C-C dos anéis benzênicos substituídos da curcumina, confirma a incorporação da CR. Esses resultados são corroborados com a mudança de cor das amostras após a incorporação da

CR na matriz polimérica dos hidrogéis (Yallapu *et al.*, 2010; Anitha *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2016). A Figura 13 ilustra possíveis interações intermoleculares entre AC e CR.

Figura 13 – Mecanismo proposto ilustrando possíveis pontos interações entre as moléculas de cúrcuma (CR) e alginato de cálcio (AC).



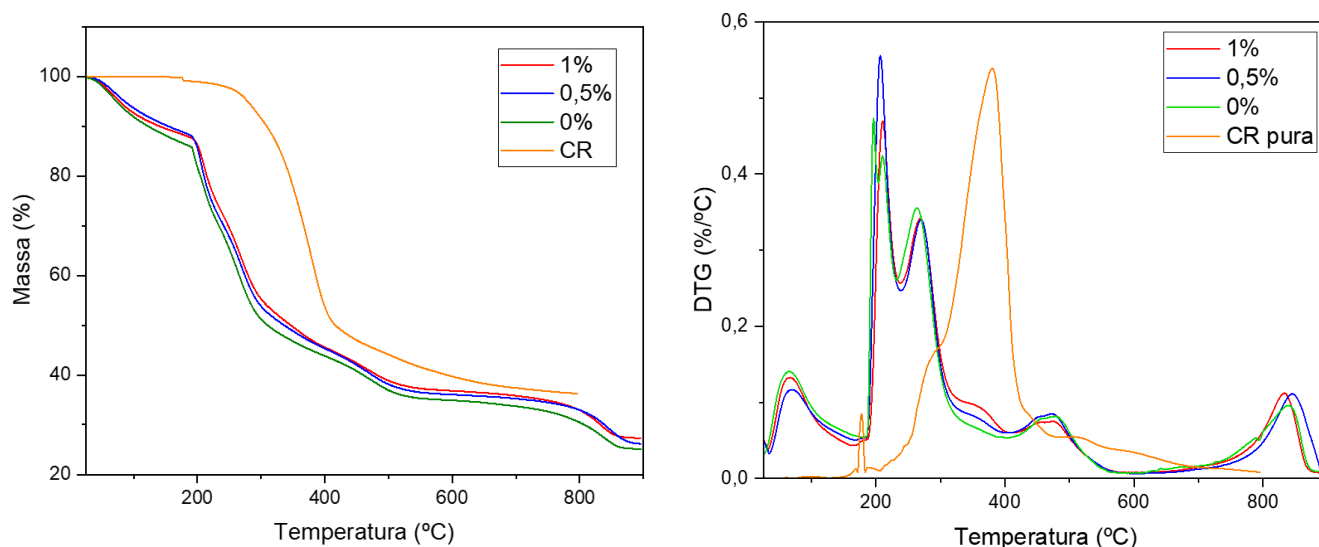
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

6.1.3. Análises termogravimétrica (TG) e termogravimétrica diferencial (DTG)

Quando expostos a altas temperaturas, os materiais podem sofrer modificações químicas ou físicas, como volatilização, desidratação, decomposição, oxidação, fusão, entre outras. A derivada da curva de TG, conhecida como DTG, facilita a observação dos eventos térmicos por meio de picos que representam as etapas de transformação extraídas da curva de TG (Fernandes, 2020).

Nos eventos térmicos da CR pura (Figura 14), foi possível observar uma estabilidade térmica até 172,72 °C. Um primeiro evento térmico foi observado entre 172,72 °C a 184,30 °C, com máximo em 178,31 °C, o qual está relacionado à desidroxilação de grupos -OH pela eliminação de duas moléculas de água (Souguir *et al.*, 2013). O segundo pico encontrado entre 184,30 °C a 473,32 °C, tendo máximo em 380,84 °C, representa a decomposição de dois anéis benzênicos curcumina, cetona acetaldeído e ácido feniloxiacético (Chen *et al.*, 2014). Com resíduo de 36,24 % em relação a massa inicial da amostra, a degradação de intermediários não voláteis resultou na formação de resíduo de carbono amorfo (Souguir *et al.*, 2013).

Figura 14 – Termogramas obtidos de análise termogravimétrica (TG) (esquerda) e termogravimétrica diferencial (DTG) (direita) das amostras impressas com diferentes teores de cúrcuma, e cúrcuma pura (CR).



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Os seguintes eventos analisados serão os das amostras contendo AC. O primeiro evento térmico, observado entre aproximadamente 27,9–35,0°C e 167,7°C, está associado à perda de água adsorvida e compostos voláteis. Segundo Fernandes (2016) a desidratação do AC ocorre na faixa de 38–174°C, enquanto Zhao *et al.* (2018) indicam que a água presente na estrutura do alginato de cálcio é eliminada em torno de 120°C, com uma perda de massa de 3,9%. Os valores experimentais obtidos confirmam essa tendência, mostrando que a matriz polimérica sofre uma perda significativa de massa nessa faixa, variando entre 10,7–13,4%, o que pode estar relacionado à umidade residual e a interações físicas e/ou químicas entre o AC e a CR.

O segundo evento térmico, iniciado em torno de 167,0 °C e finalizado em 239,7°C, está associado à degradação da estrutura polimérica do AC. Li *et al.* (2018) relataram que a decomposição dessa matriz ocorre entre 150–250°C, com a cisão das ligações glicosídicas. De forma similar, Zhao *et al.* (2018) indicaram que a degradação do AC inicia em 200°C, atingindo um pico de perda de massa em torno de 250°C. Nos dados experimentais, observa-se que as amostras contendo CR apresentaram um deslocamento para temperaturas ligeiramente mais altas (máximos entre 188,2°C e 208,1°C), sugerindo um possível efeito estabilizador da CR sobre a estrutura do AC.

O terceiro evento térmico, identificado na faixa de 238,0–402,0°C, está relacionado à degradação mais intensa da matriz polimérica, com quebra das interações

AC-Ca²⁺, juntamente com os primeiros estágios da decomposição térmica da CR. Souguir *et al.* (2013) relataram que a decomposição térmica da curcumina ocorre em duas etapas sobrepostas, com a primeira fase ocorrendo entre 215–354°C e em 417°C. Já Chen *et al.* (2014) identificaram um máximo da curva DTG em 292°C, indicando a decomposição dos grupos substituintes da curcumina. Os dados obtidos mostram um deslocamento das temperaturas máximas para 275,8°C nas amostras com CR, sugerindo que a incorporação do composto alterou a estabilidade térmica do material.

O quarto evento térmico, ocorrido entre 381,6–600,3°C, está também associado à decomposição AC e da CR. Segundo Chen *et al.* (2014), o segundo estágio da degradação da curcumina ocorre entre 357–533°C, com um pico máximo em 468°C, relacionado à decomposição dos anéis benzênicos. Da mesma forma, Souguir *et al.* (2013) indicaram que essa fase está dentro do intervalo de 215–469°C, reforçando a presença de compostos voláteis como acetona e ácido feniloxiacético. Os valores experimentais obtidos confirmam essa tendência, com temperaturas máximas atingindo 481,4°C, demonstrando que a curcumina (presente na CR) pode contribuir significativamente para a degradação térmica nessa faixa.

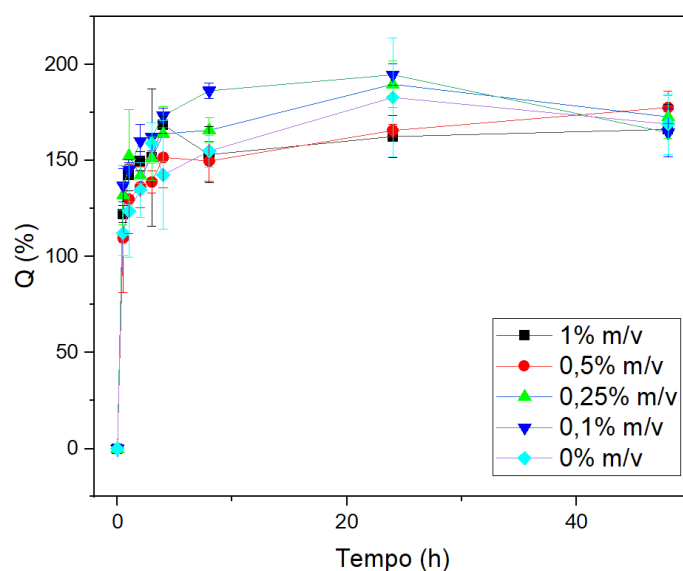
O quinto evento térmico, registrado entre 600–900°C, está relacionado à decomposição dos resíduos da pirólise do alginato e à conversão de carbonatos. Fernandes, (2016) descreve que a formação de carbonato de cálcio ocorre entre 600–735°C, enquanto Zhao *et al.* (2018) indicaram que a taxa de carbonização do AC estabiliza em ~750°C. Os resultados experimentais obtido aqui mostram um comportamento semelhante, com os picos máximos de degradação atingindo 845,3°C, confirmando que o processo de degradação térmica foi concluído, com a formação de resíduos carbonosos.

Em conclusão, a presença de CR aumentou a estabilidade térmica da matriz de AC, pois, as amostras com CR demonstram uma menor perda de massa em temperaturas intermediárias e finais, além do aumento da temperatura inicial de degradação do segundo evento térmico, indicando que a CR pode atuar como estabilizante térmico. Este comportamento está em concordância com estudos anteriores, que destacam o papel da CR em aumentar a resistência térmica e reduzir a intensidade da decomposição em cada etapa. Essa característica é de grande relevância para a aplicação do material como curativo, pois pode garantir uma maior durabilidade e resistência às condições de uso, como a esterilização (por exemplo, por autoclave) e o armazenamento.

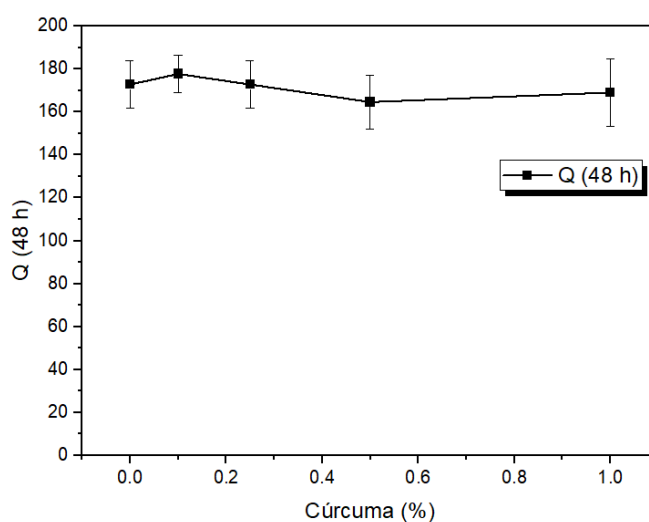
6.1.4. Grau de intumescimento (Q)

Esta análise busca avaliar a cinética de intumescimento dos hidrogéis de alginato com diferentes concentrações de CR. Na Figura 15 (a) é analisada a absorção de água até o estado de equilíbrio em diferentes concentrações de CR. Enquanto na Figura 15 (b), é apresentada a capacidade de intumescimento dos hidrogéis após 48 horas, permitindo uma visão sobre a estabilidade da absorção de água em longo prazo. Esses dados são fundamentais para verificar a influência da CR na funcionalidade e na durabilidade dos hidrogéis.

Figura 15 – Curvas cinéticas do grau de intumescimento Q (%) (a) em função do tempo (h) das amostras com concentrações 0, 0,1, 0,25, 0,5, 1,0% m/v de cúrcuma, e (b) dependência de Q (%) em 48 horas em função da percentagem de cúrcuma.



(a)



(b)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

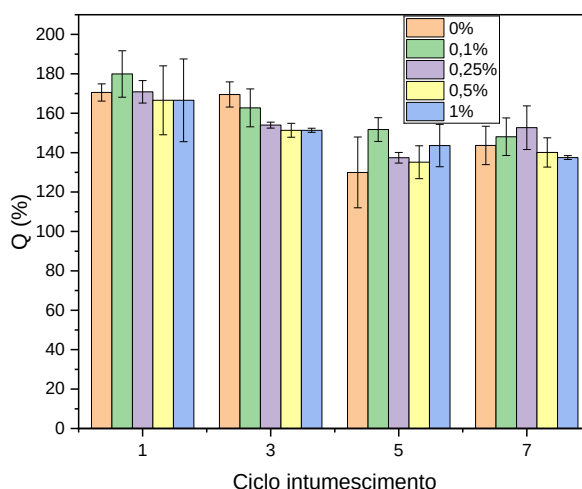
A partir da Figura 15a, foi possível notar que as matrizes absorveram água rapidamente, atingindo um estado de equilíbrio em aproximadamente 8 horas. Estes resultados indicam que o uso das matrizes é adequado para aplicações que requerem rápida absorção de água e um comportamento consistente ao longo do tempo.

Já na Figura 15b, que representa o grau de intumescimento após 48 horas, observa-se que a concentração de CR não impacta significativamente a capacidade de absorção de água dos hidrogéis. Mesmo com diferentes concentrações de CR, o intumescimento se mantém relativamente constante em torno de 160%, indicando que o hidrogel atinge um estado de equilíbrio que não é influenciado pela quantidade de CR. Esse comportamento sugere que a presença de CR, em até 1,0%, não compromete a estabilidade e a capacidade de absorção de água a longo prazo, reforçando sua adequação para aplicações que exigem reprodutibilidade e consistência no intumescimento.

O ciclo de intumescimento, indicado na Figura 16, apontou um resultado promissor, com baixo decréscimo do grau de intumescimento (pequena perda em relação a absorção de água) ao longo dos 7 ciclos estudados. Os resultados sugerem que o produto sintetizado (AC/CR) pode ser utilizado durante sete vezes sem que haja considerável perda de função de intumescimento.

Além disso, observa-se que a presença de CR, em concentrações de até 1,0%, não interfere significativamente na capacidade de absorção de água dos mesmos.

Figura 16 – Ciclos de grau de intumescimento no estado de equilíbrio para os diferentes hidrogéis contendo diferentes percentagens de cúrcuma.

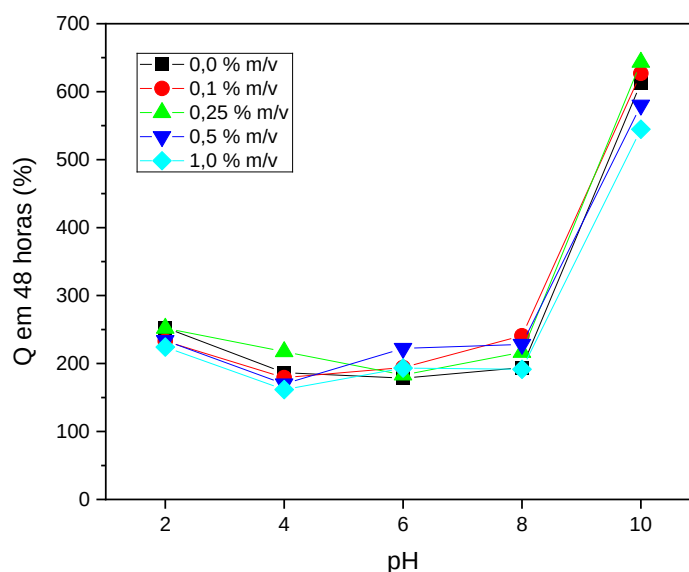


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

O grau de intumescimento das amostras de hidrogel de alginato em pH básico, demonstrado na Figura 17, pode ser explicado por uma série de fatores químicos e físicos. O alginato, sendo um polissacarídeo natural, forma hidrogéis através de interações de seus grupos carboxilatos ($-\text{COO}^-$) com cátions como cálcio (Ca^{2+}). Sob condições básicas de pH, ocorre a desprotonação dos grupos carboxílicos, cujo pK_a está em torno de 3,5 a 4,0. Isso significa que, em pH básico ($\text{pH} > 7$), esses grupos estarão desprotonados, o que aumenta a densidade de cargas negativas presente na rede polimérica de alginato. Esse aumento resulta em maior repulsão eletrostática entre as cadeias de alginato, facilitando a absorção de água e, conseqüentemente, o aumento do grau de intumescimento (Draget *et al.*, 1997; Zohourian Mehr; Kabiri, 2008), Figura 17.

A curcumina, um dos principais componentes da CR, tem propriedades antioxidantes e pode interagir com a matriz de hidrogel. No pH básico, a curcumina pode sofrer mudanças estruturais que favorecem essas interações, influenciando o comportamento de intumescimento do hidrogel (Sikareepaisan; Ruktanonchai; Supaphol, 2011). Este efeito foi observado para as maiores concentrações de CR, ou seja, acima de 0,5% m/v e em $\text{pH} = 10$. Finalmente, o aumento da pressão osmótica, devido à diferença na concentração de íons entre o meio básico e o interior do hidrogel, pode induzir uma captação de água para a estrutura, aumentando ainda mais o intumescimento (Yamauch *et al.*, 2024). Estes fatores combinados explicam o aumento significativo desta propriedade em pH básico, devido à mudança no equilíbrio de forças dentro do hidrogel, permitindo maior absorção de água.

Figura 17 – Dependência do grau de intumescimento no estado de equilíbrio (Q) em diferentes pHs dos hidrogéis contendo diferentes teores de cúrcuma.



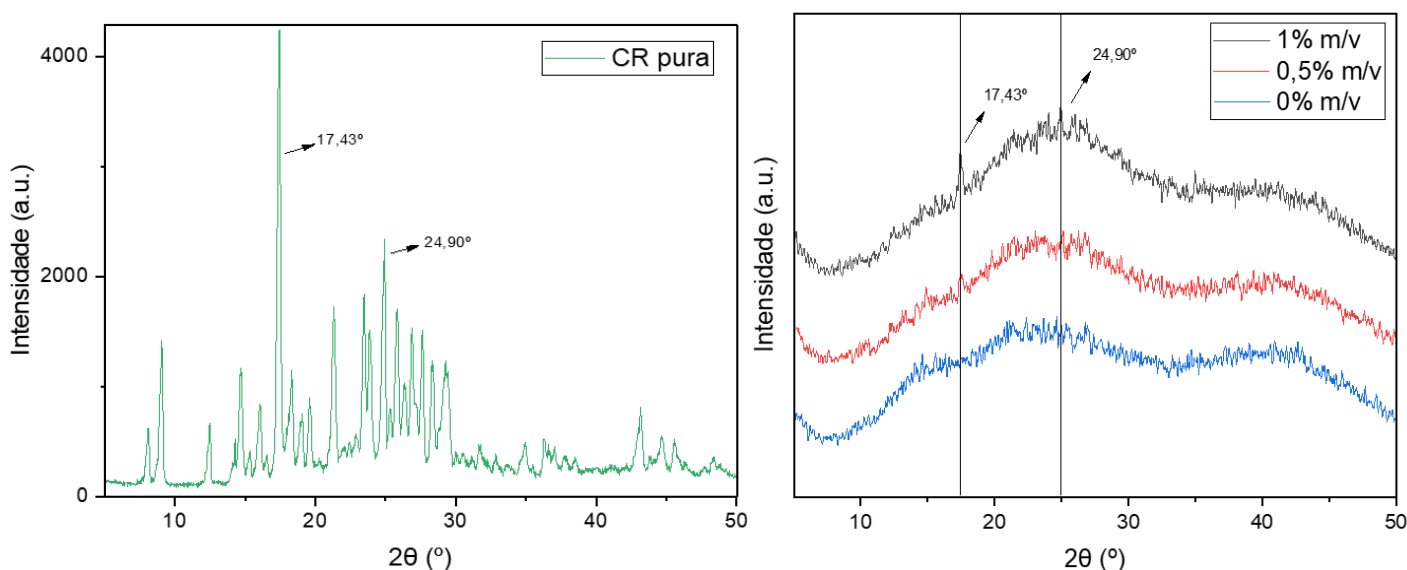
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

6.1.5. Difração de raios-X

As análises dos difratogramas de raios-X das amostras contendo AC/CR permitiram observar uma predominância de regiões amorfas em relação as propriedades estruturais das matrizes estudadas. A partir da Figura 18a, pode-se observar que a CR pura apresentou picos acentuados na faixa de 10° – 30° , indicando estrutura predominantemente cristalina (Wang *et al.*, 2012). Enquanto na Figura 18b, observou-se que os picos em aproximadamente $17,3^{\circ}$ e $24,9^{\circ}$ são encontrados nas amostras de AC/CR, e estes aumentam gradualmente com a concentração de CR, demonstrando um aumento na cristalinidade na estrutura polimérica. Os picos observados nessa faixa podem ser atribuídos a uma nova organização molecular induzida pela presença da cúrcuma, similar ao efeito observado pela introdução de agentes modificadores em hidrogéis descrito por Fernandes (2016). Essa reorganização pode estar associada à formação de interações entre o alginato e os grupos funcionais dos compostos presentes na CR, o que afeta a estrutura da matriz e, potencialmente, suas propriedades mecânicas e térmicas, conforme sugerido por Zhang *et al.* (2024).

Os espectros referentes ao AC, observados na Figura 18b, são consistentes com os encontrados por Fernandes (2016), que também reportou a presença de halos amorfos similares em hidrogéis de alginato de cálcio e de sódio.

Figura 18 – Difratogramas de raios-x das amostras com cúrcuma pura (CR) e com os hidrogéis de concentrações 0, 0,5, 1,0 % m/v de cúrcuma, respectivamente.



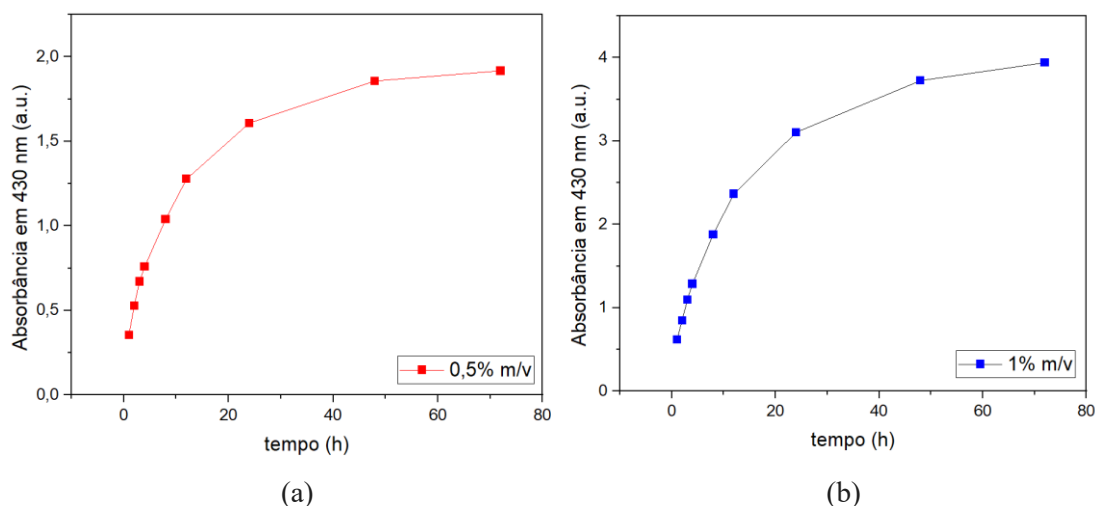
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

6.1.6. Perfil de liberação de CR através de espectroscopia UV-Visível

Os compostos orgânicos presentes na CR possuem um sistema de ligações químicas conjugadas que são responsáveis pela absorção de luz na faixa de comprimento de onda de interesse, como observado por Heger *et al.* (2014). Com o decorrer do tempo, pode haver uma maior solubilização (ou liberação) de curcumina na solução, aumentando a intensidade da absorção na região de 430 nm, sendo mensurado pelo aumento da absorbância. Além disso, a transição eletrônica dos elétrons p nos grupos cetona e nos anéis aromáticos contribui para a absorção nessa faixa específica, como discutido por Brouet; Ohshima (1995). Essas interações moleculares sugerem uma possível mudança na concentração ou no estado físico-químico da CR em solução.

As Figuras 19 (a) e (b) mostram o aumento da absorbância em 430 nm ao longo do tempo para soluções aquosas que receberam os hidrogéis 0,5% m/v e 1,0% m/v, respectivamente. Observa-se um aumento contínuo na absorbância em ambas as concentrações, indicando uma maior solubilização ou estabilidade dos curcuminóides no meio ao longo do tempo. Segundo Zsila; Bikádi; Simonyi (2004), a curcumina apresenta uma faixa de absorção entre 410 nm e 470 nm, dependendo do pH e do meio solubilizante, mas a banda de 430 nm foi selecionada como padrão para este estudo por refletir a maior absorção observada. Esse aumento na absorbância sugere que há uma maior interação da curcumina com o meio reacional, levando a uma liberação gradual da substância na solução. A diferença nas intensidades de absorção entre as duas concentrações estudadas é coerente, pois uma solução mais concentrada, como a de 1,0% m/v, naturalmente apresenta uma absorção mais intensa.

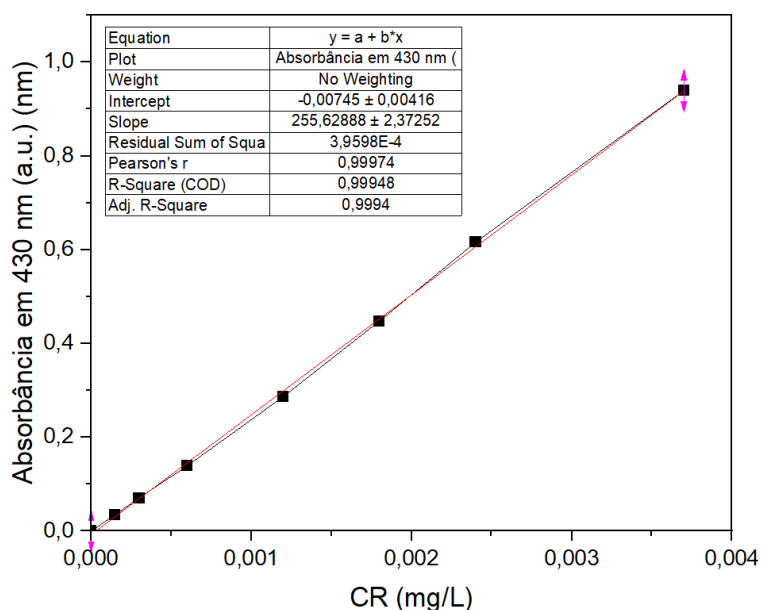
Figura 19 – Dependência da absorbância em 430 nm em função do tempo para as amostras contendo (a) 0,5 %m/v e (b) 1,0 %m/v de cúrcuma.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Os dados obtidos no estudo do perfil de liberação das amostras de 1,0% m/v e 0,5% m/v fornecem informações relevantes sobre o comportamento do sistema em questão. Com base na curva de calibração (Figura 20), foi possível determinar as concentrações correspondentes às absorbâncias medidas, utilizando interpolação para valores dentro do intervalo da curva e extrapolação para valores acima do limite superior.

Figura 20 – Curva de calibração construída para quantificação da cúrcuma (CR).



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

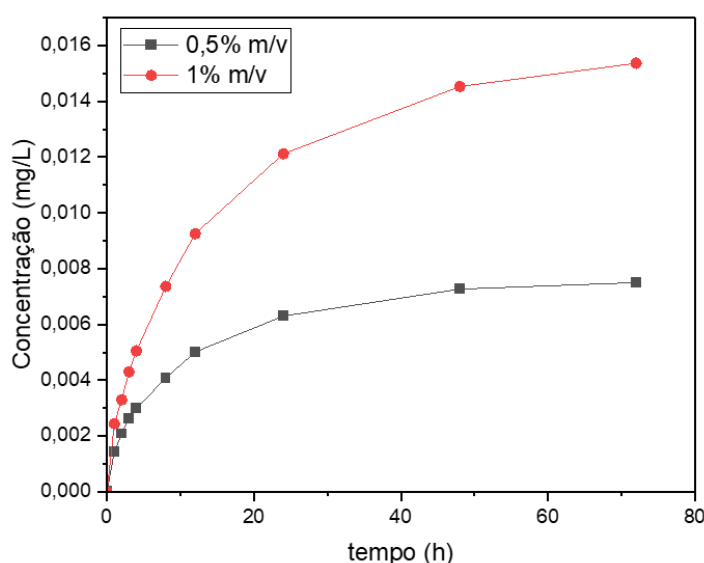
Na amostra contendo 0,5% m/v de CR (Figura 21), o padrão de liberação é semelhante ao apresentado para as amostras contendo 1,0% m/v de CR, mas as concentrações obtidas são menores. Foi observado um perfil de liberação rápido nas primeiras horas, atingindo uma concentração de 0,0041 mg/L após 8 horas, se tornando mais lento até alcançar o equilíbrio em 48 horas. Neste estágio a saturação do meio receptor e/ou a diminuição do gradiente de concentração regulam a difusão do componente ativo.

Os resultados indicam também que o perfil de liberação de CR no hidrogel contendo 1,0% m/v é mais rápido nas primeiras horas devido a maior quantidade inicial do componente ativo. A ausência de um ponto de saturação nesse perfil de liberação sugere que o sistema ainda possui potencial para liberar mais material ativo, caso o período de liberação seja estendido.

Comparando as duas amostras, observa-se que a amostra de 1% m/v é mais adequada para aplicações que demandam uma liberação rápida e com maior teor de CR,

principalmente nas primeiras 8 horas. Enquanto a amostra de 0,5% m/v, se mostra ideal para sistemas que exigem uma liberação mais controlada e gradual ao longo do tempo, porém, com menor quantidade de ativo liberada. Esses resultados destacam a flexibilidade do sistema em atender a diferentes necessidades, dependendo da concentração inicial do componente ativo.

Figura 21 – Concentração acumulativa de cúrcuma em solução ao longo do tempo para hidrogéis contendo cúrcuma.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

6.2. Ensaios biológico

6.2.1. Atividade antimicrobiana

A Tabela 2 exibe os resultados do ensaio de difusão de disco das amostras contendo CR contra o crescimento de *S. aureus*. Somente os curativos contendo 1,0% m/v de CR exibiram efeito antibacteriano sobre duas cepas de bactéria Gram-positivas. Em um estudo feito por Khan *et al.* (2024) com a produção de filmes compostos por celulose bacteriana e CR em pó para curativos, os autores relataram uma notável redução da atividade antibacteriana sobre *E. coli* e *S. aureus*.

A redução expressiva do crescimento bacteriano nos hidrogéis com 1,0% m/v de CR reforça o potencial terapêutico da cúrcuma para a formulação de curativos bioativos. Esse efeito pode estar associado à capacidade da curcumina de inibir a divisão celular bacteriana por interação com a proteína FtsZ, essencial para a citocinese em procariotos.

Além disso, a CR já foi relatada como agente inibidor da formação de biofilmes bacterianos, bloqueando a comunicação celular mediada por *quorum sensing* (Deryabin *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2020).

Embora a CR tenha demonstrado um efeito antibacteriano promissor, sua atividade antimicrobiana isolada pode ser otimizada por meio da associação com outros compostos bioativos. Estudos anteriores indicam que a combinação da curcumina com nanopartículas metálicas, como prata (AgNPs) e óxido de zinco (ZnO), potencializa a ação antimicrobiana e amplia seu espectro de ação contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (SARIİPEK *et al.*, 2024). Além disso, a associação com polímeros antimicrobianos, como a quitosana, pode melhorar a adesão celular e prolongar a liberação controlada do agente ativo (KHAN *et al.*, 2024). A sinergia entre a CR e nanopartículas ou polímeros bioativos poderia minimizar a necessidade de altas concentrações da CR, reduzindo a citotoxicidade observada nas amostras com 1,0% m/v de CR.

Tabela 2 – Atividade antibacteriana de amostras de curativos contendo cúrcuma sobre *Staphylococcus aureus* (ATCC 27664 e ATCC 19095).

Tratamento	Halo de inibição (mm)	
	<i>S. aureus</i> ATCC 27664	<i>S. aureus</i> ATCC 19095
0,0% m/v CR	n.d.	n.d.
0,5% m/v CR	n.d.	n.d.
1,0% m/v CR	10,77±0,68	12,67±1,53

Legenda: CR – *Curcuma longa* L.; n.d. – não detectado.

Resultados expressos como média (n=3) ± desvio padrão.

Houve uma redução notável do desenvolvimento de ambos os patógenos, variando entre 50 e 70% da densidade de células bacterianas vivas. A eficácia aumentou com o acréscimo da concentração da CR empregada.

Bayram Sariipek (2024) avaliou hidrogéis nanofibrosos biopoliméricos contendo nanopartículas de prata (AgNPs) com curcumina como materiais antimicrobianos para terapia de cicatrização de feridas. Ao mensurar a atividade antibacteriana contra *S. aureus* (ATCC 25923) e *E. coli* (ATCC 25922), evidenciou que as amostras contendo às nanoestruturas mostraram atividade antibacteriana contra ambos os microrganismos, especialmente contra *S. aureus* (zona de inibição do crescimento de $14,66 \pm 0,50$ mm). Concentrações elevadas das nanopartículas levaram a uma redução significativa na formação de colônias bacterianas. Os resultados para os hidrogéis

também foram promissores, evidenciando a possibilidade de aplicação biomédica do material na cicatrização de feridas e engenharia de tecidos.

Estudos anteriores evidenciaram de que a curcumina, principal componente bioativo extraído da raiz de *Curcuma longa* L., tem um impacto negativo na divisão celular bacteriana. Esse efeito é em decorrência da interação com a proteína FtsZ, estrutura citoesquelética análoga em função à tubulina eucariótica, mas divergente na composição estrutural, e que exerce um papel fundamental na divisão da célula procariota. Assim, a curcumina intervém em um nível molecular, atuando como um agente potencial no combate às infecções bacterianas (RAHMAN *et al.*, 2020; DAI *et al.*, 2022; Astaneh; Noori; Fereydouni, 2024).

Paralelamente, outros trabalhos relatam uma ação inibitória na formação de sistemas Quorum Sensing/ biofilmes e prevenção da adesão bacteriana aos receptores do hospedeiro em várias espécies, incluindo *S. aureus* (Deryabin *et al.*, 2019 e Zheng *et al.*, 2020), também evidenciando a importância do vegetal no controle da microbiota patogênica.

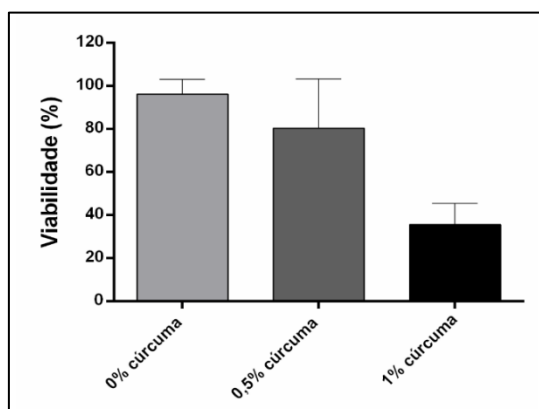
6.2.2. Viabilidade celular

A análise da viabilidade celular utilizando o reagente colorimétrico MTT revela diferentes respostas das células L929 a várias concentrações de CR no curativo de alginato de cálcio. Conforme indicado na Figura 22, a amostra com 1,0% m/v de CR apresentou citotoxicidade significativa, com uma viabilidade celular abaixo de 70%, especificamente em 35%. Em contraste, as amostras com 0% m/v e 0,5% m/v de CR mantiveram uma viabilidade celular acima de 70%, alcançando 90% e 80%, respectivamente. Esses resultados indicam que enquanto concentrações mais altas de CR (1,0% m/v) são citotóxicas para as células L929, concentrações mais baixas (0,5% m/v) são biocompatíveis, mantendo uma viabilidade celular adequada. A amostra sem CR também apresentou alta viabilidade, atuando como controle positivo para a biocompatibilidade do alginato de cálcio.

A concentração de 1,0% m/v de CR mostrou-se excessiva para a linhagem celular L929, resultando em uma significativa redução da viabilidade celular para 35%. Isso sugere que, em altas concentrações, a CR pode induzir efeitos tóxicos, possivelmente devido ao estresse oxidativo ou a interferências na função celular normal. Em concentrações de 0,5% m/v, a CR não apenas manteve a viabilidade celular acima do limiar de citotoxicidade, mas também mostrou uma viabilidade de 80%, indicando um ambiente relativamente seguro para as células. Esse nível de CR pode fornecer benefícios

terapêuticos, como propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sem comprometer a viabilidade celular. A amostra sem CR serviu como controle positivo, mostrando uma viabilidade de 90%. Isso evidencia que o alginato de cálcio, por si só, é biocompatível e não interfere negativamente na viabilidade celular.

Figura 22 – Ensaio de viabilidade celular com o reagente colorimétrico MTT. Porcentagem de viabilidade celular de células L929.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

7. CONCLUSÕES

Este trabalho explorou a bioimpressão 3D de uma matriz híbrida composta por alginato de cálcio (AC) e *Curcuma longa* L. (CR), avaliando suas propriedades físico-químicas e seu efeito em sistemas biológicos. Os resultados obtidos neste estudo demonstram a efetividade da incorporação da CR na matriz polimérica de alginato de cálcio (AC) e suas implicações estruturais, térmicas, físico-químicas e biológicas. A incorporação da CR foi bem-sucedida, sem separação de fases ou precipitação, o que resultou em soluções precursoras com boa viscosidade e estabilidade para a impressão 3D. A análise visual revelou alterações significativas na coloração e expansão dos hidrogéis, evidenciando a interação entre a CR e o AC. O grau de intumescimento demonstrou que a presença de CR não comprometeu a capacidade de absorção de água dos hidrogéis, mantendo sua estabilidade ao longo dos ciclos.

As análises espectroscópicas de FTIR confirmaram a incorporação da CR na matriz polimérica, evidenciada pela presença de bandas características dos grupos funcionais da CR e alterações nos perfis de transmitância. O perfil de liberação de CR em solução demonstrou que a liberação do componente ativo depende diretamente de sua concentração inicial. A amostra de 1% m/v oferece uma liberação rápida e concentrada, atingindo um equilíbrio após cerca de 12 horas. Já a amostra de 0,5% m/v libera o

componente de forma mais prolongada, sem ponto saturação, o que permite uma liberação adicional caso o tempo seja estendido. Isso demonstra a flexibilidade do sistema para atender a diferentes necessidades, seja para liberação rápida ou controlada ao longo do tempo.

Além disso, os difratogramas de raios-X mostraram um aumento na cristalinidade do material com a adição de CR, o que pode impactar suas propriedades mecânicas e térmicas. A análise termogravimétrica revelou que a CR confere maior estabilidade térmica ao hidrogel, reduzindo a taxa de decomposição térmica e aumentando sua resistência a temperaturas elevadas.

Nos ensaios biológicos, os curativos contendo 1,0% m/v de CR apresentaram atividade antimicrobiana significativa contra *S. aureus*, indicando o potencial do material para aplicações biomédicas na prevenção de infecções. Contudo, a viabilidade celular mostrou que concentrações elevadas de CR (1,0% m/v) resultaram em citotoxicidade significativa para células L929, enquanto a concentração de 0,5% m/v manteve uma boa biocompatibilidade. Isso sugere que a dose de CR deve ser otimizada para equilibrar a ação antimicrobiana e a segurança celular.

De maneira geral, os resultados apontam que os hidrogéis de AC incorporados com CR apresentam um grande potencial para uso como curativos bioativos. Suas propriedades estruturais, estabilidade térmica e capacidade de intumescimento indicam boa durabilidade e funcionalidade, enquanto a atividade antimicrobiana destaca sua aplicação na prevenção de infecções em feridas. No entanto, futuras investigações devem focar na otimização da concentração de CR para garantir a segurança celular, bem como avaliar sua performance em condições clínicas simuladas.

Assim, este estudo contribui significativamente para o avanço no desenvolvimento de biomateriais inovadores para a engenharia de tecidos e cicatrização de feridas, abrindo caminhos para novas abordagens terapêuticas baseadas na incorporação de compostos bioativos naturais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXA, Rebeca Leu *et al.* 3D printing of alginate-natural clay hydrogel-based nanocomposites. **Gels**, [s. l.], v. 7, n. 4, 2021.
- ALVES, Bruno C. *et al.* A 3D Printing Scaffold Using Alginate/Hydroxyapatite for Application in Bone Regeneration. **Materials Research**, [s. l.], v. 26, n. suppl 1, 2023.
- ANITHA, A. *et al.* Efficient water soluble O-carboxymethyl chitosan nanocarrier for the delivery of curcumin to cancer cells. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 83, n. 2, p. 452–461, 2011.

ANJOMSHOA, Sima; NAMAZIAN, Mansoor; NOORBALA, Mohammad R. The Effect of Solvent on Tautomerism, Acidity and Radical Stability of Curcumin and Its Derivatives Based on Thermodynamic Quantities. **Journal of Solution Chemistry**, [s. l.], v. 45, n. 7, p. 1021–1030, 2016.

AOUADA, Fauze Ahmad. Synthesis and characterization of methylcellulose polysaccharide and polyacrylamide hydrogels for controlled release of pesticides. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2009.

APTE, Anisha; LIECHTY, Kenneth W.; ZGHEIB, Carlos. Immunomodulatory biomaterials on chemokine signaling in wound healing. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 14, 2023.

ASADI, Nahideh *et al.* Multifunctional hydrogels for wound healing: Special focus on biomacromolecular based hydrogels. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 170, p. 728–750, 2021.

ASTANEH, Mohammad Ebrahim; NOORI, Fariba; FEREDOUNI, Narges. Curcumin-loaded scaffolds in bone regeneration. **Heliyon**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. e32566, 2024.

BANIK, Urmila *et al.* Curcumin: the spicy modulator of breast carcinogenesis. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 98, 2017.

BAYRAM SARIPEK, Fatma. Biopolymeric nanofibrous scaffolds of poly(3-hydroxybutyrate)/chitosan loaded with biogenic silver nanoparticle synthesized using curcumin and their antibacterial activities. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 256, p. 128330, 2024.

BROUET, I.; OHSHIMA, H. Curcumin, an Anti-tumor Promoter and Anti-inflammatory Agent, Inhibits Induction of Nitric Oxide Synthase in Activated Macrophages. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 206, n. 2, p. 533–540, 1995.

CAO, Mei *et al.* Curcumin Promotes Diabetic Foot Ulcer Wound Healing by Inhibiting miR-152-3p and Activating the FBN1/TGF- β Pathway. **Molecular Biotechnology**, [s. l.], v. 66, n. 5, p. 1266–1278, 2024.

CATTELAN, Giada *et al.* Alginate Formulations: Current Developments in the Race for Hydrogel-Based Cardiac Regeneration. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 8, 2020.

CHEN, Zhipeng *et al.* Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 155, p. 81–86, 2014.

DAI, Chongshan *et al.* The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems. **Antioxidants**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 459, 2022.

DEL VALLE, Luís; DÍAZ, Angélica; PUIGGALÍ, Jordi. Hydrogels for Biomedical Applications: Cellulose, Chitosan, and Protein/Peptide Derivatives. **Gels**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 27, 2017.

DERYABIN, Dmitry *et al.* Plant-Derived Inhibitors of AHL-Mediated Quorum Sensing in Bacteria: Modes of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 22, p. 5588, 2019.

DING, Linlin *et al.* Research progress and challenges of composite wound dressings containing plant extracts. **Cellulose**, [s. l.], v. 30, n. 18, p. 11297–11322, 2023.

DRAGET, Kurt Ingar; SKJÅK-BRÆK, Gudmund; SMIDSRØD, Olav. Alginate based new materials. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 21, n. 1–2, p. 47–55, 1997.

FALANGA, V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 88–94, 2004.

FERNANDES, RENAN DA SILVA. **Síntese e caracterização de hidrogéis nanoestruturados contendo argila e zeólita com potencialidade de aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos**. 2016. - UNESP, [s. l.], 2016.

HAMED, Amr *et al.* Development of nanofibrous scaffolds containing polylactic acid modified with turmeric and hydroxyapatite/vivianite nanoparticles for wound dressing applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 259, p. 128624, 2024.

HASSANSHAH, Alireza *et al.* Macrophage-Mediated Inflammation in Skin Wound Healing. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 19, p. 2953, 2022.

HEGER, Michal *et al.* The Molecular Basis for the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin and Its Metabolites in Relation to Cancer. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 222–307, 2014.

ISLAM, Md Zahorul *et al.* Anti-Inflammatory, Wound Healing, and Anti-Diabetic Effects of Pure Active Compounds Present in the Ryudai Gold Variety of *Curcuma longa*. **Molecules**, [s. l.], v. 29, n. 12, p. 2795, 2024.

JAYALAKSHMI, MuthuSrinivasan; THENMOZHI, P; VIJAYARAGAVAN, R. Impact of chronic wound on quality of life among diabetic foot ulcer patients in a selected hospital of Guwahati, Assam, India. **AYU (An international quarterly journal of research in Ayurveda)**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 19, 2020.

KHAN, Fazal Mehmood *et al.* Endolysins: a new antimicrobial agent against antimicrobial resistance. Strategies and opportunities in overcoming the challenges of endolysins against Gram-negative bacteria. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 15, 2024.

KOWALSKI, Piotr S. *et al.* Smart Biomaterials: Recent Advances and Future Directions. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. 3809–3817, 2018.

KULKARNI, A. R., *et al.* Glutaraldehyde cross linked sodium alginate beads containing liquid pesticide for soil application. **J Contr Rel**, [s. l.], v. 63, p. 97–105, 2000.

KUMARI, Amrita *et al.* Wound-Healing Effects of Curcumin and Its Nanoformulations: A Comprehensive Review. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 2288, 2022a.

KUMARI, Amrita *et al.* Wound-Healing Effects of Curcumin and Its Nanoformulations: A Comprehensive Review. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 2288, 2022b.

LEE, Hwa-Rim *et al.* Immobilization of planktonic algal spores by inkjet printing. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 12357, 2019.

LEE, Hyerin *et al.* Nature-Derived Polysaccharide-Based Composite Hydrogels for Promoting Wound Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 23, p. 16714, 2023.

LEE, Kuen Yong; MOONEY, David J. Hydrogels for Tissue Engineering. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 101, n. 7, p. 1869–1880, 2001.

LI, Jiao *et al.* Flame retardancy and thermal degradation mechanism of calcium alginate/CaCO₃ composites prepared via in situ method. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 131, n. 3, p. 2167–2177, 2018.

LI, Y, *et al.* pH sensitive Laponite/alginate hybrid hydrogels: swelling behavior and release mechanism. **Soft Matter**, [s. l.], v. 13, p. 6231–6238, 2011.

LIN, Zhaoyi *et al.* 3D printed alginate/gelatin-based porous hydrogel scaffolds to improve diabetic wound healing. **Giant**, [s. l.], v. 16, p. 100185, 2023.

MAKAROVA, Anastasiya O. *et al.* Ion-Induced Polysaccharide Gelation: Peculiarities of Alginate Egg-Box Association with Different Divalent Cations. **Polymers**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 1243, 2023.

MARTIN, Paul. Wound Healing--Aiming for Perfect Skin Regeneration. **Science**, [s. l.], v. 276, n. 5309, p. 75–81, 1997.

MIR HOSSEINI, Ahmad *et al.* Hydrogel Dressings: Multifunctional Solutions for Chronic Wound Healing; Focusing on In-Vivo Studies. **Journal of Lab Animal Research**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 41–50, 2023.

MOSMANN, Tim. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, [s. l.], v. 65, n. 1–2, p. 55–63, 1983.

NAYAK, AK; PAL, D. Development of pH-sensitive tamarind seed polysaccharide-alginate composite beads for controlled diclofenac sodium delivery using response surface methodology. **Int J Biol Macromol**, [s. l.], v. 49, p. 784–793, 2011.

NGUYEN, Hien Minh *et al.* Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. **RSC Advances**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 5509–5528, 2023a.

NGUYEN, Hien Minh *et al.* Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. **RSC Advances**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 5509–5528, 2023b.

NINAN, Neethu *et al.* Natural Polymer/Inorganic Material Based Hybrid Scaffolds for Skin Wound Healing. **Polymer Reviews**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 453–490, 2015.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Transformando o Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável**. [S. l.: s. n.], 2015.

PACHECO, Karoline M.L. *et al.* Chitosan and chitosan/turmeric-based membranes for wound healing: Production, characterization and application. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 253, p. 127425, 2023.

PARK, H. Fabrication of cross linked alginate beads using electro spraying for adenovirus delivery. **Int J Pharm**, [s. l.], v. 427, p. 417–425, 2012.

PARK, Haesun; PARK, Kinam. Hydrogels in Bioapplications. *In*: [S. l.: s. n.], 1996. p. 2–10.

PRIYADARSINI, Kavirayani. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. **Molecules**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 20091–20112, 2014.

RAHMAN, Md. Tanvir *et al.* Zoonotic Diseases: Etiology, Impact, and Control. **Microorganisms**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 1405, 2020.

RANDAZZO, Michael; *ET AL.* 3D printing in neurosurgery: a systematic review. **Surgical neurology international**, [s. l.], v. 7, p. 801, 2016.

SCHUBERT, Carl; *ET AL.* Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. **British Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 98, 2, p. 159–161, 2014.

SEO, SR; KIM, JC. Photo-responsive interpenetrating network beads of ginate/polyvinyl alcoholcoumarin conjugate. **Drug Dev Ind Pharm**, [s. l.], v. 39, p. 1921–1927, 2013.

SIKAREEPAISAN, Panprung; RUKTANONCHAI, Uracha; SUPAPHOL, Pitt. Preparation and characterization of asiaticoside-loaded alginate films and their potential for use as effectual wound dressings. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 83, n. 4, p. 1457–1469, 2011.

SILVA, Milena Costa *et al.* Avaliação do método de obtenção de scaffolds quitosana/curcumina sobre a estrutura, morfologia e propriedades térmicas. **Matéria (Rio de Janeiro)**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 560–568, 2016.

SILVA, Rosa Luísa de Farias Oliveira Bezer *et al.* Imobilização de enzimas de milho maltado em gel. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 642–648, 2008.

SINGER, Adam J.; CLARK, Richard A.F. Cutaneous Wound Healing. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 341, n. 10, p. 738–746, 1999.

SOLEIMANI, Soraya *et al.* Calcium alginate hydrogels reinforced with cellulose nanocrystals for methylene blue adsorption: Synthesis, characterization, and modelling. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 192, p. 115999, 2023.

SOUGUIR, H. *et al.* Nanoencapsulation of curcumin in polyurethane and polyurea shells by an emulsion diffusion method. **Chemical Engineering Journal**, [s. l.], v. 221, p. 133–145, 2013.

SUETH-SANTIAGO, Vitor *et al.* CURCUMIN, THE GOLDEN POWDER FROM TURMERIC: INSIGHTS INTO CHEMICAL AND BIOLOGICAL ACTIVITIES. **Química Nova**, [s. l.], 2015.

SUPRAPTO, Suprpto; BAROROH, Vicario. Study of curcumin degradation using UV-VIS spectrophotometry and density functional theory. *In*: , 2024. **Anais [...]**. [S. l.: s. n.], 2024. p. 050014.

TANAKA, Fabrício N. *et al.* Water Absorption and Physicochemical Characterization of Novel Zeolite-PMAA-co-PAAm Nanocomposites. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 7286–7295, 2018.

TOPMAN, Gil; LIN, Feng-Huei; GEFEN, Amit. The natural medications for wound healing – Curcumin, Aloe-Vera and Ginger – do not induce a significant effect on the migration kinematics of cultured fibroblasts. **Journal of Biomechanics**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 170–174, 2013.

UMUR, Egemen *et al.* Advances in Three Dimensional Bioprinting for Wound Healing: A Comprehensive Review. **Applied Sciences**, [s. l.], v. 13, n. 18, p. 10269, 2023.

VIDAL URQUIZA, Turner K.; PERALES PÉREZ, O.; GÁLVEZ SALDAÑA, M. Effect of the Cross-Linking with Calcium Ions on the Structural and Thermo-Mechanical Properties of Alginate Films. **MRS Proceedings**, [s. l.], v. 1355, p. mrss11-1355-jj06-16, 2011.

VIVCHARENKO, Vladyslav; TRZASKOWSKA, Marta; PRZEKORA, Agata. Wound Dressing Modifications for Accelerated Healing of Infected Wounds. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 8, p. 7193, 2023.

VUKOVIĆ, Jovana S. *et al.* Zn²⁺/Poly(2-Hydroxyethyl Acrylate/Itaconic Acid) Hydrogels as Potential Antibacterial Wound Dressings. **Macromolecular Chemistry and Physics**, [s. l.], v. 225, n. 1, 2024.

WANG, Wenrui *et al.* Enhanced bioavailability and efficiency of curcumin for the treatment of asthma by its formulation in solid lipid nanoparticles. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], p. 3667, 2012.

WANG, W, *et al.* Immobilization of sodium alginate sulfates on polysulfone ultra filtration membranes for selective adsorption of low-density lipoprotein. **Acta Biomaterialia**, [s. l.], v. 10, p. 234–243, 2014.

WONG, Patrick T. T. Raman Spectroscopy of Thermotropic and High-Pressure Phases of Aqueous Phospholipid Dispersions. **Annual Review of Biophysics and Bioengineering**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1–24, 1984.

YALLAPU, Murali Mohan; JAGGI, Meena; CHAUHAN, Subhash C. β -Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 79, n. 1, p. 113–125, 2010.

YANG, Jen Ming *et al.* Fabrication of Hydrogel Materials for Biomedical Applications. In: [S. l.: s. n.], 2018a. p. 197–224.

YANG, Jen Ming *et al.* Fabrication of Hydrogel Materials for Biomedical Applications. In: [S. l.: s. n.], 2018b. p. 197–224.

YOUSEFIAN, Faraz *et al.* Antimicrobial Wound Dressings: A Concise Review for Clinicians. **Antibiotics**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 1434, 2023.

ZHANG, Linyu *et al.* Chitosan/oxidized sodium alginate/Ca²⁺ hydrogels: Synthesis, characterization and adsorption properties. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 156, p. 110368, 2024.

ZHAO, Wanting *et al.* Morphology and Thermal Properties of Calcium Alginate/Reduced Graphene Oxide Composites. **Polymers**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 990, 2018.

ZHENG, Jinshui *et al.* A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of

Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 2782–2858, 2020.

ZOROFCHIAN MOGHADAMTOUSI, Soheil *et al.* A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2014, p. 1–12, 2014.

ZSILA, Ferenc; BIKÁDI, Zsolt; SIMONYI, Miklós. Circular dichroism spectroscopic studies reveal pH dependent binding of curcumin in the minor groove of natural and synthetic nucleic acids. **Org. Biomol. Chem.**, [s. l.], v. 2, n. 20, p. 2902–2910, 2004.

APÊNDICE

Tabela 3 – Valores obtidos dos gráficos de análises de TG e DTG dos hidrogéis preparados com diferentes teores de CR.

1º Evento térmico				
Amostra	0%	0,5%	1,0%	CR pura
T. inicial	27,9	35,0	31,8	172,72
T. final	181,5	167,6	167,7	184,30
T. máxima	63,4	67,2	65,6	178,31
%massa	13,4	10,7	10,9	0,72
2º Evento térmico				
Amostra	0%	0,5%	1,0%	CR pura
T. inicial	181,5	167,6	167,0	184,30
T. final	203,7	238,0	239,7	473,62
T. máxima	188,2	205,3	208,1	380,84
%massa	5,9	19,0	16,6	53,4
3º Evento térmico				
Amostra	0%	0,5%	1,0%	CR pura
T. inicial	203,7	238,0	239,7	473,62
T. final	232,4	381,6	402,0	800,0
T. máxima	214,1	275,6	275,8	506,94
%massa	10,2	23,9	26,8	9,3
4º Evento térmico				
Amostra	0%	0,5%	1,0%	
T. inicial	232,4	381,6	402,0	
T. final	403,8	600,3	590,9	
T. máxima	264,0	480,8	481,4	
%massa	26,6	10,5	8,5	
5º Evento térmico				
Amostra	0%	0,5%	1,0%	
T. inicial	403,8	600,3	590,9	
T. final	594,9	900,0	900,0	
T. máxima	483,3	845,3	833,0	
%massa	8,7	9,9	9,6	
6º Evento térmico				
Amostra	0%			
T. inicial	594,9			
T. final	900,0			
T. máxima	839,2			
%massa	9,85			